ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Влияние имплантации нового отечественного протеза в аортальную позицию на функциональный класс СН через год после операции

Дисфункция легочного гомографта после операции Росса у взрослых пациентов: опыт одного центра

Эффективность и безопасность имплантации окклюзирующих устройств ушка ЛП у больных с фибрилляцией предсердий и высоким тромбоэмболическим и геморрагическим риском

Отдаленные результаты нового способа бедренно-подколенного шунтирования

Клинико-функциональные особенности и качество жизни при депрессивных расстройствах у пациентов перенесших тромбэндартерэктомию

Госпитальная динамика показателей диастолической функции левого желудочка у пациентов, перенесших операцию коронарного шунтирования

Деформация левого предсердия в оценке СНсФВ у больных артериальной гипертензией

В ФОКУСЕ:

Кардиохирургия

Рис. 1. Основные противопоказания к приему антикоагулянтной терапии в исследуемых группах. См. на стр. 23.

№ 8 | 2022

Новый образовательный проект РКО

NEXUS

АКАДЕМИЯ КОМОРБИДНОСТИ

Как лечить пациента с множественными заболеваниями?
Как применять клинические рекомендации по разным нозологиям?
Где найти разбор клинических случаев сложных пациентов?

Переходи на сайт nexusacademy.ru
для ответа на эти и многие другие вопросы.

Отсканируй QR-код — это наш сайт

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 27 (8) 2022
издается с 1996 г.

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати 06.04.1998 г. Свидетельство № 017388

Периодичность: 12 номеров в год
Установочный тираж — 7 000 экз.

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК

Журнал включен в Scopus, EBSCO, DOAJ

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2021) 3,114
импакт-фактор (2021) 2,135

Полнотекстовые версии
всех номеров размещены на сайте Научной Электронной Библиотеки:
www.elibrary.ru

Архив номеров: *www.roscardio.ru, cardio.medi.ru/66.htm*

Правила публикации авторских материалов:
https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines

Прием статей в журнал:
www.russjcardiol.elpub.ru

Информация о подписке:
www.roscardio.ru/ru/subscription.html

Открытый доступ к архивам и текущим номерам

Перепечатка статей возможна только с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

Отпечатано: типография “OneBook”, ООО “Сам Полиграфист”, 129090, Москва, Протопоповский пер., 6. www.onebook.ru

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
Алекян Б. Г. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Беленков Ю. Н. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Бойцов С. А. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Васюк Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор
Воевода М. И. (Новосибирск) д.м.н., профессор, академик РАН
Галявич А. С. (Казань) д.м.н., профессор
Карпов Р. С. (Томск) д.м.н., профессор, академик РАН
Карпов Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор
Кашталап В. В. (Кемерово) д.м.н.
Кобякова О. С. (Москва) д.м.н., профессор
Козиолова Н. А. (Пермь) д.м.н., профессор
Конради А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН
Лопатин Ю. М. (Волгоград) д.м.н., профессор
Мареев В. Ю. (Москва) д.м.н., профессор
Михайлов Е. Н. (Санкт-Петербург) д.м.н.
Недошивин А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Никулина С. Ю. (Красноярск) д.м.н., профессор
Овчинников Д. А. (Санкт-Петербург)
Ревишвили А. Ш. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Скибицкий В. В. (Краснодар) д.м.н., профессор
Стародубов В. И. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Таратухин Е. О. (Москва) доцент
Чазова И. Е. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Чернова А. А. (Красноярск) д.м.н.
Чумакова Г. А. (Барнаул) д.м.н., профессор
Шальнова С. А. (Москва) д.м.н., профессор
Якушин С. С. (Рязань) д.м.н., профессор

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ
Таратухин Е. О. (Москва)

ОТВЕТСТВЕННЫЕ РЕДАКТОРЫ НОМЕРА
Чернова А. А. (Красноярск) д.м.н.
Чернявский А. М. (Новосибирск) д.м.н., профессор

Адрес Редакции:
119049, Москва,
ул. Шаболовка, 23-254
e-mail: cardiojournal@yandex.ru
Тел. +7 (985) 768 43 18

Издательство:
ООО “Силицея-Полиграф”
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)
Атьков О. Ю. (Москва)
Арутюнов Г. П. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)
Гафаров В. В. (Новосибирск)
Говорин А. В. (Чита)
Дземешкевич С. Л. (Москва)
Дупляков Д. В. (Самара)
Караськов А. М. (Новосибирск)
Концевая А. В. (Москва)
Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)
Либис Р. А. (Оренбург)
Недбайкин А. М. (Брянск)
Недогода С. В. (Волгоград)
Олейников В. Э. (Пенза)
Палеев Ф. Н. (Москва)
Покровский С. Н. (Москва)
Першуков И. В. (Воронеж)
Протасов К. В. (Иркутск)
Тюрина Т. В. (Ленинградская область)
Хлудеева Е. А. (Владивосток)
Шульман В. А. (Красноярск)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)
Стефан Анкер (Германия)
Салим Беркинбаев (Казахстан)
Рихард Чешка (Чешская республика)
Франческо Косентино (Италия)
Роберто Феррари (Италия)
Жан Шарль Фрушар (Франция)
Владимир Габинский (США)
Владимир Коваленко (Украина)
Мишель Комажда (Франция)
Равшанбек Курбанов (Узбекистан)
Стивен Ленц (США)
Жильбер Массар (Франция)
Маркку Ниеминен (Финляндия)
Питер Нильсон (Швеция)
Джанфранко Парати (Италия)
Михаил Попович (Молдова)
Фаусто Дж. Пинто (Португалия)
Адам Торбицки (Польша)
Ярле Вааге (Норвегия)
Панагиотис Вардас (Греция)
Маргус Виигимаа (Эстония)
Хосе-Луис Заморано (Испания)

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.*

Секретарь редакции *Кулаков П. А.*
e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Выпускающие редакторы
Рыжов Е. А.
Рыжова Е. В.

Научный редактор *Морозова Е. Ю.*

Ответственный переводчик *Клещеногов А. С.*

Дизайн, верстка *Звёздкина В. Ю., Морозова Е. Ю.*

Отдел распространения *Гусева А. Е.*
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Отдел рекламы, размещение дополнительных материалов *Абросимова Алина*,
Менеджер по работе с партнерами Российского кардиологического общества
Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005543
e-mail: partners@scardio.ru

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

Russian Society of Cardiology

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388 dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year
Circulation — 7 000 copies

The Journal is in the List of the leading scientific journals and publications of the Supreme Examination Board (VAK)

The Journal is included in Scopus, EBSCO, DOAJ

Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2021) 3,114
Impact-factor (2021) 2,135

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Instructions for authors:
https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription:
www.roscardio.ru/ru/subscription.html

Open Access

For information on how to request permissions to reproduce articles/information from this journal, please contact with publisher

The mention of trade names, commercial products or organizations, and the inclusion of advertisements in the journal do not imply endorsement by editors, editorial board or publisher

Printed: OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.
129090, Moscow, Protopopovsky per., 6.
www.onebook.ru

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 27 (8) 2022
founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF
Evgeny V. Shlyakhto (St. Petersburg) Professor, Academician RAS

ASSOCIATE EDITORS
Bagrat G. Alekyan (Moscow) Professor, Academician RAS
Yury N. Belenkov (Moscow) Professor, Academician RAS
Sergey A. Boytsov (Moscow) Professor, Academician RAS
Yury A. Vasyuk (Moscow) Professor
Mikhail I. Voevoda (Novosibirsk) Professor, Academician RAS
Albert S. Galyavich (Kazan) Professor
Rostislav S. Karpov (Tomsk) Professor, Academician RAS
Yury A. Karpov (Moscow) Professor
Vasily V. Kashtalap (Kemerovo) MScD
Olga S. Kobyakova (Moscow) Professor
Natalya A. Koziolova (Perm) Professor
Aleksandra O. Konradi (St. Petersburg) Professor, Academician RAS
Yury M. Lopatin (Volgograd) Professor
Viacheslav Yu. Mareev (Moscow) Professor
Evgeny N. Mikhaylov (St. Petersburg) MScD
Alexandr O. Nedoshivin (St. Petersburg) Professor
Svetlana Yu. Nikulina (Krasnoyarsk) Professor
Dmitry A. Ovchinnikov (St. Petersburg)
Amiran Sh. Revishvili (Moscow) Professor, Academician RAS
Vitalii V. Skibitskiy (Krasnodar) Professor
Vladimir I. Starodubov (Moscow) Professor, Academician RAS
Evgeny O. Taratukhin (Moscow) Associate Professor
Irina E. Chazova (Moscow) Professor, Academician RAS
Anna A. Chernova (Krasnoyarsk) MScD
Galina A. Chumakova (Barnaul) Professor
Svetlana A. Shalnova (Moscow) Professor
Sergey S. Yakushin (Ryazan) Professor

EXECUTIVE SECRETARY
Evgeny O. Taratukhin (Moscow)

EXECUTIVE EDITORS OF THE ISSUE
Anna A. Chernova (Krasnoyarsk) MScD
Alexandr M. Chernyavsky (Novosibirsk) Professor

Editorial office:
119049, Moscow,
ul. Shabolovka, 23-254
e-mail: cardiojournal@yandex.ru
Tel. +7 (985) 768 43 18

Publisher:
Silicea-Poligraf
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

ADVISORY BOARD

Aligadzhi A. Abdullaev (Makhachkala)
Oleg Yu. Atkov (Moscow)
Grigory P. Arutyunov (Moscow)
Yan L. Gabinsky (Ekaterinburg)
Valery V. Gafarov (Novosibirsk)
Anatoly V. Govorin (Chita)
Sergei L. Dzemeshkevich (Moscow)
Dmitry V. Duplyakov (Samara)
Alexandr M. Karaskov (Novosibirsk)
Anna V. Kontsevaya (Moscow)
Dmitry S. Lebedev (St. Petersburg)
Roman A. Libis (Orenburg)
Andrei M. Nedbaikin (Bryansk)
Sergey V. Nedogoda (Volgograd)
Valentin E. Oleynikov (Penza)
Philip N. Paleev (Moscow)
Sergey N. Pokrovskiy (Moscow)
lgor V. Pershukov (Voronezh)
Konstantin V. Protasov (Irkutsk)
Tatiana V. Tyurina (Leningradskaya oblast)
Elena A. Khludeeva (Vladivostok)
Vladimir A. Shulman (Krasnoyarsk)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamyan (Armenia)
Stefan Anker (Germany)
Salim Berkinbayev (Kazahstan)
Richard Ceska (Czech Republic)
Francesco Cosentino (Italy)
Roberto Ferrari (Italy)
Jean Charles Fruchart (France)
Vladimir Gabinsky (USA)
Vladimir Kovalenko (Ukraine)
Michel Komajda (France)
Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)
Steven Lentz (USA)
Gilbert Massard (France)
Markku Nieminen (Finland)
Peter Nilsson (Sweden)
Gianfranco Parati (Italy)
Mihail Popovici (Moldova)
Fausto J. Pinto (Portugal)
Adam Torbicki (Poland)
Jarle Vaage (Norway)
Panagiotis Vardas (Greece)
Margus Viigimaa (Estonia)
Jose-Luis Zamorano (Spain)

EDITORIAL OFFICE

Managing Editor *Yulia V. Rodionova*

Secretary *Petr A. Kulakov*
e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Assistant Managing Editors
Evgeny A. Ryzhov
Elena V. Ryzhova

Science Editor *Elena Yu. Morosova*

Senior translator *Anton S. Kleschenogov*

Design, desktop publishing *Vladislava Yu. Zvezdkina, Elena Yu. Morosova*

Distribution department *Anna Guseva*
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Advertising department *Alina Abrosimova*
Tel.: 8 (812) 702-37-49 ext. 005543
e-mail: partners@scardio.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Петлин К. А., Косовских Е. А., Черных Ю. Н., Козлов Б. Н.
Влияние имплантации нового отечественного протеза в аортальную позицию на функциональный класс сердечной недостаточности через год после операции
8
Petlin K. A., Kosovskikh E. A., Chernykh Yu. N., Kozlov B. N.
Influence of implantation of a novel domestic prosthetic aortic valve on the functional class of heart failure one year after surgery

Энгиноев С. Т., Кондратьев Д. А., Зеньков А. А., Магомедов Г. М., Рашидова Т. К., Абдурахманов А. А., Чернов И. И., Тарасов Д. Г.
Дисфункция легочного гомографта после операции Росса у взрослых пациентов: опыт одного центра
13
Enginoev S. T., Kondratiev D. A., Zenkov A. A., Magomedov G. M., Rashidova T. K., Abdurakhmanov A. A., Chernov I. I., Tarasov D. G.
Pulmonary homograft dysfunction after Ross procedure in adults: a single center experience

Певзнер Д. В., Семенова А. А., Кострица Н. С., Меркулова И. А., Комаров А. Л., Меркулов Е. В.
Эффективность и безопасность имплантации окклюзирующих устройств ушка левого предсердия у больных с фибрилляцией предсердий и высоким тромбоэмболическим и геморрагическим риском
20
Pevzner D. V., Semenova A. A., Kostritsa N. S., Merkulova I. A., Komarov A. L., Merkulov E. V.
Efficacy and safety of left atrial appendage closure in patients with atrial fibrillation and high thromboembolic and bleeding risk

Закеряев А. Б., Виноградов Р. А., Сухоручкин П. В., Бутаев С. Р., Бахишев Т. Э., Дербилов А. И., Ураков Э. Р., Барышев А. Г., Порханов В. А.
Отдаленные результаты нового способа бедренно-подколенного шунтирования
32
Zakeryaev A. B., Vinogradov R. A., Sukhoruchkin P. V., Butaev S. R., Bakhishev T. E., Derbilov A. I., Urakov E. R., Baryshev A. G., Porkhanov V. A.
Long-term outcomes of a novel method of femoropopliteal bypass

Каменская О. В., Клинкова А. С., Логинова И. Ю., Поротникова С. С., Волкова И. И., Ломиворотов В. Н., Чернявский А. М.
Клинико-функциональные особенности и качество жизни при депрессивных расстройствах у пациентов, перенесших тромбэндартерэктомию из легочной артерии
42
Kamenskaya O. V., Klinkova A. S., Loginova I. Yu., Porotnikova S. S., Volkova I. I., Lomivorotov V. N., Chernyavskiy A. M.
Clinical and functional features and quality of life in depressive disorders in patients undergoing pulmonary thromboendarterectomy

Мингалимова А. Р., Драпкина О. М., Бикбова Н. М., Сагиров М. А., Мазанов М. Х., Тимербаев А. В., Аргир И. А.
Госпитальная динамика показателей диастолической функции левого желудочка у пациентов, перенесших операцию коронарного шунтирования
50
Mingalimova A. R., Drapkina O. M., Bikbova N. M., Sagirov M. A., Mazanov M. Kh., Timerbaev A. V., Argir I. A.
Inhospital changes of left ventricular diastolic function in patients undergoing coronary bypass surgery

Мазур Е. С., Мазур В. В., Баженов Н. Д., Нилова О. В., Николаева Т. О.
Деформация левого предсердия в оценке сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у больных артериальной гипертензией
56
Mazur E. S., Mazur V. V., Bazhenov N. D., Nilova O. V., Nikolaeva T. O.
Left atrial strain in assessing heart failure with preserved ejection fraction in hypertensive patients

Циванюк М. М., Гельцер Б. И., Шахгельдян К. И., Вишневский А. А., Шекунова О. И.
Показатели клинического анализа крови, липидного спектра и их соотношений в прогнозировании обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема ST
66
Tsivanyuk M. M., Geltser B. I., Shakhgeldyan K. I., Vishnevsky A. A., Shekunova O. I.
Parameters of complete blood count, lipid profile and their ratios in predicting obstructive coronary artery disease in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome

Семенюта В. В., Мыссыев М., Сотников А. В., Яковлев Д. А., Эльмаджи Р. В., Битиева А. М., Доленко О. В.
Клинические аспекты оценки высокочувствительного тропонина Т после операции аортокоронарного шунтирования 75

Semenyuta V. V., Myssiev M., Sotnikov A. V., Yakovlev D. A., Elmadzhi R. V., Bitieva A. M., Dolenko O. V.
Clinical aspects of the assessment of high-sensitivity troponin T after coronary artery bypass surgery

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

Затолокин В. В., Вечерский Ю. Ю., Манвелян Д. В., Козлов Б. Н.
Роль антагонистов кальциевых каналов дигидропиридиновой группы при операции коронарного шунтирования с использованием лучевой артерии 80

Zatolokin V. V., Vechersky Yu. Yu., Manvelyan D. V., Kozlov B. N.
Role of dihydropyridine calcium channel blockers in coronary bypass surgery using the radial artery graft

Марков В. А., Дупляков Д. В., Константинов С. Л., Клейн Г. В., Аксентьев С. Б., Платонов Д. Ю., Вышлов Е. В., Пономарев Э. А., Рабинович Р. М., Макаров Е. Л., Кулибаба Е. В., Юневич Д. С., Крицкая О. В., Баранов Е. А., Талибов О. Б., Куценко В. А., Орловский А. А., Вязова Н. Л., Колединский А. Г., Семенов А. М., Семенов М. П., Яровая Е. Б., Ускач Т. М., Шахнович Р. М., Терещенко С. Н., Маркин С. С.
Расширенные результаты применения лекарственного препарата Фортелизин® в исследовании ФРИДОМ1 и реальной клинической практике 85

Markov V. A., Duplyakov D. V., Konstantinov S. L., Klein G. V., Aksentiev S. B., Platonov D. Yu., Vyshlov E. V., Ponomarev E. A., Rabinovich R. M., Makarov E. L., Kulibaba E. V., Yunevich D. S., Kritskaya O. V., Baranov E. A., Talibov O. B., Kutsenko V. A., Orlovsky A. A., Vyazova N. L., Koledinsky A. G., Semenov A. M., Semenov M. P., Yarovaya E. B., Uskach T. M., Shakhnovich R. M., Tereshchenko S. N., Markin S. S.
Advanced results of Fortelyzin® use in the FRIDOM1 study and real clinical practice

ПРЕСС-РЕЛИЗЫ

PRESS RELEASES

Совершенствование системы оказания медицинской помощи и лекарственного обеспечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью на территории Северо-Западного федерального округа. Пресс-релиз 95

Improving the system of medical care and drug provision for patients with chronic heart failure in the North-Western Federal District. Press release

Совершенствование системы оказания медицинской помощи и лекарственного обеспечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью на территории Южного федерального округа. Пресс-релиз 97

Improving the system of medical care and drug provision for patients with chronic heart failure in the Southern Federal District. Press release

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

CLINICAL CASES

Шукуров Ф. Б., Баронец Т. П., Руденко Б. А., Васильев Д. К., Фещенко Д. А.
Изменение показателя моментального резерва кровотока в “артерии-доноре” при многососудистом поражении коронарного русла 99

Shukurov F. B., Baronets T. P., Rudenko B. A., Vasiliev D. K., Feshchenko D. A.
Change in instantaneous wave-free ratio in the donor artery in multivessel coronary disease: a case report

Прокопенко А. В., Иваницкий Э. А.
Подкожный кардиовертер-дефибриллятор, отбор пациентов, техника имплантации, послеоперационное ведение в ФЦССХ г. Красноярска 104

Prokopenko A. V., Ivanitskiy E. A.
Subcutaneous cardioverter-defibrillator, patient selection, implantation, postoperative management in the Krasnoyarsk

Гурбанова А. А., Переверзева К. Г., Бирюков С. А., Якушин С. С.
Клинический случай инфаркта миокарда, развившегося на фоне анафилактического шока (синдром Коуниса) 109

Gurbanova A. A., Pereverzeva K. G., Biryukov S. A., Yakushin S. S.
Myocardial infarction in combination with anaphylactic shock (Kounis syndrome): a case report

Антропова О. Н., Вишнякова Т. В., Осипова И. В.
Клинический случай рецидива рабдомиосаркомы левого предсердия 114

Antropova O. N., Vishnyakova T. V., Osipova I. V.
Recurrent left atrial rhabdomyosarcoma: a case report

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Терешина О. В., Дмитриев О. В.
Новые и традиционные эхокардиографические показатели для выбора тактики ведения пациентов с дегенеративными заболеваниями митрального клапана 118

Алиева А. М., Созыкин А. В., Теплова Н. В., Резник Е. В., Изимариева Д. В., Новикова Н. А., Лозовский И. В., Аверин Е. Е., Валиев Р. К., Никитин И. Г.
Тенасцин-С в качестве кардиоваскулярного маркера 126

Головкин А. С., Кудрявцев И. В., Федотов П. А., Калинина О. В.
Новые аспекты влияния факторов иммунитета и микробиома на реакции отторжения трансплантированного сердца 135

Бадоян А. Г., Горгулько А. П., Хелимский Д. А., Крестьянинов О. В., Берген Т. А., Найденов Р. А., Баранов А. А.
Роль коллатерального кровообращения в поддержании и восстановлении функции миокарда левого желудочка и современные методы его оценки 142

LITERATURE REVIEWS

Tereshina O. V., Dmitriev O. V.
Novel and conventional echocardiographic parameters for choosing management tactics in patients with degenerative mitral valve diseases 118

Alieva A. M., Sozykin A. V., Teplova N. V., Reznik E. V., Izimarieva D. V., Novikova N. A., Lozovsky I. V., Averin E. E., Valiev R. K., Nikitin I. G.
Tenascin-C as a cardiovascular marker 126

Golovkin A. S., Kudryavtsev I. V., Fedotov P. A., Kalinina O. V.
New aspects of the influence of immunity and microbiome on heart transplant rejection 135

Badoyan A. G., Gorgulko A. P., Khelimsky D. A., Krestyaninov O. V., Bergen T. A., Naydenov R. A., Baranov A. A.
Role of collateral circulation in maintaining and restoring the left ventricular function and modern methods for its assessment 142

текст доступен в электронной версии
text is available in electronic version

ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2022):
http://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines

Российский кардиологический журнал 2022;27(8):4829
doi:10.15829/1560-4071-2022-4829
https://russjcardiol.elpub.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Влияние имплантации нового отечественного протеза в аортальную позицию на функциональный класс сердечной недостаточности через год после операции

Петлин К. А., Косовских Е. А., Черных Ю. Н., Козлов Б. Н.

Цель. Оценить изменения выраженности хронической сердечной недостаточности (ХСН) через 1 год после протезирования аортального клапана новым биологическим протезом с системой “easy change”.
Материал и методы. В исследование включены 59 пациентов (24 мужчины и 35 женщин) с диагнозом дегенеративный порок аортального клапана без сопутствующей кардиальной патологии. Средний возраст пациентов составил 69,6±4,3 лет. Проводили оценку функционального класса (ФК) ХСН по NYHA, тест шестиминутной ходьбы. Также для определения тяжести ХСН использовали уровень N-концевого промозгового натрийуретрического пептида (NT-proBNP) в плазме венозной крови до и после операции. У 31 пациента (52,5%) до операции определен III ФК ХСН по NYHA.
Результаты. При сравнительном анализе показателей ФК ХСН получили статистически значимую разницу. Так, после имплантации МедИнж-БИО в аортальную позицию, дистанция теста шестиминутной ходьбы увеличилась в среднем на 125 м (p=0,001). Уровень NT-proBNP снизился с 162,2 пг/мл до 63,7 пг/мл (p=0,003).
Заключение. При проведенном анализе годичных результатов после имплантации нового составного ксеноперикардильного каркасного протеза аортального клапана отмечено объективное снижение выраженности ХСН по результатам теста шестиминутной ходьбы и уровню NT-proBNP в плазме венозной крови.

Ключевые слова: дегенеративный порок аортального клапана, сердечная недостаточность, тест шестиминутной ходьбы, мозговой натрийуретический пептид.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-315-90079/20.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Петлин К. А.* — к.м.н., зав. кардиохирургическим отделением № 1, ORCID: 0000-0001-9906-9945, Косовских Е. А. — аспирант отделения сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0001-5055-5950, Черных Ю. Н. — врач-кардиолог кардиохирургического отделения № 1, ORCID: 0000-0001-5033-8307, Козлов Б. Н. — д.м.н., зав. отделением сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-0217-7737.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
kpetlin@yandex.ru

АК — аортальный клапан, ЛЖ — левый желудочек, ТШХ — тест шестиминутной ходьбы, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, ЭПО — эффективная площадь открытия, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретрический пептид.

Рукопись получена 27.12.2021
Рецензия получена 15.02.2022
Принята к публикации 22.02.2022

BY 4.0

Для цитирования: Петлин К. А., Косовских Е. А., Черных Ю. Н., Козлов Б. Н. Влияние имплантации нового отечественного протеза в аортальную позицию на функциональный класс сердечной недостаточности через год после операции. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(8):4829. doi:10.15829/1560-4071-2022-4829. EDN ARYTMS

Influence of implantation of a novel domestic prosthetic aortic valve on the functional class of heart failure one year after surgery

Petlin K. A., Kosovskikh E. A., Chernykh Yu. N., Kozlov B. N.

Aim. To assess the severity of heart failure (HF) 1 year after aortic valve replacement with a novel bioprosthetic valve with the “easy change” system.
Material and methods. The study included 59 patients (24 men and 35 women) diagnosed with degenerative aortic valve disease without concomitant cardiac pathology. The mean age of the patients was 69,6±4,3 years. An assessment of NYHA HF class using six-minute walk test was carried out. The venous plasma level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) before and after surgery was also used to determine the severity of HF. In 31 patients (52,5%), NYHA class III HF was determined before surgery.
Results. Comparative analysis of HF classes revealed a significant difference. Thus, after implantation of MedEng-BIO prosthetic aortic valve, the distance of the six-minute walk test increased by an average of 125 m (p=0,001). NT-proBNP level decreased from 162,2 pg/ml to 63,7 pg/ml (p=0,003).
Conclusion. One-year follow-up of patients after implantation of a novel bioprosthetic aortic valve showed an objective decrease in the severity of HF according to six-minute walk test and NT-proBNP level in venous blood plasma.

Keywords: degenerative aortic valve disease, heart failure, six-minute walk test, brain natriuretic peptide.

Relationships and Activities. The research was carried out with the financial support of the RFBR in the framework of the scientific project No. 20-315-90079/20.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Petlin K. A.* ORCID: 0000-0001-9906-9945, Kosovskikh E. A. ORCID: 0000-0001-5055-5950, Chernykh Yu. N. ORCID: 0000-0001-5033-8307, Kozlov B. N. ORCID: 0000-0002-0217-7737.

*Corresponding author: kpetlin@yandex.ru

Received: 27.12.2021 **Revision Received:** 15.02.2022 **Accepted:** 22.02.2022

For citation: Petlin K. A., Kosovskikh E. A., Chernykh Yu. N., Kozlov B. N. Influence of implantation of a novel domestic prosthetic aortic valve on the functional class of heart failure one year after surgery. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(8):4829. doi:10.15829/1560-4071-2022-4829. EDN ARYTMS

Дегенеративное поражение аортального клапана (АК) является наиболее частым приобретённым пороком сердца, требующим хирургического или транскатетерного вмешательства [1, 2]. Преобладающая морфологическая форма порока — стеноз АК [3]. Прогрессирование аортального стеноза происходит постепенно. В ответ на повышенную нагрузку развиваются компенсаторные изменения миокарда левого желудочка (ЛЖ). Постепенное развитие гипертрофии, при отсутствии хирургического лечения, приводит к появлению диастолической, а затем и систолической дисфункции ЛЖ [4]. Дегенеративный порок АК является прогрессирующим заболеванием, и после возникновения левожелудочковой недостаточности, без замены клапана, средняя продолжительность жизни пациентов, по мнению некоторых авторов, составляет <2 лет [5]. Проявления хронической сердечной недостаточности (ХСН) составляют основной симптомокомплекс в клинической картине дегенеративного порока АК. Согласно актуальным клиническим рекомендациям всем пациентам, кроме тех, чья ожидаемая продолжительность жизни составляет <1 года, рекомендована коррекция аортального порока (транскатетерная имплантация или хирургическая замена клапана) [6, 7].

Целью данного исследования является оценка изменения выраженности ХСН через 1 год после протезирования АК новым биологическим протезом с системой “easy change”.

Материал и методы

Исследование является проспективным, одноцентровым. Для анализа использованы данные 59 пациентов (24 мужчины и 35 женщин) с диагнозом дегенеративный порок АК без сопутствующей кардиальной патологии. Средний возраст пациентов составил 69,6±4,3 лет. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом клинического центра. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Основные жалобы, предъявляемые пациентами, были характерными для представленной нозологии: слабость, одышка, головокружения, боли в грудной клетке, ощущение перебоев в работе сердца. Проводили оценку выраженности ХСН по данным теста шестиминутной ходьбы (ТШХ), выполненного согласно стандартному протоколу. Полученные результаты теста соотносили с функциональным классом (ФК) ХСН по NYHA. Также для определения тяжести ХСН использовали уровень N-концевого промозгового натрийуретрического пептида (NT-proBNP) в плазме венозной крови до и после операции. У 31 пациента (52,5%) до операции определен III ФК ХСН по NYHA. Подробная характеристика пациентов приведена в таблице 1.

Оценку эхокардиографических показателей проводили трансторакально, с использованием допплерографии на ультразвуковых системах “Siemens Acuson Sequoia 512” для анализа функции ЛЖ, степени его гипертрофии и внутрисердечной гемодинамики до и через 1 год после коррекции порока. Дооперационные объемные показатели и фракция выброса были в пределах возрастной нормы пациентов. При этом показатели гипертрофии ЛЖ: толщина межжелудочковой перегородки, масса миокарда, индекс массы миокарда были увеличены. Так как в исследование включены пациенты с дегенеративным аортальным стенозом, пиковый и средний градиент давления на клапане соответствовал степени порока. Подробные эхокардиографические характеристики представлены в таблице 2. Пациенты с сочетанной кардиальной патологией были исключены из исследования.

Всем пациентам проведена операция изолированное протезирование АК с использованием нового каркасного ксеноперикардиального протеза МедИнж-БИО с системой “easy change” (регистрационное удостоверение на медицинское изделие № РЗН 2015/3303) в условиях антеградной фармакохолодовой кардиоплегии раствором “Кустодиол” и искусственного кровообращения. Особенностью конструкции нового биоклапана является манжета, имеющая разжимной элемент. Это позволяет сначала имплантировать манжету в фиброзное кольцо АК, затем установить в нее биологический протез (система “easy change”).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы STATISTICA 10.0 for Windows в сочетании с пакетом R-project. Нормальность закона распределения количественных показателей проверялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Параметры, подчиняющиеся нормальному закону распределения, описывались с помощью среднего значения (M) и стандартного отклонения (StD) в виде M±StD; при неизвестном законе распределения — с помощью медианы (Me) и 1-го и 3-го интерквантильных интервалов (Q25-Q75) в виде Me [Q25; Q75]. Качественные данные описывались частотой встречаемости или ее процентом.

При анализе изменений числовых показателей внутри группы использовался t-критерий для зависимых выборок в случае нормального закона распределения и критерий ранговых значений Вилкоксона в случае неизвестного распределения. Для проверки достоверности различия качественных данных использован критерий χ-квадрат (или точный критерий Фишера в тех случаях, когда χ-квадрат провести невозможно).

Таблица 1

Характеристика пациентов до операции

Показатель	Значение
Количество, n	59
Возраст, лет	69,6±4,3
Пол, n (%) Мужской Женский	 24 (40,6%) 35 (59,4%)
Индекс массы тела	30,02±5,0
ФК СН по NYHA, n (%) I II III	 3 (5,1) 25 (42,4) 31 (52,5)
Дистанция ТШХ, м	350 [325; 450]
Уровень NT-proBNP в сыворотке крови, пг/мл	162,2 [61,8; 297,1]
СД 2 типа, n (%)	9 (15,3)
ГБ 3 стадия, n (%)	56 (96,7)
ХОБЛ, n (%)	5 (8,5)
EuroSCORE II, %	1,96±0,9

Сокращения: ГБ — гипертоническая болезнь, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ТШХ — тест шестиминутной ходьбы, ФК — функциональный класс, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретрический пептид.

Таблица 2

Дооперационные эхокардиографические показатели

Показатель	Значение
КДО, мл	105±12,2
КСО, мл	37±9,8
КДИ, мл/м^2	55,2±4,1
КСИ, мл/м^2	19,2±4,5
ФВ ЛЖ, %	64,2±7,4
УО ЛЖ, мл	69,4±21,1
МЖП, мм	13,9±1,8
ММ, г	248,6±12,8
ИММ, г/м^2	127,9±33,9
СИ ЛЖ, л/мин/м^2	2,4±0,8
Пиковый градиент АК, мм рт.ст.	91,9±27,4
Средний градиент АК, мм рт.ст.	54,1±17,3
Площадь клапана, мм^2	0,69±0,2
Площадь клапана, индексированная к площади тела, мм^2/м^2	0,37±0,1

Сокращения: АК — аортальный клапан, ИММ — индексированная к площади поверхности тела масса миокарда, КДИ — конечно-диастолический индекс, КДО — конечно-диастолический объем, КСИ — конечно-систолический индекс, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ММ — масса миокарда, СИ — сердечный индекс, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса.

Таблица 3

Показатели ХСН в дооперационном периоде и через год после имплантации протеза

Показатель	До операции	Через 1 год	p-value (критерий ранговых значений Вилкоксона)
ТШХ, м	350 [325; 450]	475 [437; 550]	0,001
NT-proBNP, пг/мл	162,2 [61,8; 297,1]	63,7 [37,3; 138,7]	0,003

Сокращения: ТШХ — тест шестиминутной ходьбы, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретрический пептид.

Таблица 4

Корреляционный анализ между гемодинамическими характеристиками протеза и показателями ТШХ и NT-proBNP

Коэффициент корреляции Спирмена	ТШХ до	NT-proBNP до	ТШХ через год	NT-proBNP через год
Пиковый градиент до	0,11	0,6	0,14	0,78
Средний градиент до	0,13	0,23	0,17	0,7
ЭПО АК до операции	0,05	0,52	0,85	0,14
Пиковый градиент через год	-	-	0,49	0,3
Средний градиент через год	-	-	0,55	0,55
ЭПО протеза АК через год	-	-	0,06	0,49

Сокращения: АК — аортальный клапан, ТШХ — тест шестиминутной ходьбы, ЭПО — эффективная площадь открытия, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретрический пептид.

Для нахождения статистических зависимостей, определения их силы и направления рассчитывался коэффициент корреляции (r) Пирсона (между количественными показателями, подчиняющимися нормальному закону распределения) и коэффициент корреляции Спирмена (для количественных показателей, не подчиняющихся нормальному закону распределения, и для качественных показателей в порядковой шкале).

Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости p=0,05, т.е. различие считалось статистически значимым, если p<0,05.

Финансирование: Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-315-90079/20.

Результаты

При сравнительном анализе исследуемых показателей выраженности ХСН получили статистически значимую разницу. Так, после имплантации проте-

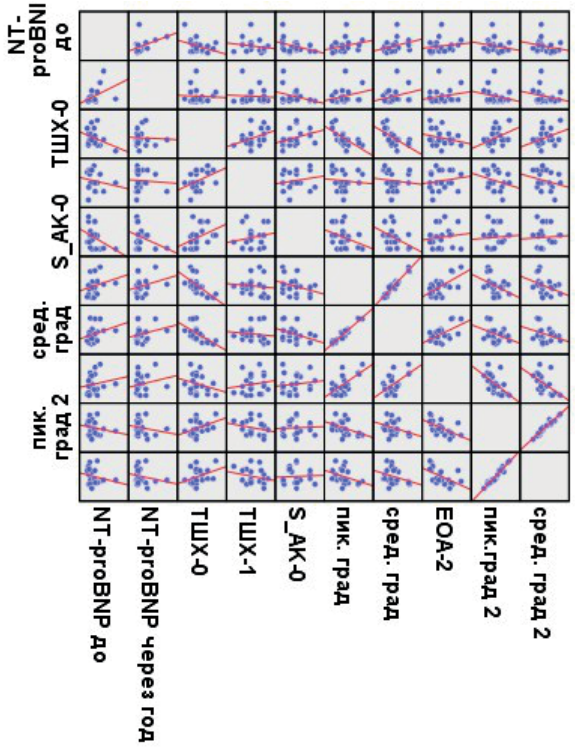


Рис. 1. Диаграммы рассеяния с линией аппроксимации между величиной градиента давления и показателями качества жизни и ФК ХСН через год после операции со значимой корреляцией.
Сокращения: АК — аортальный клапан, ТШХ — тест шестиминутной ходьбы, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретрический пептид.

за МедИнж-БИО в аортальную позицию дистанция ТШХ увеличилась в среднем на 125 м (p=0,001). ФК ХСН по NYHA ниже III был установлен у 84,8% пациентов. Уровень NT-proBNP снизился с 162,2 пг/мл до 63,7 пг/мл (p=0,003), подробные показатели представлены в таблице 3.

Для выявления взаимосвязи влияния пикового и среднего градиентов давления, эффективной площади открытия (ЭПО) клапана на показатели ТШХ и NT-proBNP был проведен корреляционный анализ, рассчитан коэффициент Спирмена (табл. 4, рис. 1). Была выявлена только одна значимая корреляция между ЭПО АК до операции и дистанцией ТШХ.

Обсуждение

Объективная оценка выраженности ХСН может быть проведена при ТШХ [8]. Однако из-за ряда ограничений, в т.ч. сопутствующей патологии опорно-двигательного аппарата, не всегда возможно адекватное проведение исследования. Поэтому для оптимальной оценки тяжести ХСН может быть использован дополнительный биохимический маркер, мозговой натрийуретический пептид. Во многих работах было показано, что уровень мозгового натрийуретического пептида, известного как B-type natriuretic peptide, и концентрация NT-proBNP в плазме крови способны прогнозировать исход и быть клинически полезными в диагностике, лечении и стратификации риска сердечно-сосудистой патологии, такой как сердечная недостаточность и острые коронарные синдромы [9].

Коррекция гемодинамически значимого аортального стеноза гипотетически должна оказывать положительное влияние на ФК ХСН, однако у некоторых пациентов сохраняются явления застойной сердечной недостаточности.

Выявлены значимые предикторы сохранения клиники ХСН после замены АК — высокий средний градиент на протезе, площадь поверхности тела, исходно высокий ФК ХСН по NYHA [10]. В исследовании, посвященном коррекции порока АК путем процедуры его транскатетерной замены в среднесрочном периоде, отмечено снижение ФК ХСН по NYHA [11]. Оценка непосредственных результатов замены АК у пациентов со сниженной фракцией выброса показала, что к моменту выписки ФК ХСН по NYHA стал I-II, при исходном ФК III-IV [12].

В проведенном исследовании отмечено статистически значимое клиническое улучшение по объективным показателям сердечной недостаточности. Согласно проведенному корреляционному анализу выявлено значимое влияние ЭПО АК до операции на дистанцию ТШХ. Что является закономерным, т.к. меньшая ЭПО свидетельствует о более тяжелой степени порока и является предиктором сохранения ФК ХСН. Стоит отметить, что не обнаружены корреляционные связи между остальными гемодинамическими показателями АК и объективными показателями ХСН. Тем не менее получено статистически значимое снижение уровня NT-proBNP в сыворотке крови и увеличение дистанции ТШХ, что свидетельствует о снижении тяжести ХСН. ФК ХСН после операции улучшился, и у основной массы пациентов до I-II, что соответствует и положительной динамике клинической картины. NT-proBNP статистически ниже через 1 год после коррекции порока АК с использованием нового протеза МедИнж-БИО.

Заключение

При проведенном анализе годичных результатов после имплантации составного нового каркасного ксеноперикардильного протеза АК отмечено объективное снижение выраженности ХСН по результатам ТШХ и уровню NT-proBNP в плазме венозной крови.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-315-90079/20.

Литература/References

1. Jiang T, Hasan SM, Faluk M, et al. Evolution of Transcatheter Aortic Valve Replacement. Current problems in cardiology. 2021;46(3):100600. doi:10.1016/j.cpcardiol.2020.100600.
2. Chernyavsky MA, Strelkov DA, Zubarev DD, et al. Open-chest or transcatheter aortic valve implantation? Medical Journal of the Russian Federation. 2021;27(2):153-62. (In Russ.) Чернявский М. А., Стрелков Д. А., Зубарев Д. Д. и др. Открытое протезирование или транскатетерная имплантация аортального клапана? Российский медицинский журнал. 2021;27(2):153-62. doi:10.17816/0869-2106-2021-27-2-153-162.
3. Rajput FA, Zeltser R. Aortic Valve Replacement. 2021 Jul 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
4. Clavel MA, Burwash IG, Pibarot P. Cardiac Imaging for Assessing Low-Gradient Severe Aortic Stenosis. JACC Cardiovasc Imaging. 2017;10(2):185-202. doi:10.1016/j.jcmg.2017.01.002.
5. Nathaniel S, Saligram S, Innasimuthu AL. Aortic stenosis: An update. World J Cardiol. 2010;2:135-9. doi:10.4330/wjc.v2.i6.135.
6. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. ESC/EACTS Scientific Document Group; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2021:ehab395. doi:10.1093/eurheartj/ehab395.
7. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. Russian Journal of Cardiology. 2018;(7):103-55. (In Russ.) Рекомендации ESC/EACTS 2017 по лечению клапанной болезни сердца (текст доступен в электронной версии). Российский кардиологический журнал. 2018;(7):103-55. doi:10.15829/1560-4071-2018-7-103-155.
8. Bridonneau V, Galli E, Auffret V, et al. Management of aortic valve replacement according to the gradient across symptomatic aortic valve stenosis and its prognostic impact. Echocardiography. 2019;36(12):2136-44. doi:10.1111/echo.14531.
9. Clavel MA, Malouf J, Michelena HI, et al. B-type natriuretic peptide clinical activation in aortic stenosis: impact on long-term survival. J Am Coll Cardiol. 2014;63(19):2016-25. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.581.
10. Chan V, Rubens F, Boodhwani M, et al. Determinants of persistent or recurrent congestive heart failure after contemporary surgical aortic valve replacement. J Heart Valve Dis. 2014;23(6):665-70.
11. Vasilev AS, Shmatov DV, Stolyarov MS, et al. Experience of transcatheter implantation of CoreValve aortic valve bioprostheses in Clinic of Advanced Medical Technologies named after Nikolay I. Pirogov. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2019;34(3):153-60. (In Russ.) Васильев А. С., Шматов Д. В., Столяров М. С. и др. Опыт транскатетерной имплантации биопротезов аортального клапана CoreValve в Клинике высоких медицинских технологий имени Н. И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета. Сибирский медицинский журнал. 2019;34(3):153-60. doi:10.29001/2073-8552-2019-34-3-153-160.
12. Babeshko SS, Samurganov YP, Shumkov DI, et al. Early results of surgery for aortic valve disease in patients with severe left ventricular dysfunction. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery. 2020;24(2):63-72. (In Russ.) Бабешко С. С., Самурганов Ю. П., Шумков Д. И. и др. Приобретенные пороки сердца. Анализ непосредственных результатов хирургического лечения аортального порока сердца у пациентов с выраженной дисфункцией левого желудочка. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2020;24(2):63-72. doi:10.21688/1681-3472-2020-2-63-72.

Российский кардиологический журнал 2022;27(8):4804
doi:10.15829/1560-4071-2022-4804
https://russjcardiol.elpub.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Дисфункция легочного гомографта после операции Росса у взрослых пациентов: опыт одного центра

Энгиноев С. Т.[1,2], Кондратьев Д. А.[1], Зеньков А. А.[1], Магомедов Г. М.[1], Рашидова Т. К.[1], Абдурахманов А. А.[2], Чернов И. И.[1], Тарасов Д. Г.[1]

Впервые операцию Росса предложил Donald Ross в 1967г. Многочисленные исследования показывают отличные отдаленные результаты операции Росса. Одним из недостатков операции Росса является вмешательство на двух клапанах вследствие дисфункции легочного гомографта.

Цель. Изучить отдаленные результаты состояния легочного гомографта при операции Росса (кумулятивную частоту дисфункции легочного гомографта, свободу от реоперации на легочном гомографте, отдаленную выживаемость, предикторы дисфункции легочного гомографта) с использованием данных одного российского центра.

Материал и методы. В ретроспективное исследование включены пациенты 18 лет и старше с поражением аортального клапана, которым была выполнена операция Росса с апреля 2009 по декабрь 2020гг одним хирургом. Возраст больных составил 35 (26-44) лет. Среди больных были 159 (75%) мужчин. Инфекционный эндокардит в качестве причины патологии аортального клапана был диагностирован у 55 (26%) больных. Двухстворчатый аортальный клапан был диагностирован у 131 (62%) больного. Медиана периода наблюдения составила 79 (26,5-102,7) мес.

Результаты. Комбинированные вмешательства выполнялись в 40 случаях (18,9%). Модифицированная методика Росса применялась в 54 (25,5%) случаях (интрааортальная — 29, окутывание дакроновым протезом в 25). Госпитальная летальность составила 0,5%. Пяти- и десятилетняя общая выживаемость составила 98,5% и 95,4%, кумулятивная частота повторного вмешательства на легочном клапане составила 4,6% через 10 лет, кумулятивная частота дисфункции легочного гомографта составила 35,2% через 10 лет, а единственным фактором, влияющим на дисфункцию легочного гомографта в отдаленном периоде, оказался возраст пациента ≤30 лет (отношение шансов =0,2, 95% доверительный интервал: 0,06-0,7; p=0,02).

Заключение. Свежеприготовленные легочные гомографты имеют низкую частоту дисфункций и повторного вмешательства на легочном клапане после операции Росса. Молодой возраст — это единственный независимый фактор риска дисфункции легочного гомотрансплантата.

Ключевые слова: приобретенный порок сердца, аортальный стеноз, аортальная регургитация, операция Росса, гомографт, дисфункция легочного клапана.

Отношения и деятельность: нет.

[1]ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России, Астрахань; [2]ФГБОУ ВО Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России, Астрахань, Россия.

Энгиноев С. Т.* — к.м.н., сердечно-сосудистый хирург, ассистент кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФПО, ORCID: 0000-0002-8376-3104, Кондратьев Д. А. — к.м.н., зав. кардиохирургического отделения № 1, врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-9158-8799, Зеньков А. А. — д.м.н., зам. главного врача по научной работе и инновациям, врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0003-4834-7743, Магомедов Г. М. — врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-1278-9278, Рашидова Т. К. — врач УЗИ, ORCID: 0000-0002-6857-0830, Абдурахманов А. А. — клинический ординатор 2 года кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФПО, ORCID: 0000-0001-6382-1103, Чернов И. И. — к.м.н., зам. главного врача по хирургической помощи, ORCID: 0000-0002-9924-5125, Тарасов Д. Г. — к.м.н., главный врач, врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-0866-3939.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Soslan.Enginoev@gmail.com

АК — аортальный клапан, ДИ — доверительный интервал, ВОПЖ — выводной отдел правого желудочка, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 08.12.2021
Рецензия получена 10.01.2022
Принята к публикации 17.01.2022

CC BY 4.0

Для цитирования: Энгиноев С. Т., Кондратьев Д. А., Зеньков А. А., Магомедов Г. М., Рашидова Т. К., Абдурахманов А. А., Чернов И. И., Тарасов Д. Г. Дисфункция легочного гомографта после операции Росса у взрослых пациентов: опыт одного центра. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(8):4804. doi:10.15829/1560-4071-2022-4804. EDN BGPFSS

Pulmonary homograft dysfunction after Ross procedure in adults: a single center experience

Enginoev S. T.[1,2], Kondratiev D. A.[1], Zenkov A. A.[1], Magomedov G. M.[1], Rashidova T. K.[1], Abdurakhmanov A. A.[2], Chernov I. I.[1], Tarasov D. G.[1]

The Ross procedure was first proposed by Donald Ross in 1967. Numerous studies show excellent long-term outcomes of the Ross operation. One of its disadvantages is the intervention on two valves due to pulmonary homograft dysfunction.

Aim. To study long-term outcomes of pulmonary homograft use after Ross operation (cumulative incidence of pulmonary homograft dysfunction, freedom from reoperation on pulmonary homograft, long-term survival, predictors of pulmonary homograft dysfunction) using data from one Russian center.

Material and methods. A retrospective study included patients aged 18 years and older with aortic valve disease who underwent Ross procedure from April 2009 to December 2020 by a single surgeon. The age of the patients was 35 (26-44) years (men, 159 (75%)). Infective endocarditis as a cause of aortic valve pathology was diagnosed in 55 (26%) patients. Bicuspid aortic valve was diagnosed in 131 (62%) patients. The median follow-up period was 79 (26,5-102,7) months.

Results. Combined interventions were performed in 40 cases (18,9%). The modified Ross procedure was used in 54 (25,5%) cases (intra-aortic — 29, using Dacron tube graft — 25). Inhospital mortality was 0,5%. The 5- and 10-year all-cause survival rates were 98,5% and 95,4%, while the 10-year cumulative pulmonary valve reoperation rate and pulmonary homograft dysfunction was 4,6% and 35,2%, respectively. The only factor affecting pulmonary homograft dysfunction was patient age ≤30 years (odds ratio =0,2 with 95% confidence interval: 0,06-0,7; p=0,02).

Conclusion. Fresh pulmonary homografts have a low incidence of dysfunction and reintervention after Ross procedure. Young age is the only independent risk factor for pulmonary homograft dysfunction.

Keywords: acquired heart disease, aortic stenosis, aortic regurgitation, Ross procedure, homograft, pulmonary valve dysfunction.

Relationships and Activities: none.

[1]Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan; [2]Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia.

Enginoev S. T.* ORCID: 0000-0002-8376-3104, Kondratiev D. A. ORCID: 0000-0002-9158-8799, Zenkov A. A. ORCID: 0000-0003-4834-7743, Magomedov G. M. ORCID: 0000-0002-1278-9278, Rashidova T. K. ORCID: 0000-0002-6857-0830, Abdurakhmanov A. A. ORCID: 0000-0001-6382-1103, Chernov I. I. ORCID: 0000-0002-9924-5125, Tarasov D. G. ORCID: 0000-0002-0866-3939.

*Corresponding author: Soslan.Enginoev@gmail.com

Received: 08.12.2021 **Revision Received:** 10.01.2022 **Accepted:** 17.01.2022

For citation: Enginoev S. T., Kondratiev D. A., Zenkov A. A., Magomedov G. M., Rashidova T. K., Abdurakhmanov A. A., Chernov I. I., Tarasov D. G. Pulmonary homograft dysfunction after Ross procedure in adults: a single center experience. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(8):4804. doi:10.15829/1560-4071-2022-4804. EDN BGPFSS

Ключевые моменты

- Операция Росса у взрослых пациентов технически сложна и грозит повторным вмешательством в связи с дисфункцией легочного гомографта.
- Альтернативой гомотрансплантату при операции Росса являются ксеноперикардиальные биопротезы и аллотрансплантаты.
- Исследования, посвященные изучению отдаленных результатов операции Росса, редки и ограничены.
- Представленный собственный опыт изучения отдаленных результатов Росса у группы из 212 человек показал неоспоримые преимущества свежеприготовленных легочных гомографтов перед другими кондуитами в легочной позиции.

Key messages

- The Ross procedure in adult patients is technically difficult and is accompanied by a risk of reintervention due to pulmonary homograft dysfunction.
- An alternative to a homograft in the Ross operation is xenogenic pericardial bioprosthesis and allografts.
- Studies on the long-term outcomes of the Ross procedure are rare and limited.
- The presented own experience on long-term outcomes of Ross procedure in a group of 212 people showed the undeniable advantages of fresh pulmonary homografts over other pulmonary conduits.

Операция Росса имеет ряд преимуществ по гемодинамическим показателям, клапан-ассоциированным осложнениям и выживаемости у молодых пациентов [1-3]. Тем не менее процедура Росса остается ограниченной методикой даже у молодых пациентов [4-6]. В основном, это объясняется технической сложностью операции и риском повторных вмешательства на легочном клапане из-за дисфункции гомотрансплантата. Предыдущие исследования продемонстрировали, что это осложнение в основном связано со стенозом гомотрансплантата [7]. Хотя точный механизм, приводящий к стенозу, остается неясным, считается, что это результат сочетания воспаления, а также непрямой иммунной реакции между хозяином и гомотрансплантатом [7]. Таким образом, были разработаны стратегии, направленные на уменьшение воспаления, к ним относятся систематическое введение противовоспалительных средств в послеоперационном периоде и, начиная с 2001г, использование децеллюляризованных криоконсервированных легочных гомотрансплантатов в надежде снизить риск дисфункции [8]. Действительно, установлено, что стандартные (недецеллюляризованные) криоконсервированные гомотрансплантаты вызывают реакцию, которая частично опосредована иммунными процессами, что влияет на долговечность трансплантанта. Различные исследования сообщают о степени дисфункции от 6% и 30% через 5 лет со стандартными гомотрансплантатами [7, 9-11]. Целью данного исследования было изучить отдаленные результаты легочного гомографта при операции Росса (кумулятивную частоту дисфункции легочного гомографта, свободу от реоперации на легочном гомографте, отдаленную выживаемость, предикторы дисфункции легочного гомографта) с использованием данных одного российского центра.

Материал и методы

Популяция включенных больных. В ретроспективное исследование включены 212 пациентов от 18 лет и старше с поражением аортального клапана (АК), которым была выполнена операция Росса с апреля 2009 по декабрь 2020гг одним хирургом. Все пациенты перенесли операцию Росса с использованием свежеприготовленного легочного гомографта (Санкт-Петербургский банк гомографтов, Санкт-Петербург, Россия[1]).

Всем пациентам проводилось эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование АК до, после операции и до выписки из стационара, пациентам ⩾35 лет до

[1] http://гомографт.рф

операции выполнялась коронарография. До, интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде (до выписки из стационара) ЭхоКГ проводились на аппарате экспертного класса ie 33 (Philips, Нидерланды). До и после операции выполнялись трансторакальные ЭхоКГ, интраоперационно чреспищеводное ЭхоКГ исследование. После выписки из стационара ЭхоКГ выполняли по месту жительства или в нашем учреждении. До операции и интраоперационно при ЭхоКГ измеряли необходимые параметры при патологии АК [12, 13]. После операции оценивали степень аортальной недостаточности на неоАК (аутографте), пиковый и средний градиенты давления на неоАК (аутографте), размер синусов Вальсальвы, проксимальной части легочного аутографта и аорты, фракция выброса левого желудочка по Simpson, градиент давления на проксимальной и дистальной частях (в области анастомозов) легочного гомографта, степень регургитации легочного гомографта.

За дисфункцию легочного гомографта считали: пиковый градиент на легочном клапане ⩾30 мм рт.ст., регургитация на легочном клапане ⩾2 степени, хирургическое вмешательство на легочном гомографте. Медиана периода наблюдения составила 79 (26,5-102,7) мес. Исследование было одобрено местным этическим комитетом.

Критерия включения в исследование: пациенты 18 лет и старше.

Хирургическая техника. Двум (0,9%) пациентам доступ к сердцу осуществлялся через министернотомию, в остальных случаях через срединную стернотомию. Во всех случаях использовали полное замещение корня аорты (full root replacement). Проксимальный анастомоз легочного аутографта накладывали с использованием непрерывного (реже) или отдельных узловых швов. Методику окутывания легочного аутографта собственным корнем аорты использовали при расширении или аневризме аорты, при диаметре аорты ⩾40 мм выполняли редукцию аорты, при нормальных размерах аорты использовали методику имплантации легочного аутографта в синтетический дакроновый протез, размер сосудистого протеза выбирали такого же диаметра как легочный аутографт или на 2-3 мм больше. При использовании обеих методик устья коронарных артерий имплантировались в легочный аутографт без захвата протеза/собственной аорты по методике “кнопок”. Дакроновый протез в области проксимального анастомоза (в области корня аорты) фиксировался как при операции Дэвида при помощи “П” образных швов на прокладках. Дистальный анастомоз укрепленного аутографта с восходящей аортой по типу “сэндвича” накладывали однорядным швом. Для реконструкции выводного тракта правого желудочка использовали свежеприготовленный легочный гомографт (Санкт-Петербургский банк гомографтов, Россия). Гомотрансплантат был имплантирован в анатомическую ориентацию при помощи непрерывных швов на проксимальном и дистальном концах с использованием нити полипропилен 4-0 и 5-0, соответственно. Техника имплантации была стандартизирована во всех случаях, т.к. выполнялась одним хирургом. После окончания искусственного кровообращения проводили контрольное чреспищеводное ультразвуковое исследование для оценки функции миокарда и клапанов, гемодинамики на аутографте в аортальной позиции и гомографте в выводном отделе правого желудочка (ВОПЖ). Более подробно хирургическая техника и рисунки были описаны нами ранее в соответствующей статье [14].

Статистический анализ. Статистическую обработку материала выполняли с использованием пакета программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26 (США) и Jamovi (Version 1.6.9) https://www.jamovi.org. Выполнена проверка всех количественных переменных на тип распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Количественные признаки, имеющие распределение, близкое к нормальному, описывали в форме среднего значения и стандартного отклонения (M±SD), в случае отличного от нормального распределения в виде медианы и 25-й, 75-й процентили (Me [Q1-Q3]). Время до первого клинического события: летального исхода, реоперации на легочном клапане, а также дисфункции легочного гомографта были оценены с использованием метода Каплана-Майера. Регрессионный анализ Кокса использовали для определения независимых факторов риска наступления конечных точек (дисфункция легочного гомографта). Факторы, имеющие тенденцию к увеличению значимости при одномерном тестировании ($p \leqslant 0,1$), были введены в многомерный анализ. Отношения шансов с 95% доверительными интервалами (ДИ) были рассчитаны для каждого из значимых факторов риска. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p=0,05$.

Результаты

Медиана возраста больных составила 35 (26-44) лет. В основном это были мужчины — 159 (75%) человек. Подробная дооперационная характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1. Длительность искусственного кровообращения и ишемии миокарда составила 139 (123-155) мин и 115 (103-127) мин, соответственно. У 18,9% выполнялись комбинированные вмешательства: 17 (8%) — коронарное шунтирование, 16 (7,5%) вмешательство на митральном клапане, 4 (1,9%) вмешательство на трикуспидальном клапане, 14 (6,6%) протезирование восходящей аорты (табл. 2). В це-

Таблица 1

Демографические и дооперационные характеристики пациентов

Параметры	Все пациенты, n=212
Возраст, лет (Me [Q1-Q3])	35 (26-44)
Мужчины, n (%)	159 (75)
Индекс масса тела, кг/м^2 (Me [Q1-Q3])	25,6 (21,9-29,6)
Площадь поверхности тела, м^2 (Me [Q1-Q3])	1,9 (1,7-2,1)
ХСН 3-4 ФК по NYHA, n (%)	55 (26)
Сопутствующая патология, n (%)	
ИБС	16 (7,5)
ХОБЛ	8 (3,8)
АГ	166 (78,3)
ФП	8 (3,8)
Периферическое заболевание сосудов	9 (4,2)
Сахарный диабет	2 (0,9)
ЭКС в анамнезе	1 (0,5)
Кардиохирургические “открытые” вмешательства на сердце в анамнезе	10 (4,7)
Показания к операции, n (%)	
Выраженный аортальный стеноз без ИЭ	124 (58,5)
Выраженная аортальная регургитация со стенозом без ИЭ	88 (41,5)
ИЭ	55 (26)
Эхокардиографические показатели	
ФВ ЛЖ, % (Me [Q1-Q3])	60 (54-64)
СДЛА, мм рт.ст. (Me [Q1-Q3])	30 (25-35)
СДЛА ⩾25 мм рт.ст., n (%)	159 (75)
Двухстворчатый АК, n (%)	131 (62)

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АК — аортальный клапан, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЭ — инфекционный эндокардит, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКС — электрокардиостимулятор, NYHA — New York Heart Association.

Таблица 2

Интраоперационные параметры

Параметры	Всего пациентов, n=212
Срединная стернотомия, n (%)	210 (99)
Длительность, мин	
Операции, (Me [Q1-Q3])	225 (200-260)
Искусственного кровообращения, (Me [Q1-Q3])	139 (123-155)
Ишемии миокарда, (Me [Q1-Q3])	115 (103-127)
Комбинированные вмешательства, n (%)	40 (18,9)
Модифицированная Росса, n (%)	54 (25,5)
Размер легочного гомографта, (Me [Q1-Q3])	27 (26-29)
23 мм, n (%)	3 (1,4)
24 мм, n (%)	5 (2,4)
25 мм, n (%)	26 (12,3)
26 мм, n (%)	28 (13,2)
27 мм, n (%)	48 (22,6)
28 мм, n (%)	29 (13,7)
29 мм, n (%)	45 (21,2)
30 мм, n (%)	19 (9)
31 мм, n (%)	9 (4,2)

Таблица 3

Постоперационные показатели

Параметры	Всего пациентов, n=212
Госпитальная летальность, %	1 (0,5)
Рестернотомия по поводу кровотечения, n (%)	8 (3,7)
Периоперационное повреждение миокарда, n (%)	10 (4,7)
Имплантация постоянного ЭКС, n (%)	5 (2,4)
Инсульт, n (%)	2 (0,9)
ОПН, n (%)	5 (2,4)
Время нахождения в реанимации, ч (Me [Q1-Q3])	21 (18-42)
Период госпитализации, дней, Me [Q1-Q3])	12 (10-15)

Сокращения: ОПН — острая почечная недостаточность, ЭКС — электрокардиостимулятор.

лом была 1 госпитальная летальность (1/212; 0,5%) (табл. 3).

Отдаленные результаты

Медиана периода наблюдения составила 79 (26,5-102,7) мес. Часть пациентов обследована в нашей клинике, другая часть по месту жительства. Сбор данной информации производился при помощи очной и заочной консультации. При заочной консультации информацию собирали при помощи телефонной связи с пациентом или близким родственником, а также посредством электронной почты. Пяти- и десятилетняя выживаемость после операции Росса составили 98,5% и 95,4%, соответственно (рис. 1 и 2). Четверым больным после выписки понадобились реоперации на легочном клапане: троим по поводу стеноза с недостаточностью (одному выполнена пластика клапана, второму протезирование клапана аутоперикардом и третьему репротезирование легочным гомографтом), еще одному пациенту выполнена тромбэктомия из легочного гомографта. Таким образом, кумулятивная частота повторного вмешательства на легочном клапане через 10 лет составила 4,6% (рис. 2).

ЭхоКГ наблюдение в отдаленном периоде было достигнуто у 209 (98,5%) больных. Медиана ЭхоКГ наблюдения за пациентами составила 26,5 (11-77) мес. Восемнадцать пациентов (18/158) соответствовали одному из критериев дисфункции легочного гомографта. У 9 пациентов развился стеноз (у двоих стеноз с недостаточностью), у 8 больных регургитация и у одного тромбоз гомографта. Кумулятивная частота дисфункции легочного гомографта через 1, 5 и 10 лет составила: 1,5%, 7,4% и 35,2%, соответственно (рис. 3).

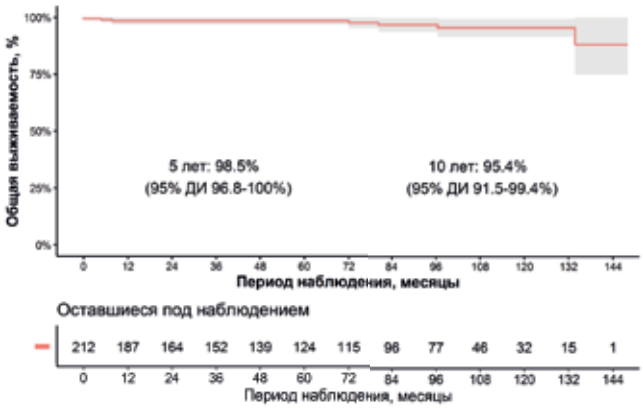


Рис. 1. Кривая Каплана-Мейера для общей выживаемости.
Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

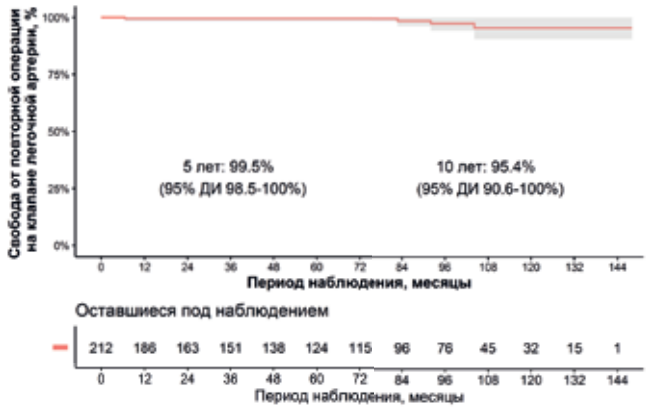


Рис. 2. Свобода от реоперации на легочном клапане.
Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

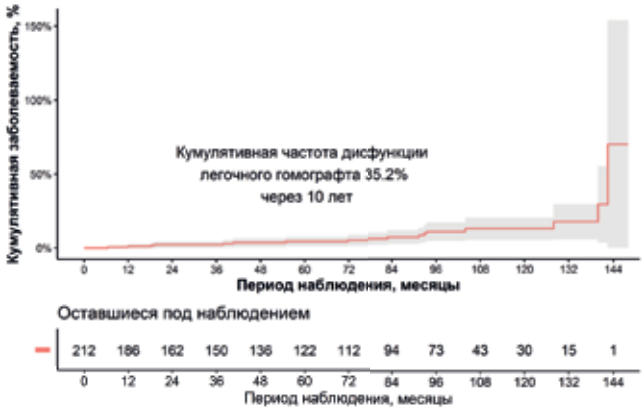


Рис. 3. Кумулятивная частота дисфункции легочного гомографта.

Таблица 4
ЭхоКГ данные в отдаленном периоде наблюдения

Параметры	Всего пациентов, n=209
ФВ ЛЖ, % (Me [Q1-Q3])	60 (55-64)
Пиковый градиент на НеоАК, мм рт.ст., Me [Q1-Q3]	6 (4-8)
Средний градиент на НеоАК, мм рт.ст., Me [Q1-Q3]	3 (2-4)
Пиковый градиент на легочном гомографте, мм рт.ст. (Me [Q1-Q3])	9 (5-13)
Регургитация на аутографте 2 и более степени, n (%)	8 (3,8)

Сокращения: АК — аортальный клапан, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Обсуждение

Проведен сравнительный анализ клинических результатов использования криоконсервированных гомографтов (105 легочных и 5 аортальных) и биопротезов (73 биопротеза “Medtronic Freestyl”) для протезирования легочной артерии во время операции Росса (186 пациентов). По данным клинических наблюдений в течение 8 лет после операции было установлено, что применение гомографтов обеспечивало эффективную работу клапанов неолегочной артерии у 95% пациентов. При этом через 5 лет после операции у 99% пациентов отмечалось отсутствие значимых дисфункций клапанов, что исключало необходимость повторных операций. При использовании биопротезов адекватная работа клапанов неолегочной артерии наблюдалась у 95% пациентов в течение 3 лет после операции. Через 5 лет после операции только у 72% пациентов отсутствовали показания для проведения повторной имплантации. Отмечено также, что у пациентов с гомографтами в ряде случаев возникала регургитация клапанов, тогда как для пациентов с биопротезами характерным являлось формирование стеноза в области дистального анастомоза. На основании анализа результатов операции Росса с использованием гомографтов и биопротезов авторами статьи сделан вывод о том, что у пациентов с биопротезами в правых отделах сердца выше риск возникновения дисфункции имплантата, требующей его замены. При этом в качестве основной причины дисфункции предполагается выраженная воспалительная реакция в области анастомозов [15].

Практика, основанная на предыдущих исследованиях, показывает, что меньшие размеры гомотрансплантатов были связаны с более высокими показателями стенозов гомотрансплантатов в отдаленном периоде [16-18]. Опубликованы данные Канадского регистра по операциям Росса: размер имплантированного гомотрансплантанта в легочную позицию составлял ⩾28 мм в 96% случаях [19]. По нашим данным, медиана размера имплантированного легочного гомографта составила 27 (26-29) мм. Частота имплантации ⩾27 мм составила 70,7% (табл. 4).

Кумулятивная частота дисфункции легочного децеллюляризованного гомографта (использовали та-

Таблица 5

Факторы, влияющие на дисфункцию легочного гомографта

Факторы	Однофакторный			Многофакторный		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Возраст ⩽30 лет	2,8	1,03-7,7	0,03	0,2	0,06-0,7	0,02
АГ в анамнезе	0,1	0,02-1,2	0,02			
СДЛА	1	0,99-1,08	0,07			
СДЛА ⩾25 мм рт.ст.	6,2	0,8-47,4	0,02			
ФВ ЛЖ, %	0,9	0,9-1,0	0,1			

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

кие же критерии) составила 2%, 9% и 11% через 1, 3 и 6 лет, соответственно, а кумулятивная частота вмешательства на легочном гомографте — 0,5%, 2%, 3% через 1, 3 и 6 лет, соответственно [19]. Проведённый анализ данных 443 пациентов после операции Росса показал свободу от повторного вмешательства на легочном гомографте (криоконсервированном) через 5, 10, 15, 20 лет — 98,9%, 97,7%, 96,6% и 96,6%, соответственно, свободу от дисфункции 94,5%, 88,1%, 84,9% и 78,3% через 5, 10, 15, 20 лет, соответственно [9]. По нашим же данным кумулятивная частота дисфункции легочного гомографта составила 1,5%, 4,4%, 9,4% через 1, 3 и 6 лет, а кумулятивная частота повторных вмешательств на легочном гомографте 0,5%, 0,5%, 1,2% через 1, 3 и 6 лет, соответственно (рис. 2 и 3). По данным Канадского регистра по операциям Росса возраст реципиентов <45 лет был независимым фактором риска дисфункции легочного децеллюляризованного гомографта [19]. По нашим данным, при проведении многофакторного анализа выявлен один фактор, влияющий на дисфункцию легочного гомографта — это возраст ⩽30 лет (табл. 5).

Опубликованы отдаленные результаты процедуры Росса с использованием децеллюляризованных биопротезов AutoTissue Matrix PVR. При ЭхоКГ контроле в отдаленном периоде была высокая частота дисфункции протеза и правожелудочковой недостаточности. Частота легочной регургитации ⩾2 степени через 1, 5 и 10 лет составила 12,7%, 36,8% и 41,1%, а средний градиент на клапане через 1, 5 и 10 лет составил 35,2±12 мм рт.ст., 39,4±13,6 мм рт.ст. и 41,3±1,9 мм рт.ст. Свобода от повторной операции на легочном клапане через 5, 10 и 12,5 лет составила 76,2±2,1%, 58,6±2,9% и 53,4±3,4%, соответственно [20].

Были проанализированы результаты 28 пациентов, которым в качестве реконструкции ВОПЖ при операции Росса использовали кондуит из политетрафторэтилена. Средняя продолжительность наблюдения составила 48,5±31,2 мес. Транспротезные градиенты со временем значительно увеличились. Размер кондуита был единственным независимым предиктором прогрессирования пикового градиента ВОПЖ (p=0,02). Ни у одного из пациентов не наблюдалось значительной регургитации ВОПЖ. Одному пациенту потребовалась повторная операция на ВОПЖ [21].

В метаанализе по операциям Росса показано отсутствие вмешательства на ВОПЖ через 5, 10, 15 и 20 лет в 95,0% (95% ДИ: 94,2-95,7%), 90,6% (95% ДИ: 89,5-91,7%), 87,8% (95% ДИ: 86,3-89,2%) и 84,1% (81,9-86,3%) случаях. Свобода от повторного вмешательства при реконструкции ВОПЖ гомотрансплантатом составила 97,9% (95% ДИ: 97,4-98,4%) и 96,1% (95% ДИ: 95,3-96,9%), 93,5% (95% ДИ: 92,3-94,8%) и 89,6% (95% ДИ: 87,4-91,9%) в течение 5, 10, 15 и 20 лет, соответственно. Свобода от повторного вмешательства при реконструкции ВОПЖ ксенотрансплантатом составила 77,7% (95% ДИ: 71,4-81,4%) и 61,0% (95% ДИ: 56,0-66,5%) через 5 и 10 лет, соответственно [22].

Ограничение исследования. Исследование представляет собой ретроспективный анализ, все операции выполнены одним опытным хирургом. Проспективное рандомизированное исследование на большой выборке пациентов необходимо для повышения степени доказательств результатов.

Заключение

Свежеприготовленные легочные гомографты имеют низкую частоту дисфункций и повторного вмешательства на легочном клапане после операции Росса. Молодой возраст — это единственный независимый фактор риска дисфункции легочного гомотрансплантата.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. El-Hamamsy I, Eryigit Z, Stevens L-M, et al. Long-term outcomes after autograft versus homograft aortic root replacement in adults with aortic valve disease: a randomised controlled trial. Lancet. 2010;376:524-31. doi:10.1016/S0140-6736(10)60828-8.
2. Buratto E, Shi WY, Wynne R, et al. Improved Survival After the Ross Procedure Compared With Mechanical Aortic Valve Replacement. J Am Coll Cardiol. 2018;71:1337-44. doi:10.1016/j.jacc.2018.01.048.
3. Mazine A, David TE, Rao V, et al. Long-Term Outcomes of the Ross Procedure Versus Mechanical Aortic Valve Replacement: Propensity-Matched Cohort Study. Circulation. 2016;134:576-85. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022800.
4. Reece TB, Welke KF, O'Brien S, et al. Rethinking the ross procedure in adults. Ann Thorac Surg. 2014;97:175-81. doi:10.1016/j.athoracsur.2013.07.036.
5. Carrel T. The Ross procedure is under-used although long-term results show superior results to those obtained following mechanical aortic valve replacement. Ann Transl Med. 2016;4:S21. doi:10.21037/atm.2016.10.12.
6. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2021;143:e35-71. doi:10.1161/CIR.0000000000000932.

7. Carr-White GS, Kilner PJ, Hon JK, et al. Incidence, location, pathology, and significance of pulmonary homograft stenosis after the Ross operation. Circulation. 2001;104:I16-20. doi:10.1161/hc37t1.094545.
8. Ghoneim A, Bouhout I, Losenno K, et al. Expanding Eligibility for the Ross Procedure: A Reasonable Proposition? Can J Cardiol. 2018;34:759-65. doi:10.1016/j.cjca.2018.01.023.
9. Fricke TA, Skillington PD, Shi WY, et al. Pulmonary Valve Function Late After Ross Procedure in 443 Adult Patients. Ann Thorac Surg. 2020;109:1127-31. doi:10.1016/j.athoracsur.2019.07.060.
10. Kalfa D, Feier H, Loundou A, et al. Cryopreserved homograft in the Ross procedure: outcomes and prognostic factors. J Heart Valve Dis. 2011;20:571-81.
11. Feier H, Collart F, Ghez O, et al. Risk factors, dynamics, and cutoff values for homograft stenosis after the Ross procedure. Ann Thorac Surg. 2005;79:1669-75; discussion 1675. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.10.060.
12. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, et al. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr. 2017;30:303-71. doi:10.1016/j.echo.2017.01.007.
13. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2017;30:372-92. doi:10.1016/j.echo.2017.02.009.
14. Tsaroev B, Chernov I, Enginoev S, Mustaev M. Survival and freedom from reoperation after the Ross procedure in a Russian adult population: A single-center experience. JTCVS Open 2022;10:140-7. doi:10.1016/j.xjon.2022.04.026.
15. Miskovic A, Monsefi N, Doss M, et al. Comparison between homografts and Freestyle® bioprosthesis for right ventricular outflow tract replacement in Ross procedures. Eur J Cardio-Thoracic Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thoracic Surg. 2012;42:927-33. doi:10.1093/ejcts/ezs185.
16. Raanani E, Yau TM, David TE, et al. Risk factors for late pulmonary homograft stenosis after the Ross procedure. Ann Thorac Surg. 2000;70:1953-7. doi:10.1016/s0003-4975(00)01905-6.
17. Mokhles MM, Charitos EI, Stierle U, et al. The fate of pulmonary conduits after the Ross procedure: longitudinal analysis of the German-Dutch Ross registry experience. Heart. 2013;99:1857-66. doi:10.1136/heartjnl-2013-304425.
18. Pasquali SK, Shera D, Wernovsky G, et al. Midterm outcomes and predictors of reintervention after the Ross procedure in infants, children, and young adults. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007;133:893-9. doi:10.1016/j.jtcvs.2006.12.006.
19. Chauvette V, Bouhout I, Tarabzoni M, et al. Pulmonary homograft dysfunction after the Ross procedure using decellularized homografts-a multicenter study. J Thorac Cardiovasc Surg. 2022;163:1296-1305.e3. doi:10.1016/j.jtcvs.2020.06.139.
20. Christ T, Paun AC, Grubitzsch H, et al. Long-term results after the Ross procedure with the decellularized AutoTissue Matrix P® bioprosthesis used for pulmonary valve replacement. Eur J Cardio-Thoracic Surg. 2019;55:885-92. doi:10.1093/ejcts/ezy377.
21. Sharifulin R, Bogachev-Prokophiev A, Demin I, et al. Right ventricular outflow tract reconstruction using a polytetrafluoroethylene conduit in Ross patients. Eur J Cardio-Thoracic Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thoracic Surg. 2018;54:427-33. doi:10.1093/ejcts/ezy128.
22. Flynn CD, Bono JH De, Muston B, et al. Systematic review and meta-analysis of long-term outcomes in adults undergoing the Ross procedure. Ann Cardiothorac Surg. 2021;10(4):411-9. doi:10.21037/acs-2021-rp-30.

Российский кардиологический журнал 2022;27(8):5182
doi:10.15829/1560-4071-2022-5182
https://russjcardiol.elpub.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Эффективность и безопасность имплантации окклюзирующих устройств ушка левого предсердия у больных с фибрилляцией предсердий и высоким тромбоэмболическим и геморрагическим риском

Певзнер Д. В., Семенова А. А., Кострица Н. С., Меркулова И. А., Комаров А. Л., Меркулов Е. В.

Цель. Сопоставить частоту тромбоэмболических и геморрагических событий после имплантации окклюдера ушка левого предсердия (УЛП) или при отсутствии профилактики тромбоэмболических осложнений (ТЭО) в ходе проспективного наблюдения за больными с фибрилляцией предсердий (ФП) и высоким риском ишемического инсульта (ИИ), имеющими противопоказания к длительной антикоагулянтной терапии.

Материал и методы. В исследование было включено 134 пациента с ФП, высоким риском ИИ и противопоказаниями к продленному приему антикоагулянтов. Пациенты были разделены на 2 группы: в первую группу были включены пациенты, которым была выполнена имплантация окклюдера УЛП (n=74), во вторую — пациенты, не получающие какой-либо профилактики ТЭО (n=60). Период наблюдения составил 3 года. В качестве первичной конечной точки эффективности была принята кумулятивная частота общей смертности, ИИ, транзиторных ишемических атак (ТИА), системных эмболий (СЭ). Первичная конечная точка безопасности включала в себя большие кровотечения по критериям регистра GARFIELD.

Результаты. В течение периода наблюдения частота комбинированной конечной точки эффективности в группе имплантации окклюдера УЛП была достоверно ниже, чем в группе без профилактики ТЭО, составив 5,2 vs 17,4 на 100 пациенто-лет (скорректированное отношение шансов (ОШ) 4,08; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,7-9,5; p=0,001). Частота больших кровотечений достоверно не различалась: 2,4 в группе имплантации окклюдера УЛП vs 1,3 на 100 пациенто-лет в группе без профилактики ТЭО (скорректированное ОШ 0,55; 95% ДИ: 0,1-3,09; p=0,509). Кроме того, частота событий чистой клинической выгоды (общая смертность + ИИ/ТИА/СЭ + большие кровотечения) в группе имплантации окклюдера УЛП достигалась достоверно реже, чем в группе отсутствия профилактики ТЭО, составив 5,9 vs 18,2 на 100 пациенто-лет (скорректированное ОШ 3,0; 95% ДИ: 1,47-6,36; p=0,003).

Заключение. Среди пациентов с ФП и противопоказаниями к длительной антикоагулянтной терапии через 3 года наблюдения имплантация окклюдера УЛП продемонстрировала достоверное снижение кумулятивной частоты смертности от всех причин и нефатальных ТЭО. При этом частота больших кровотечений оказалась сопоставимой между группами, даже с учетом кровотечений в месте доступа и ассоциированных с послеоперационной антитромботической терапией в группе окклюдера. Требуются дальнейшие рандомизированные клинические исследования для подтверждения данных наблюдений.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, окклюдер ушка левого предсердия, тромбоэмболические осложнения, профилактика, кровотечение, антикоагулянтная терапия.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, Москва, Россия.

Певзнер Д. В. — к.м.н., зав. блоком интенсивной терапии отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-5290-0065, Семенова А. А.* — аспирант отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0001-9484-8958, Кострица Н. С. — ординатор отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-1518-6552, Меркулова И. А. — врач-кардиолог палаты реанимации и интенсивной терапии, лаборант-исследователь отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0001-7461-3422, Комаров А. Л. — д.м.н., в.н.с. лаборатории отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0001-9141-103X, Меркулов Е. В. — д.м.н., с.н.с., зав. 1-м отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-8193-8575.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
alina.sema.147@mail.ru

АКТ — антикоагулянтная терапия, АСК — ацетилсалициловая кислота, АТТ — антитромботическая терапия, ДАТТ — двойная антитромботическая терапия, ДИ — доверительный интервал, ИИ — ишемический инсульт, ККТ — комбинированная конечная точка, ОШ — отношение шансов, ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты, СЭ — системные эмболии, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, УЛП — ушко левого предсердия, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска.

Рукопись получена 01.08.2022
Рецензия получена 12.08.2022
Принята к публикации 15.08.2022

CC BY 4.0

Для цитирования: Певзнер Д. В., Семенова А. А., Кострица Н. С., Меркулова И. А., Комаров А. Л., Меркулов Е. В. Эффективность и безопасность имплантации окклюзирующих устройств ушка левого предсердия у больных с фибрилляцией предсердий и высоким тромбоэмболическим и геморрагическим риском. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(8):5182. doi:10.15829/1560-4071-2022-5182. EDN BGRSWR

Efficacy and safety of left atrial appendage closure in patients with atrial fibrillation and high thromboembolic and bleeding risk

Pevzner D. V., Semenova A. A., Kostritsa N. S., Merkulova I. A., Komarov A. L., Merkulov E. V.

Aim. To compare the incidence of thromboembolic and hemorrhagic events after left atrial appendage occlusion (LAAO) or without prevention of thromboembolic events (TEEs) during prospective follow-up of patients with atrial fibrillation (AF) and a high risk of ischemic stroke (IS) who have contraindications to long-term anticoagulant therapy.

Material and methods. The study included 134 patients with AF, a high risk of IS, and contraindications to long-term anticoagulation. Patients were divided into 2 groups as follows: the first group included patients who underwent LAAO (n=74), while the second one — those who did not undergo any TEE prevention (n=60). The follow-up period was 3 years. The cumulative rate of all-cause mortality, IS, transient ischemic attacks (TIA), and systemic embolism (SE) was taken as the primary efficacy endpoint. The primary safety endpoint included major bleeding according to GARFIELD registry criteria.

Results. The rate of composite efficacy endpoint in the LAAO group was significantly lower than in the group without thromboembolic prophylaxis (5,2 vs 17,4 per 100 patient-years; adjusted odds ratio (OR), 4,08; 95% confidence

interval (CI): 1,7-9,5; p=0,001). The rate of major bleeding was comparable in both groups (2,4 in the LAAO group vs 1,3 per 100 patient-years in the group without thromboembolic prophylaxis; adjusted OR, 0,55; 95% CI: 0,1-3,09; p=0,509). In addition, the event rate of net clinical benefit (all-cause mortality + ischemic stroke/TIA/SE + major bleeding) in the LAAO group was also significantly lower (5,9 vs 18,2 per 100 patient-years; adjusted OR, 3,0; 95% CI: 1,47-6,36; p=0,003). **Conclusion.** Among patients with AF and contraindications to long-term anticoagulation after 3 years of follow-up, LAAO demonstrated the significant reduction of cumulative rate of all-cause mortality and non-fatal thromboembolic events. At the same time, the frequency of major bleeding was comparable between the groups, even taking into account access-site bleeding and postoperative antithrombotic therapy (ATT)-associated bleeding in the LAAO group. Further randomized clinical trials are required to confirm these data.

Keywords: atrial fibrillation, left atrial appendage occluder, thromboembolic complications, prevention, bleeding, anticoagulant therapy.

Relationships and Activities: none.

E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Myasnikov Clinical Cardiology Center, Moscow, Russia.

Pevzner D. V. ORCID: 0000-0002-5290-0065, Semenova A. A.* ORCID: 0000-0001-9484-8958, Kostritsa N. S. ORCID: 0000-0002-1518-6552, Merkulova I. A. ORCID: 0000-0001-7461-3422, Komarov A. L. ORCID: 0000-0001-9141-103X, Merkulov E. V. ORCID: 0000-0001-8193-8575.

*Corresponding author:
alina.sema.147@mail.ru

Received: 01.08.2022 **Revision Received:** 12.08.2022 **Accepted:** 15.08.2022

For citation: Pevzner D. V., Semenova A. A., Kostritsa N. S., Merkulova I. A., Komarov A. L., Merkulov E. V. Efficacy and safety of left atrial appendage closure in patients with atrial fibrillation and high thromboembolic and bleeding risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(8):5182. doi:10.15829/1560-4071-2022-5182. EDN BGRSWR

Ключевые моменты

- Невзирая на накапливающуюся доказательную базу, окклюдеры на сегодняшний день имеют невысокую силу рекомендаций.
- В нашем исследовании у больных высокого риска, как с точки зрения тромботических, так и с точки зрения геморрагических событий, стратегия окклюзии ушка левого предсердия с назначением краткосрочной двойной антитромботической терапии оказалась безопасной и эффективной.
- Актуальным вопросом остается расширение показаний для применения окклюдеров, к чему были предприняты шаги в консенсусном документе Европейского общества кардиологов.

Key messages

- Despite the accumulating evidence base, occluders currently have a weak strength of recommendation.
- In our study, in patients at high risk for both thrombotic and bleeding events, the LAA occlusion strategy with short-term dual antiplatelet therapy was found to be safe and effective.
- Expansion of indications for LAA occlusion remains a topical issue, which was considered in the consensus statement of the European Society of Cardiology.

Фибрилляция предсердий (ФП) — одна из наиболее распространенных форм нарушений ритма сердца. Высокий риск тромбоэмболических осложнений (ТЭО) определяет необходимость антикоагулянтной терапии (АКТ) у большинства больных с данной патологией. Оптимизация контроля международного нормализованного отношения в эпоху терапии антагонистами витамина К и преимущественное использование в настоящее время прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) не решили всех проблем защиты от тромбоэмболий. Приходится констатировать тот факт, что на практике не менее 10% больных, имеющих показания к антикоагулянтам, не получают такого лечения [1]. В большинстве случаев ограничения АКТ связаны с перенесенными кровотечениями или неприемлемо высоким риском их развития.

Факт невозможности приема АКТ у больных ФП способствовал разработке концепции “закрытия” окклюзирующими устройствами ушка левого предсердия (УЛП) как основного источника кардиоэмболий. Предполагалось, что окклюзия УЛП обеспечит возможность безопасного отказа от длительной АКТ. Действительно, опыт проспективных исследований PROTECT AF и PREVAIL [2, 3] и последующих регистров CAP и CAP 2 [4], включивших в общей сложности 2406 больных ФП, продемонстрировал относительную низкую частоту кардиоэмболических осложнений после имплантации окклюзирующих устройств, сопоставимую с таковой у больных контрольной группы — не подвергавшихся вмешательству и получавших “стандартную” АКТ. Упомянутые исследования имели ряд отличий от реальной клинической практики. Так, подавляющее большинство включенных больных имело относительно невысокий риск инсульта и кровотечений. Кроме того, варфарин был единственным используемым антикоагулянтом (ПОАК не назначались). В мультицентровом рандомизированном исследовании PRAGUE-17 [5] и в крупном многоцентровом регистре EWOLUTION [6, 7], которые включали в себя наиболее тяжелых с точки зрения коморбидного статуса пациентов, было продемонстрировано, что окклюзия УЛП не уступает ПОАК ни в плане эффективности профилакти-

ки ишемических событий, ни в плане рисков развития геморрагических осложнений.

Невзирая на все ограничения доказательной базы, эксперты Европейского общества кардиологов сочли разумным рассмотреть окклюзию УЛП у больных ФП, имеющих противопоказания к длительной терапии АКТ [8, 9]. Заметим, что данная рекомендация, не претерпевшая каких-либо изменений в течение последних 10 лет, не носит обязательного характера (Класс IIb). С формальной точки зрения допускается возможность оставления обсуждаемой категории больных без какой бы то ни было защиты от инсульта.

В отличие от хорошо организованных исследований (см. выше), реальный контингент пациентов, у которых может обсуждаться окклюзия УЛП, закономерно характеризуется множеством сопутствующих заболеваний и высоким риском любых прогнозопределяющих негативных исходов, включая периоперационные осложнения, а также кровотечения в период обязательного назначения антикоагулянтов после вмешательства. К сожалению, исследования (регистры) реальной практики, в которых изучалась "чистая клиническая выгода" различных стратегий ведения больных ФП, имеющих противопоказания к длительной АКТ, немногочисленны, и вопрос о целесообразности имплантации окклюдера УЛП попрежнему остается открытым.

Цель нашего исследования — в рамках трехлетнего проспективного наблюдения за больными с ФП и высоким риском ишемического инсульта (ИИ), имеющими противопоказания к длительной АКТ, сопоставить частоту тромботических и геморрагических осложнений при имплантации окклюдера УЛП и при отсутствии профилактики кардиоэмболических осложнений.

Материал и методы

В период с 2011 по 2019гг в исследование включено 134 пациента старше 40 лет с ФП неклапанной этиологии и высоким риском ИИ, определяемым с использованием шкалы CHA_2DS_2-VASc. Протокол нашего исследования, форма информированного согласия одобрены Независимым этическим комитетом клинических исследований ФГБУ "НМИЦ кардиологии" МЗ РФ, протокол № 253 от 27.01.2020, исследование проводилось в соответствии с предусмотренными Хельсинкской Декларацией этическими принципами; все больные были осведомлены о порядке проведения исследования, после чего подписали информированное согласие.

Критериями включения в настоящее исследование были: документированный эпизод ФП длительностью не менее 30 сек, индекс CHA_2DS_2-VASc $\geqslant$3 для женщин, $\geqslant$2 для мужчин; согласие на проведение имплантации окклюдера УЛП, противопоказания к длительному приему антикоагулянтов или отказ пациента от такой терапии для подгруппы имплантации окклюзирующего УЛП устройства; информированное согласие на участие в исследовании. Критерии невключения пациентов были следующие: проксимальный тромбоз глубоких вен правой нижней конечности, тромбоз УЛП (для подгруппы имплантации окклюдера), наличие механических протезов клапанов сердца, митрального стеноза выраженной или умеренной степени. Все включенные в исследование пациенты были обследованы согласно существующим стандартам. Проводились общеклиническое обследование (сбор анамнеза, физикальное обследование); рутинные клинические и биохимические лабораторные исследования, инструментальные исследования: электрокардиограмма; трансторакальная эхокардиография; суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру. В рамках стратификации рисков использовались общепризнанные шкалы CHA_2DS_2-VASc и HAS-BLED, также осуществлялась оценка коморбидности с помощью индекса Чарлсона. Исходно пациенты были нами разделены на 2 группы:

1. Основная группа, в которую было включено 74 пациента, которым имплантация окклюдера была проведена ввиду наличия противопоказаний к приему АКТ. 2. Пациенты, не получающие профилактику ТЭО ни АКТ, ни с помощью изоляции УЛП (n=60). В данную группу включались пациенты как с противопоказаниями к АКТ и технической невозможностью имплантации окклюдера УЛП (n=24), так и пациенты, отказавшиеся от терапии вовсе (n=36).

В обеих группах частота различных противопоказаний была сопоставимой. Главенствующие позиции в структуре причин, ограничивающих прием АКТ (рис. 1) в исследуемых группах, занимают рецидивирующие малые кровотечения, приводившие к отказу больных от дальнейшей терапии АКТ — 37,6% и 33,7%, соответственно. Вторым по частоте в структуре противопоказаний явилось перенесенное ранее острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу, частота которого в группе имплантации окклюдера составила 19,9%, в группе без профилактики ТЭО — 22,1%. Частота развития желудочно-кишечных кровотечений в группах прослеживалась в 16,3% и 18,5%, соответственно.

В нашей работе были применены два вида окклюзирующих устройств — Watchman (Boston Scientific, Natwick, США) и Amplatzer Cardiac Plug в модификации Amulet (St Jude Medical, Plymouth, США). Технические аспекты и особенности вмешательства, периоперационного обследования подробно изложены в ранее опубликованной нами работе [10].

Режим антитромботической терапии (АТТ) после вмешательства устанавливался лечащим врачом в соответствии с клиническими данными пациента, в т.ч.

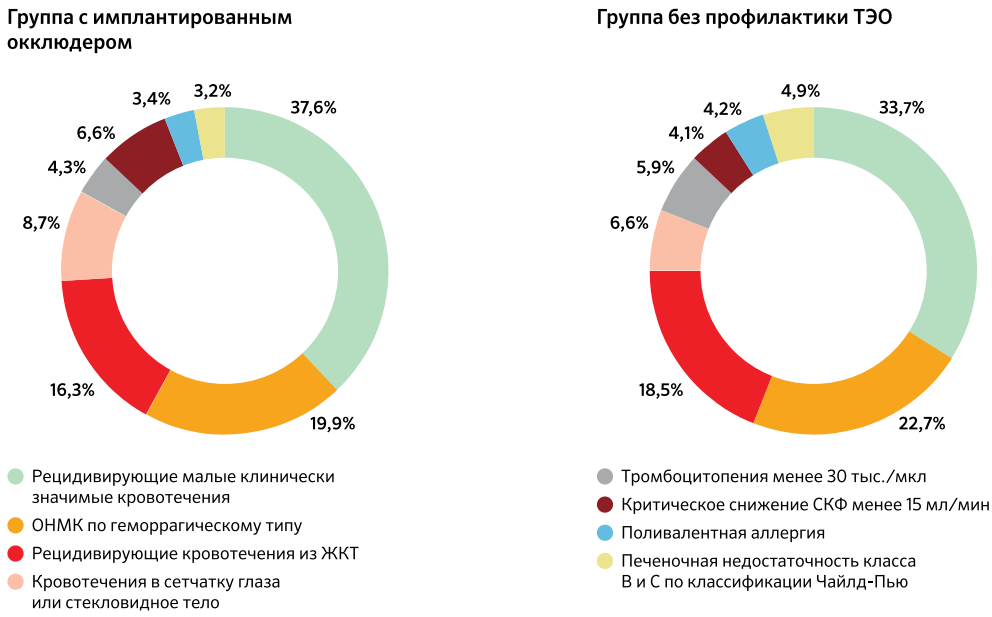


Рис. 1. Основные противопоказания к приему АКТ в исследуемых группах.
Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.
Сокращения: ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТЭО — тромбоэмболические осложнения.

Таблица 1

Структура АТТ в группах с имплантированным окклюдером и без профилактики ТЭО

Параметр	Группа с имплантированным окклюдером (n=74)	Группа без АКТ (n=60)	P
ДАТТ	62,2% (46/74)	8,3% (5/60)	<0,001
Монотерапия (АСК/клопидогрел)	6,8% (5/74)	58,3% (35/60)	
ДАТТ + варфарин	8,1% (6/74)	0% (0/60)	
ДАТТ + ПОАК	1,4% (1/74)	0% (0/60)	
АСК + варфарин	9,5% (7/74)	0% (0/60)	
АСК + ПОАК	2,7% (2/74)	0% (0/60)	
Варфарин	2,7% (2/74)	0% (0/60)	
ПОАК	2,7% (2/74)	0% (0/60)	
Без терапии	4,0% (3/74)	33,3% (20/60)	

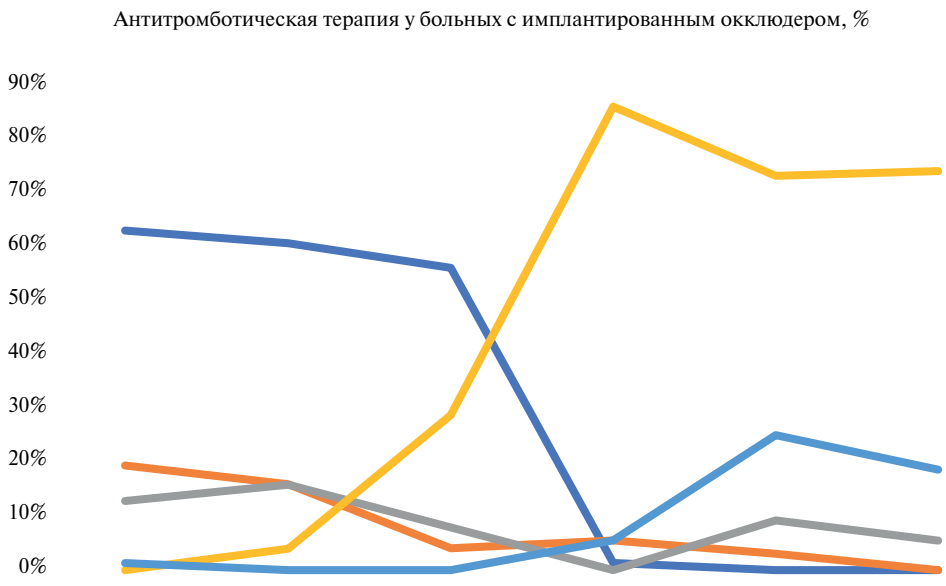
Сокращения: АКТ — антикоагулянтная терапия, АСК — ацетилсалициловая кислота, ДАТТ — двойная антитромботическая терапия, ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты.

риском развития кровотечений и типом имплантированного устройства. Структура АТТ для исследуемых групп представлена в таблице 1.

Нам представляется важным отразить как менялся за время наблюдения характер АТТ. Так, спустя 6 мес. после имплантации окклюдера, большинство пациентов получали двойную АТТ (ДАТТ) — 56,9% и монотерапию ацетилсалициловой кислотой (АСК) — 29,17%. Терапию ПОАК в сочетании с ДАТТ, комбинацию варфарина с ДАТТ получали 8,33% и 4,17%, соответственно. На момент последнего визита через 3 года 75% пациентов получали монотерапию АСК, 5,8% — комбинацию ПОАК с АТТ, 19,2% — не получали какой-либо АТТ. Характер АТТ после имплантации окклюдера на протяжении периода наблюдения представлен на рисунке 2.

Медиана периода наблюдения — 130 нед. [104; 156]. Оценивались следующие события: ИИ/транзиторная ишемическая атака (ТИА)/системная эмболия (СЭ), кровотечения по критериям регистра GARFIELD, тампонада сердца, смерть от любых причин, а в группе имплантации окклюдера дополнительно — местные осложнения в области сосудистого доступа (гематомы, кровотечения, артерио-венозные фистулы, псевдоаневризмы), воздушная эмболия, повреждения пищевода.

Оценка неблагоприятных исходов проводилась в течение периода госпитализации, а также через 45 сут., 6 мес., 1 год, 2 года и 3 года от момента включения в исследование. В группе имплантации окклюдера регистрация событий осуществлялась на очных визитах через 45 сут. и через 6 мес. с оценкой резуль-



	Выписка	45 дней	6 месяцев	1 год	2 года	3 года
ДАТТ	64,00	61,64	56,94	1,43	0,00	0,00
Варфарин +-АТТ	20,00	16,44	4,17	5,71	3,23	0,00
ПОАК +-АТТ	13,33	16,44	8,33	0,00	9,68	5,77
АСК	0,00	4,11	29,17	87,14	74,19	75,00
Без терапии	1,33	0,00	0,00	5,71	25,81	19,23

Рис. 2. Изменения АТТ на протяжении 3 лет наблюдения у пациентов с имплантированным окклюдером.
Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.
Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, АТТ — антитромботическая терапия, ДАТТ — двойная антитромботическая терапия, ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты.

татов установки устройства посредством чреспищеводной эхокардиографии, а в группе сравнения — путем телефонных звонков, которые выполнялись каждые 6 мес. в обеих группах.

Статистическая обработка материала нашей работы осуществлялась посредством пакета программ IBM SPSS Statistics, версия 26. Для определения типа распределения количественных переменных использовали критерий Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса при n>50 и методом Шапиро-Уилка при n<50. Количественные переменные описывались в виде медианы и интерквартильного размаха. Сравнение количественных показателей проводилось с использованием критерия Манна-Уитни. При анализе номинальных показателей использовался критерий χ^2. Для анализа зависимых совокупностей для непараметрических данных применялся критерий Вилкоксона. Кривые выживаемости построены с использованием метода Каплана-Мейера, а различия между группами оценены с помощью лог-ранк критерия Мантеля-Кокса. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости p<0,05. Влияние различных клинических факторов риска (ФР) было скорректировано посредством построения модели пропорциональных рисков методом регрессии Кокса.

Результаты

Главной целью нашей работы являлся сравнительный анализ исходов двух групп больных с наличием противопоказаний к АКТ, которым имплантировался окклюдер УЛП (группа I), и пациентов без какой-либо профилактики ТЭО (группа II). Клинико-анамнестические данные пациентов представлены в таблице 2.

Пациенты обеих исследуемых групп имели высокий риск развития ишемических событий. Так, средний балл по шкале CHA_2DS_2-VASc составил 4 балла (Q_1-Q_3: 3-5); CHA_2DS_2-VASc ⩾5, характеризующий крайне высокий риск ТЭО, наблюдался у 41,9% в группе I и у 36,7% в группе II. Обе группы имели высокий риск геморрагических событий, оцениваемый по шкале HAS-BLED в среднем в 3 балла (Q_1-Q_3: 2-3). При этом доля пациентов с высоким риском геморрагических осложнений (HAS-BLED ⩾3 баллов) в группах окклюдера и без профилактики

Таблица 2

Клинико-анамнестические данные пациентов групп I и II

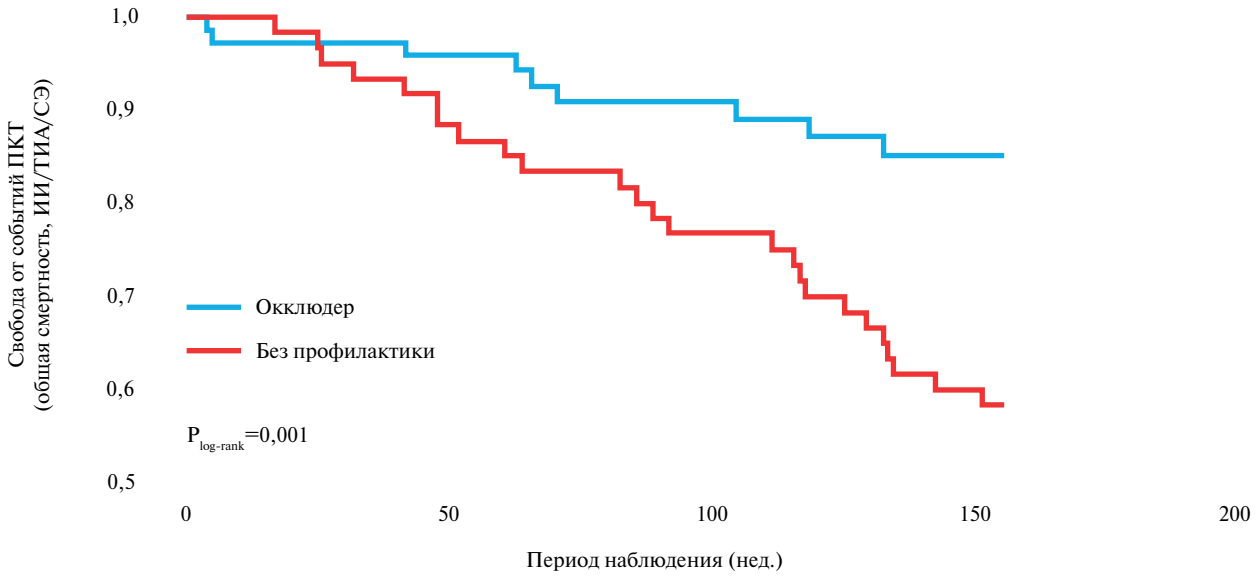
Параметр	Группа I (с имплантированным окклюдером) n=74	Группа II (без профилактики ТЭО) n=60	p
Возраст, лет	67,5 [61; 76]	73 [64; 75]	0,083
Мужской пол, % (n)	55,4% (41/74)	38,3% (23/60)	0,049
ИМТ, кг/м^2	29,7 [26,1; 32,7]	29,7 [27,5; 32,1]	0,970
Пароксизмальная ФП, % (n)	32,4% (24/74)	48,3% (29/60)	0,061
Курение, % (n)	9,5% (7/74)	8,3% (5/60)	>0,999
АГ, % (n)	60,8% (45/74)	66,7% (40/60)	0,484
СД, % (n)	23,0% (17/74)	36,7% (22/60)	0,083
ОНМК, % (n)	40,5% (30/74)	33,3% (20/60)	0,391
– По геморрагическому типу	19,9% (15/74)	22,1% (13/60)	0,084
ТИА, % (n)	4,1% (3/74)	5,0% (3/60)	>0,999
Артериальная эмболия, % (n)	5,4% (4/74)	10,0% (6/60)	0,342
ИБС, % (n)	35,1% (26/74)	33,3% (20/60)	0,827
ИМ, % (n)	25,7% (19/74)	20,0% (12/60)	0,438
Эрозивно-язвенное поражение ЖКТ, % (n)	36,5% (27/74)	21,7% (13/60)	0,062
Заболевания печени, % (n)	2,7% (2/74)	8,3% (5/60)	0,242
ХОБЛ/бронхиальная астма, % (n)	5,4% (4/74)	3,3% (2/60)	0,691
Активный онкологический процесс, % (n)	2,7% (2/74)	1,7% (1/60)	>0,999
Онкология в анамнезе, % (n)	9,5% (7/74)	6,7% (4/60)	0,754
Некомпенсированные заболевания щитовидной железы, % (n)	20,3% (15/74)	13,3% (8/60)	0,290
Периферический атеросклероз, % (n)	17,6% (13/74)	23,3% (14/60)	0,408
ХСН, % (n)	31,1% (23/74)	40,0% (24/60)	0,282
ХБП (С3а и выше), % (n)	18,9% (14/74)	16,7% (10/60)	0,735
Кровотечение, % (n)	71,6% (53/74)	60,0% (36/60)	0,157
Индекс коморбидности Чарлсона, балл	6 [4; 7]	3 [1; 4]	<0,001
Шкала CHA_2DS_2-VASc, балл	4 [3; 5]	4 [3; 5]	0,360
– CHA_2DS_2-VASc ⩾5	41,9% (31/74)	36,7% (22/60)	0,331
Шкала HAS-BLED, балл	3 [2; 3]	3 [2; 3]	0,471
– HAS-BLED ⩾3	56,8% (42/74)	60% (36/60)	0,420

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, БА — бронхиальная астма, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий.

ТЭО составила 56,8% и 60%, соответственно. Важно помнить, что широко используемая, в т.ч. и в нашей работе, шкала HAS-BLED не является универсальной и учитывает не все ценные в контексте развития геморрагических событий ФР.

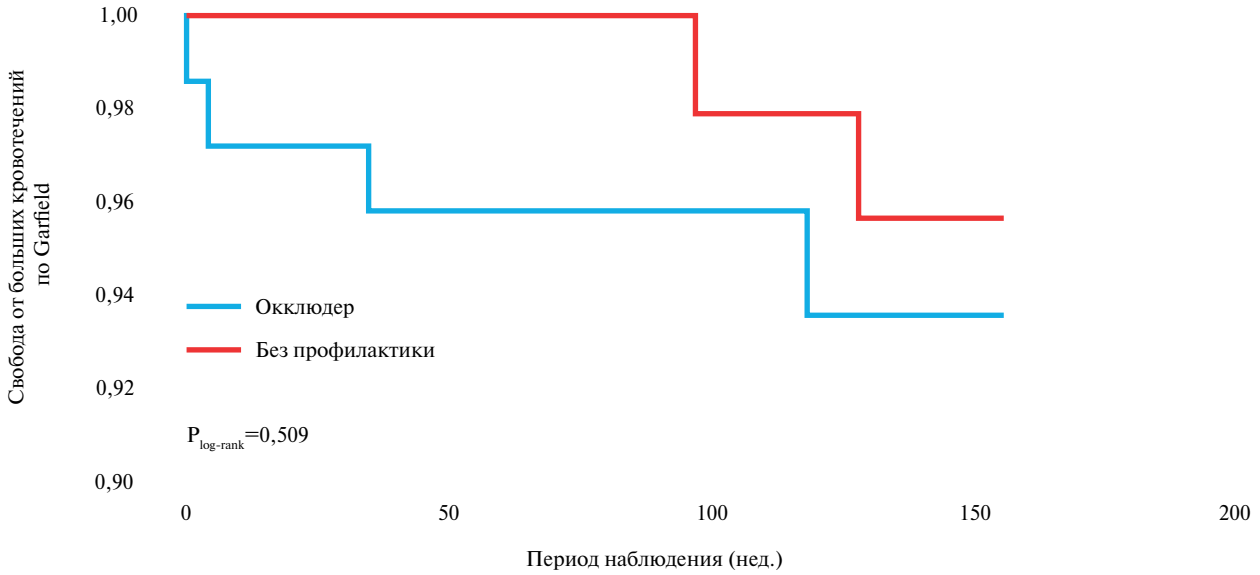
Сравнительный анализ исходных клинико-анамнестических характеристик групп позволил выявить следующие статистически значимые различия между группами: в группе I наблюдалось большее число пациентов мужского пола ($p<0,049$), выше была частота кровотечений в анамнезе ($p<0,001$), а также индекс коморбидности Чарлсона ($p<0,001$). Различия между группами по частоте встречаемости таких факторов, как курение, сахарный диабет, ТИА, артериальная эмболия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, заболевания печени, обструктивные заболевания легких, онкологические заболевания, заболевания щитовидной железы, периферический атеросклероз, хроническая сердечная недостаточность и хроническая болезнь почек, не достигли статистической значимости.

Было имплантировано 50 устройств типа Watchman и 24 устройства типа Amplatzer Amulet. Технический успех был достигнут в 74 случаях (74/74, 100%). После имплантации окклюдера в группе I оценивалась частота развития осложнений в течение внутригоспитального периода. Суммарная частота внутригоспитальных осложнений достигала 12%. Наиболее часто отмечались периоперационные осложнения, связанные с местом доступа. Частота ассоциированных с процедурой кровотечений достигала 5,4%. При этом было зарегистрировано лишь одно большое кровотечение из места доступа, значимость кото-



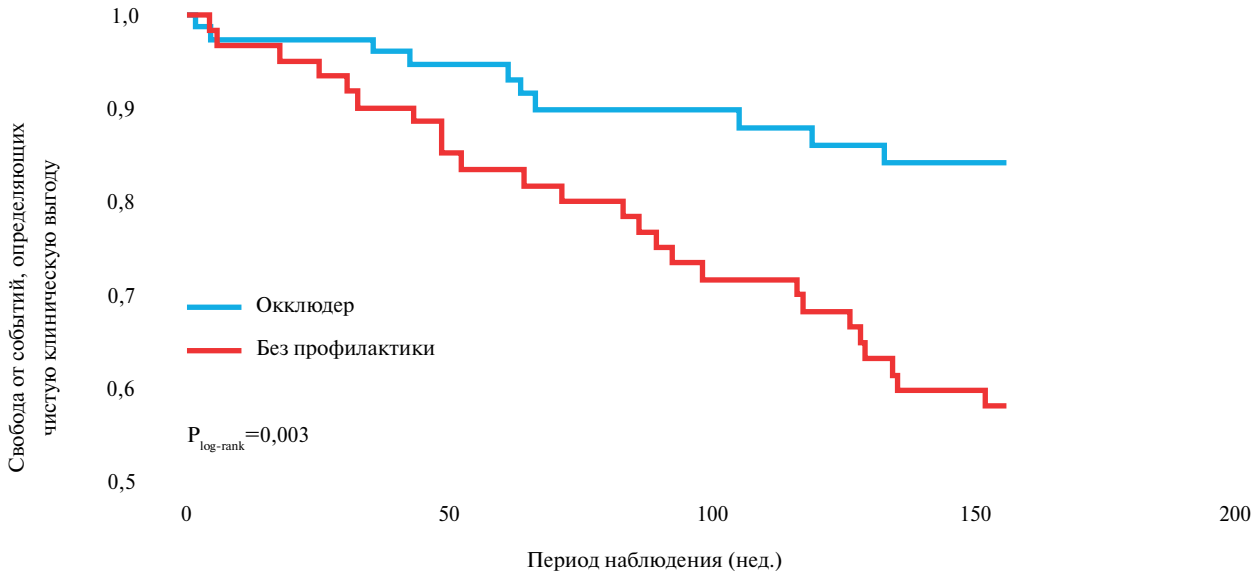
N at risk	Внутри-госпитально	45 дней	6 месяцев	1 год	2 года	3 года
Окклюдер, n (накопленный %)	0	2 (2,7%)	2 (2,7%)	2 (2,7%)	5 (6,8%)	9 (12,2%)
Без профилактики, n (накопленный %)	0	0	3 (5%)	8 (13,3%)	14 (23,3%)	25 (41,7%)

Рис. 3. Кривая Каплана-Мейера. Кумулятивная свобода от событий, составивших ККТ (общая смертность, ИИ/ТИА/СЭ).
Сокращения: ИИ — ишемический инсульт, ПКТ — первичная конечная точка, СЭ — системные эмболии, ТИА — транзиторная ишемическая атака.



N at risk	Внутри-госпитально	45 дней	6 месяцев	1 год	2 года	3 года
Окклюдер, n (накопленный %)	1 (1,4%)	2 (2,7%)	2 (2,7%)	3 (4,1%)	3 (4,1%)	4 (5,4%)
Без профилактики, n (накопленный %)	0	0	0	0	1 (1,7%)	2 (3,3%)

Рис. 4. Кривая Каплана-Мейера. Кумулятивная свобода от больших кровотечений по Garfield.



N at risk	Внутри-госпитально	45 дней	6 месяцев	1 год	2 года	3 года
Окклюдер, n (накопленный %)	1 (1,4%)	2 (2,7%)	2 (2,7%)	4 (5,4%)	7 (9,5%)	10 (13,5%)
Без профилактики, n (накопленный %)	0	2 (3,3%)	5 (8,3%)	11 (18,3%)	19 (31,7%)	25 (41,7%)

Рис. 5. Кривая Каплана-Мейера. Кумулятивная свобода от событий, составляющих чистую клиническую выгоду (общая смертность + ИИ/ТИА/СЭ + большие кровотечения).

рого определялась снижением гемоглобина на 2 единицы от исходного значения. У 4% (3/74) наблюдалась гематома в месте пункции, в одном из случаев — пульсирующая. Частота инфекционных осложнений, проявившихся развитием внутрибольничной пневмонии, составила 2,7% (2/74). Случаев инсульта, инфаркта миокарда, дислокации окклюдера, девайс-ассоциированного тромбоза, воздушной эмболии, гемоперикарда зарегистрировано не было.

В качестве первичной конечной точки рассматривалась комбинированная конечная точка (ККТ), включающая общую смертность, ИИ/ТИА/СЭ в течение периода наблюдения. Частота развития первичной ККТ за весь период наблюдения в группе окклюдера при сопоставлении с группой без профилактики ТЭО была достоверно ниже (более чем в 3 раза), составив 5,2 vs 17,4 на 100 пациенто-лет (скорректированное отношение шансов (ОШ) 4,08; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,7-9,5, p=0,001). Анализ выживаемости Каплана-Майера (рис. 3) также позволил установить, что в группе имплантации окклюдера суммарная частота событий первичной ККТ была достоверно реже (12,2%), чем в группе без профилактики ТЭО (41,7%), p<0,001.

При анализе первичной конечной точки безопасности, выражающейся в частоте развития больших кровотечений (по критериям регистра GARFIELD), продемонстрировано: в группе с имплантацией окклюдера частота развития больших кровотечений составила 2,4 vs 1,3 на 100 пациенто-лет в группе без профилактики ТЭО (скорректированное ОШ 0,55; 95% ДИ: 0,1-3,09; p=0,509), что свидетельствует об отсутствии достоверных различий между популяциями и также подтверждается анализом кривых Каплана-Майера (рис. 4).

Принимая во внимание тот факт, что сравниваемые группы отличались по исходному количеству кровотечений в анамнезе, при оценке конечной точки безопасности нами также применялся регрессионный анализ Кокса с поправкой на клинические ФР, подтвердивший отсутствие статистически значимых различий в отношении частоты достижения больших кровотечений (скорректированное ОШ 0,546; 95% ДИ: 0,103-3,088; p=0,509).

Анализ кривых Каплана-Мейера подтвердил ожидаемое преимущество имплантации окклюдера по сравнению с отсутствием профилактики эмболических осложнений в отношении частоты достижения событий, определяющих чистую клиническую выгоду (рис. 5).

Преимущество имплантации окклюдера в плане достижения событий, вошедших в определение

Таблица 3

Предикторы развития событий, составляющих чистую клиническую выгоду. Регрессионная модель

Факторы риска	Изменения риска событий, составляющих чистую клиническую выгоду при наличии фактора					
	Грубое ОР	95% ДИ	P	Скорректированное ОР	95% ДИ	P
ОНМК в анамнезе	2,605	1,183-5,734	0,017	2,435	1,118-4,992	0,015
CHA_2DS_2-VASc ⩾5	3,141	1,416-6,966	0,005	2,512	1,237-5,102	0,011
Индекс Charlson ⩾4	2,925	1,324-6,463	0,008	2,924	1,676-3,918	0,028
Имплантация окклюдера	0,327	0,157-0,682	0,003	0,347	0,134-0,897	0,029

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОР — отношение рисков.

“чистой клинической выгоды” (общая смертность + ИИ/ТИА/СЭ + большие кровотечения), было подтверждено и результатами многофакторного анализа. Обусловлено оно тем, что в группе имплантации окклюдера частота событий, отражающих чистую клиническую выгоду, наблюдалась достоверно реже и составила 5,9 vs 18,2 на 100 пациенто-лет (скорректированное ОШ 3,0; 95% ДИ: 1,47-6,36, p=0,003).

Чтобы оценить дополнительное влияние факторов, значимых в отношении частоты достижения событий чистой клинической выгоды, мы построили многофакторную регрессионную модель (табл. 3), включавшую в себя высокий риск тромбоэмболических событий по шкале CHA_2DS_2-VASc, оцениваемый в 5 баллов и более, анамнестически известный факт наличия острого нарушения мозгового кровообращения, высокий индекс по Charlson ⩾4 и факт имплантации окклюдера. Для каждого из включенных ФР была продемонстрирована статистическая значимость, как и для самой модели в целом.

Таким образом, имплантация окклюдера явилась единственным фактором со статистически достоверным вкладом в снижение вероятности событий, определяющих чистую клиническую выгоду.

Отдельный анализ компонентов ККТ эффективности показал, что в группе окклюдера частота развития ИИ/ТИА/СЭ была практически в 7 раз ниже, чем в группе без профилактики ТЭО, составив 1,7 vs 11,9 на 100-пациенто-лет, что носило статистически достоверный характер (p<0,001). Аналогичные результаты получены и в отношении показателей общей и сердечно-сосудистой смертности: частота развития данных событий в группе имплантации окклюдера была достоверно ниже и составила 4,5 vs 13,2 на 100 пациенто-лет (скорректированное ОШ 1,4; 95% ДИ: 1,08-1,87, p=0,012) и 3,4 vs 11,2 на 100 пациенто-лет (скорректированное ОШ 3,2; ДИ: 1,28-1,87, p=0,013), соответственно.

Обсуждение

Использование антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических событий у больных с ФП занимает главенствующую позицию в официальных документах, соответствуя рекомендации I класса [11]. Несмотря на доказанную клиническую эффективность, назначение АКТ в ряде случаев не представляется возможным, как из-за абсолютных противопоказаний к длительной АКТ, так и из-за отказа от терапии, обусловленного в первую очередь низкой комплаентностью пациентов.

Невзирая на невысокий класс рекомендаций, присваиваемый на сегодняшний день окклюдерам УЛП, применение последних являет собой весьма эффективную и перспективную стратегию лечения у пациентов с ФП с высоким риском ишемических событий, особенно актуальную для категории больных, остающихся без медикаментозной профилактики ТЭО ввиду разных причин.

Наше проспективное наблюдательное исследование включало в себя больных ФП с высоким риском ТЭО, в отношении которых лечащие врачи сочли невозможным длительное назначение антикоагулянтов. Около половины больных имели абсолютные/существенные противопоказания к АКТ, связанные, в частности, с перенесенным спонтанным геморрагическим инсультом или рецидивирующими кровотечениями другой локализации (в большинстве случаев — желудочно-кишечного кровотечения), источник которых не мог быть адекватно контролирован или устранен. В отношении остальных пациентов (прежде всего, с рецидивирующими кровотечениями, не достигавшими критериев крупных) формальных препятствий для АКТ не было. В реальной клинической практике подобные кровотечения являются одной из ведущих причин отказа от длительной АТТ, что было подтверждено и нами в рамках настоящей работы. Однако помимо упомянутых нами объективных предпосылок к неназначению АКТ, существуют и другие факторы, препятствующие эффективной АКТ. Речь идет о несоблюдении предписанного режима АТТ, обусловленного разными причинами (плохая приверженность, связанная с недостаточной критикой в оценке заболевания и его осложнений, деменция и др.), которые, несмотря на кажущуюся корригируемость, создают серьезную проблему для врача. Так, по данным многоцентрового немецкого регистра LAARGE, включавшего 641 пациента, у 79% из которых отмечался высокий

риск тяжелого кровотечения, в 20% случаев именно отказ пациентов от АКТ предшествовал проведению закрытия УЛП, обусловив при этом довольно благоприятные исходы: частота развития ИИ/ТИА и крупного кровотечения в течение года наблюдения составили 1,3% и 1,6%, соответственно [12].

Как и ожидалось, контингент больных, включенных в наше исследование, значительно отличался от ранних исследований имплантации окклюдеров УЛП. Так, в упомянутые нами ранее исследования PROTECT AF и PREVAIL [2, 13] включались менее тяжелые пациенты, в т.ч. больные с низким риском ишемических событий. Невзирая на очевидные различия в дизайнах, тяжести включенных пациентов, нами получены вполне сопоставимые результаты как в отношении госпитальных исходов, так и в отношении долгосрочного прогноза.

Мы считаем необходимым обратить внимание на тяжесть включенных нами пациентов обеих групп, имевших и высокий риск развития кардиоэмболических осложнений (средний балл по шкале CHA_2DS_2-VASc составил 4 балла; CHA_2DS_2-VASc $\geqslant$5 у 41,9% в группе I и у 36,7% в группе II) и высокий риск развития кровотечений (доля пациентов, у которых HAS-BLED $\geqslant$3 баллов, в группах I и II составила 56,8% и 60%, соответственно). С практической точки зрения представляется важным акцентировать внимание на безопасность имплантации окклюдера у подобных пациентов. В первую очередь, хочется сказать о том, что наши результаты демонстрируют достижение технического успеха в 100% случаев, что соответствует данным ряда крупных регистров последних лет. Не менее обнадеживающие результаты получены при анализе первичной конечной точки безопасности: частота развития больших кровотечений, оцениваемых по критериям регистра GARFIELD, в группе имплантации окклюдера не превышала достоверно частоту развития таковых в сопоставляемой группе, составив 2,4 vs 1,3 на 100 пациенто-лет. Наши данные, отражающие частоту развития больших кровотечений, фактически идентичны результатам многоцентрового регистра EWOLUTION, в котором частота крупных кровотечений составила 2,7 на 100 пациенто-лет [6]. Важно, что включенные в данный регистр пациенты были сопоставимы с нашими пациентами с точки зрения высоких как тромбоэмболических, так и геморрагических рисков (CHA_2DS_2-VASc =4,5$\pm$1,6; HAS-BLED =2,3$\pm$1,2). Примечательно то, что тяжесть включенных как в наше исследование, так и в регистр EWOLUTION больных, казалось бы, должна была увеличить риски и количество периоперационных осложнений, но подобного не наблюдалось. В 98,5% случаев достигнут технический успех, а число осложнений в интра-, периоперационном периоде составило 2,8% [7], что отражает больший уровень безопасности вмешательства, чем в ранее упомянутом исследовании PROTECT AF, и указывает на факт повышения опыта операторов.

Напомним, что наши больные получали различные комбинации АТТ при выписке, большая часть из них — ДАТТ (64%), что предписано современными клиническими рекомендациями [14]. Однако спустя 45 сут. и 6 мес. интенсивность терапии закономерно снижалась. Подобное краткосрочное назначение антикоагулянта и/или двойной антитромбоцитарной терапии оказалось безопасным. Так, все геморрагические осложнения у больных с имплантированным окклюдером развивались только в течение внутригоспитального периода, причем не было зарегистрировано ни одного фатального кровотечения за весь период наблюдения. Заметим также, что последующий переход на монотерапию АСК или полный отказ от АТТ не был ассоциирован с увеличением частоты тромботических осложнений.

До недавнего времени было не совсем ясно, способны ли окклюдеры УЛП обеспечить адекватную длительную защиту от ИИ у больных ФП высокого ишемического риска. Наше исследование, включавшее именно таких пациентов, показало, что частота достижения событий ККТ, как и частота развития отдельных ее компонентов в группе имплантации окклюдера, была достоверно ниже, чем в сопоставляемой группе. Так, частота событий первичной ККТ составила 5,2 на 100 пациенто-лет; частота развития ИИ/ТИА/СЭ была практически в 7 раз ниже, чем в группе без профилактики ТЭО, составив 1,7 на 100 пациенто-лет. Сопоставимые результаты были продемонстрированы в упоминавшемся нами выше регистре EWOLUTION (частота развития ИИ/ТИА/СЭ =2 на 100 пациенто-лет). В регистровом исследовании Amulet, также включавшем больных с высокими рисками ТЭО и кровотечений, частота ИИ по результатам наблюдения в течение года составила 2,2% [15]. Проведенный в последующем сравнительный анализ исходов у пациентов из данного регистра и подобранных из Датского регистра больных [16], принимающих ПОАК, показал, что ККТ, включавшая в себя те же события, что и в нашей работе, наблюдалась значительно реже в группе окклюдера (ОШ 0,57; 95% ДИ 0,49-0,67), при этом частота ИИ была сопоставима (ОШ 1,11; 95% ДИ 0,71-1,75).

Эффективность и безопасность стратегии окклюзии УЛП убедительно продемонстрированы в многоцентровом рандомизированном исследовании PRAGUE-17 [5], включавшем больных ФП с высоким риском ТЭО (CHA_2DS_2-VASc — 4,7$\pm$1,5 баллов), сопоставимым с таковым у наших больных. Пациенты были рандомизированы для получения ПОАК (n=201) или проведения закрытия УЛП (n=201). В течение периода наблюдения (19,9 мес.) частота достижения первичной ККТ (ИИ/ТИА/СЭ

+ сердечно-сосудистая смертность + клинически значимые кровотечения и осложнения, связанные с процедурой) в группах УЛП и ПОАК была сопоставимой (11 vs 13 на 100 пациенто-лет), что было справедливо и в отношении частоты развития ИИ/ТИА (относительный риск 1,00; 95% ДИ: 0,40-2,51).

В мультицентровом проспективном исследовании ASAP [17], отличающемся от ранее перечисленных тем, что в него включались пациенты с абсолютными противопоказаниями к АКТ, частота ИИ составила 2,3% в год, в то время как ожидаемая годовая частота ИИ на основании шкалы $CHADS_2$ — 6,6% в год, что свидетельствует о весьма высокой эффективности закрытия УЛП, что перекликается с нашими данными, согласно которым частота ИИ у больных с окклюдером составляла <2% в год. Как и в нашем исследовании, назначение ДАТТ после имплантации окклюдера оказалось довольно безопасным и эффективным.

Важной особенностью нашей работы являлось наличие “группы контроля”, включавшей пациентов без какой-либо профилактики ТЭО. Как мы уже отмечали, в исследованиях реальной практики подобное отношение к мерам профилактики весьма типично в отношении наиболее тяжелых больных ФП. Есть основания полагать, что польза от имплантации окклюдера окажется максимальной именно у подобных пациентов. Действительно, по нашим данным, инвазивное вмешательство приводило к достоверному снижению суммы всех прогноз-определяющих негативных исходов (смерть, тромботические события и кровотечения). Важно, что “чистая клиническая выгода” от имплантации окклюдера УЛП сохранялась и в многофакторной модели Кокса, включавшей такие ключевые ФР, как острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, высокий балл CHA_2DS_2-VASc ⩾5, а также высокий индекс коморбидности Charlson ⩾4.

Таким образом, можно вполне уверенно обсуждать более жесткие, нежели, чем в современных экспертных документах Европейского общества кардиологов, показания к имплантации окклюдера УЛП при невозможности назначения АКТ у больных ФП. Очевидно, что потенциальная польза применения окклюзирующих УЛП устройств не исчерпывается категорией пациентов с наличием противопоказаний к АКТ, что нашло отражение в важном консенсусном документе [18]. Помимо категории пациентов, для которых пролонгированная АКТ невозможна ввиду риска развития тяжелых/фатальных кровотечений, а также имеющих важнейшие ФР развития кровотечений (тяжелая хроническая болезнь почек, онкологический процесс, тромбоцитопения и др.), консенсус допускает рассмотрение имплантации окклюдера для больных, категорически отказывающихся принимать антикоагулянты, несоблюдающих предписанный режим АКТ; для больных с доказанной неэффективностью АКТ (инсульт на фоне АКТ), с электрически изолированным УЛП после радиочастотной аблации.

Весьма активно продолжается уточнение перспективы стратегии “окклюдер против ПОАК” в таких исследованиях, как ASAP-TOO (NCT02928497), STROKECLOSE (NCT02830152), SAFE-LAAC (NCT03445949), CLOSURE-AF (NCT03463317). Не меньший интерес представляет изучение комбинированного подхода “окклюдер + АКТ”, который представляется наиболее эффективным и несущим в себе особую клиническую ценность для пациентов с ИИ на фоне применения АКТ.

Ограничения исследования. Ключевыми ограничениями нашего исследования представляются небольшой объем выборки пациентов и одноцентровый характер исследования.

Заключение

Наше наблюдение показало, что кумулятивная частота всех оцениваемых нами неблагоприятных событий первичных конечных точек эффективности и безопасности, чистой клинической выгоды в группе имплантации окклюдера достигалась достоверно реже по сравнению с группой, не получавшей профилактики ТЭО. Нам удалось убедительно продемонстрировать, что эндоваскулярная изоляция УЛП являет собой весьма надежную и безопасную альтернативу в ряде клинических ситуаций, связанных не только с невозможностью приема АКТ.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Bassand JP, Apenteng PN, Atar D, et al. GARFIELD-AF: a worldwide prospective registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke. Future Cardiol. 2021;17(1):19-38. doi:10.2217/fca-2020-0014.
2. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. PROTECT AF Investigators. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. Lancet. 2009;374(9689):534-42. doi:10.1016/S0140-6736(09)61343-X.
3. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, et al. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. Circulation. 2011;123(4):417-24. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.976449.
4. Holmes DR Jr, Reddy VY, Gordon NT, et al. Long-Term Safety and Efficacy in Continued Access Left Atrial Appendage Closure Registries. J Am Coll Cardiol. 2019;74(23):2878-89. doi:10.1016/j.jacc.2019.09.064.
5. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, et al. PRAGUE-17 Trial Investigators. Left Atrial Appendage Closure Versus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2020;75(25):3122-35. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.067.
6. Boersma LV, Ince H, Kische S, et al. EWOLUTION Investigators. Efficacy and safety of left atrial appendage closure with WATCHMAN in patients with or without contraindication to oral anticoagulation: 1-Year follow-up outcome data of the EWOLUTION trial. Heart Rhythm. 2017;14(9):1302-8. doi:10.1016/j.hrthm.2017.05.038.
7. Boersma LV, Schmidt B, Betts TR, et al. EWOLUTION investigators. Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: peri-procedural

outcomes from the EWOLUTION registry. Eur Heart J. 2016;37(31):2465-74. doi:10.1093/eurheartj/ehv730.
8. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. Europace. 2012;14(4):528-606. doi:10.1093/europace/eus027.
9. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J. 2012;33(21):2719-47. doi:10.1093/eurheartj/ehs253.
10. Pevzner DV, Merkulov EV, Arutyunyan GK, et al. Experience with various occluder types for endovascular hemodynamic isolation of the left atrium appendage in patients with non-valvular atrial fibrillation. Journal of Arrhythmology. 2021;28(3):45-54. (In Russ.) Певзнер Д. В., Меркулов Е. В., Арутюнян Г. К. и др. Использование различных типов окклюдеров для эндоваскулярной гемодинамической изоляции ушка левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий. Вестник аритмологии. 2021;28(3):45-54. doi:10.35336/VA-2021-3-45-54.
11. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2019;74(1):104-32. doi:10.1016/j.jacc.2019.01.011.
12. Brachmann J, Lewalter T, Akin I, et al. Interventional occlusion of left atrial appendage in patients with atrial fibrillation. Acute and long-term outcome of occluder implantation in the LAARGE Registry. J Interv Card Electrophysiol. 2020;58(3):273-80. doi:10.1007/s10840-019-00635-7.
13. Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. J Am Coll Cardiol. 2014;64(1):1-12. doi:10.1016/j.jacc.2014.04.029.
14. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
15. Landmesser U, Tondo C, Camm J, et al. Left atrial appendage occlusion with the AMPLATZER Amulet device: one-year follow-up from the prospective global Amulet observational registry. EuroIntervention. 2018;14(5):e590-e597. doi:10.4244/EIJ-D-18-00344.
16. Nielsen-Kudsk JE, Korsholm K, Damgaard D, et al. Clinical Outcomes Associated With Left Atrial Appendage Occlusion Versus Direct Oral Anticoagulation in Atrial Fibrillation. JACC Cardiovasc Interv. 2021;14(1):69-78. doi:10.1016/j.jcin.2020.09.051.
17. Reddy VY, Möbius-Winkler S, Miller MA, et al. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). J Am Coll Cardiol. 2013;61(25):2551-6. doi:10.1016/j.jacc.2013.03.035.
18. Glikson M, Wolff R, Hindricks G, et al. ESC Scientific Document Group. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion — an update. Europace. 2020;22(2):184. doi:10.1093/europace/euz258.

Российский кардиологический журнал 2022;27(8):4843
doi:10.15829/1560-4071-2022-4843
https://russjcardiol.elpub.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Отдаленные результаты нового способа бедренно-подколенного шунтирования

Закеряев А. Б.[1], Виноградов Р. А.[1,2], Сухоручкин П. В.[1], Бутаев С. Р.[1], Бахишев Т. Э.[2], Дербилов А. И.[1], Ураков Э. Р.[1], Барышев А. Г.[1,2], Порханов В. А.[1]

Цель. Провести анализ отдаленных результатов нового способа бедренно-подколенного шунтирования (БПШ).

Материал и методы. В настоящее ретроспективное открытое сравнительное исследование за период с 10.01.2016 по 25.12.2019 в ГБУЗ "Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С. В. Очаповского" Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар, было включено 473 пациента, которым выполнялось БПШ. В зависимости от вида шунта сформировано 5 групп: 1 группа (n=266) — реверсированная вена (большая подкожная вена (БПВ)); 2 группа (n=59) — аутовена (БПВ), подготовленная *in situ*; 3 группа (n=66) — аутовена (БПВ), подготовленная *ex situ*; 4 группа (n=9) — синтетический протез (Jotec, Германия); 5 группа (n=73) — вены верхней конечности. Во всех случаях по данным мультиспиральной компьютерной томографии с ангиографией было выявлено протяженное (≥25 см) атеросклеротическое окклюзионное поражение поверхностной бедренной артерии, соответствующее типу D согласно трансатлантическому консенсусу (TASC II). Отдаленный период наблюдения составил 16,6±10,3 мес.

Технический результат нового вида БПШ достигался за счет применения предлагаемого вида подготовки аутовенозного шунта, при котором после выделения БПВ производилась вальвулотомия *ex situ* с последующим проведением шунта без реверсирования субфасциально ортотопически по ходу сосудисто-нервного пучка путем туннелирования (туннелер Sheath Tunneler Set; Peripheral Vascular, США) мягких тканей. БПВ *ex situ* подготавливалась следующим образом: выделяли БПВ от сафено-феморального соустья в дистальном направлении на необходимую длину и извлекали из раны. Далее через проксимальный конец БПВ выполняли вальвулотомию. Затем вальвулотом удаляли и вводили металлическую канюлю. Через нее с помощью шприца в просвет БПВ нагнетали физиологический раствор комнатной температуры с нефракционированным гепарином, имитируя кровоток, и проверяли качество проведенной вальвулотомии.

Результаты. В госпитальном послеоперационном периоде все осложнения развились в 1, 2, 3 и 5 группах. Тем не менее, значимых межгрупповых статистических различий выявлено не было. В отдаленном периоде наблюдения по частоте летального исхода (группа 1: 4,6%; группа 2: 1,7%; группа 3: 4,6%; группа 4: 0%; группа 5: 2,8%; p=0,78), инфаркта миокарда (группа 1: 1,9%; группа 2: 0%; группа 3: 1,5%; группа 4: 0%; группа 5: 0%; p=0,62), ишемического инсульта (группа 1: 0,8%; группа 2: 1,7%; группа 3: 1,5%; группа 4: 0%; группа 5: 0%; p=0,8) и тромбоза шунта (группа 1: 14,5%; группа 2: 19,3%; группа 3: 18,5%; группа 4: 44,4%; группа 5: 19,7%; p=0,16) значимых межгрупповых различий не выявлено. Однако наибольшее число ампутаций конечности (группа 1: 4,2%; группа 2: 5,3%; группа 3: 9,2%; группа 4: 22,2%; группа 5: 1,4%; p=0,03) и максимальный показатель комбинированной конечной точки (сумма всех осложнений) (группа 1: 26,0%; группа 2: 28,1%; группа 3: 35,4%; группа 4: 66,7%; группа 5: 23,9%; p=0,05) наблюдались после применения синтетического протеза.

Заключение. БПШ аутовеной *ex situ* характеризуется сопоставимой частотой госпитальных и отдаленных результатов с БПШ реверсированной аутовеной и БПШ аутовеной *in situ*. Таким образом, данная техника операции может стать одной из операций выбора для пациентов с протяженным окклюзионно-стенотическим поражением поверхностной бедренной артерии.

Ключевые слова: бедренно-подколенное шунтирование, отдаленные осложнения, реверсированная аутовена, аутовена *in situ*, аутовена *ex situ*, аутовена верхней конечности, синтетический протез, Jotec, тромбоз шунта, ампутация.

Отношения и деятельность: нет.

[1]ГБУЗ Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского Минздрава Краснодарского края, Краснодар; [2]ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар, Россия.

Закеряев А. Б.* — врач сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-4859-1888, Виноградов Р. А. — д.м.н., зав. отделением сердечно-сосудистой хирургии, зав. операционным блоком, главный сосудистый хирург Краснодарского края, ORCID: 0000-0001-9421-586X, Сухоручкин П. В. — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0001-5385-338X, Бутаев С. Р. — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0001-7386-5986, Бахишев Т. Э. — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0003-4143-1491, Дербилов А. И. — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-2915-8181, Ураков Э. Р. — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0003-4948-5590, Барышев А. Г. — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-6735-3877, Порханов В. А. — директор, д.м.н., профессор, академик РАН, ORCID: 0000-0001-9401-4099.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
aslan.zakeryaev@gmail.com

БПВ — большая подкожная вена, БПШ — бедренно-подколенное шунтирование, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПБА — поверхностная бедренная артерия, ХИНК — хроническая ишемия нижней конечности.

Рукопись получена 14.01.2022
Рецензия получена 16.02.2022
Принята к публикации 23.02.2022

CC BY 4.0

Для цитирования: Закеряев А. Б., Виноградов Р. А., Сухоручкин П. В., Бутаев С. Р., Бахишев Т. Э., Дербилов А. И., Ураков Э. Р., Барышев А. Г., Порханов В. А. Отдаленные результаты нового способа бедренно-подколенного шунтирования. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(8):4843. doi:10.15829/1560-4071-2022-4843. EDN BEIYUD

Long-term outcomes of a novel method of femoropopliteal bypass

Zakeryaev A. B.[1], Vinogradov R. A.[1,2], Sukhoruchkin P. V.[1], Butaev S. R.[1], Bakhishev T. E.[2], Derbilov A. I.[1], Urakov E. R.[1], Baryshev A. G.[1,2], Porkhanov V. A.[1]

Aim. To analyze the long-term outcomes of a novel method of femoropopliteal bypass (FPB) surgery.

Material and methods. This retrospective, open-label, comparative study for the period from October 1, 2016 to December 25, 2019 at the Research Institute of the S. V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital №1 (Krasnodar Krai) included 473 patient who underwent FBP. Depending on the type of graft, 5 groups were formed: group 1 (n=266) — reversed vein (great saphenous vein (GSV)); group 2 (n=59) — autologous vein graft (GSV) prepared *in situ*; group 3 (n=66) — autologous vein

graft (GSV) prepared *ex situ*; group 4 (n=9) — synthetic graft (Jotec, Germany); group 5 (n=73) — upper limb veins. In all cases, Multislice computed tomography angiography revealed an extended (25 cm or more) Trans-Atlantic Inter-Society Consensus (TASC II) class D occlusion of the superficial femoral artery. The long-term follow-up period was 16,6±10,3 months.

The technical result of novel FPB technique was achieved using proposed type of an autologous vein graft preparation, in which, after GSV isolation, *ex situ* valvulotomy was performed, followed by the non-reversed subfascial orthotopic graft passage along the neurovascular bundle by tunneling (Sheath Tunneler Set; Peripheral Vascular, USA) soft tissues. The GSV *ex situ* was prepared as follows: the GSV was isolated from the saphenofemoral fistula in the distal direction to the required length and removed from the wound. Further, valvulotomy was performed through the proximal end of GSV. Then the valvulotome was removed and a metal cannula was inserted. Through it, a saline solution at indoor temperature with unfractionated heparin was injected into the GSV lumen, simulating blood flow, and the quality of the performed valvulotomy was assessed.

Results. In the inhospital postoperative period, all complications developed in groups 1, 2, 3 and 5. However, no significant intergroup statistical differences were found. In the long-term follow-up, there were no significant intergroup differences in the prevalence of deaths (group 1: 4,6%; group 2: 1,7%; group 3: 4,6%; group 4: 0%; group 5: 2,8%; p=0,78), myocardial infarction (group 1: 1,9%; group 2: 0%; group 3: 1,5%; group 4: 0%; group 5: 0%; p=0,62), ischemic stroke (group 1: 0,8%; group 2: 1,7%; group 3: 1,5%; group 4: 0%; group 5: 0%; p=0,8) and shunt thrombosis (group 1: 14,5%; group 2: 19,3%; group 3: 18,5%; group 4: 44,4%; group 5: 19,7%; p=0,16). However, the highest number of limb amputations (group 1: 4,2%; group 2: 5,3%; group 3: 9,2%; group 4: 22,2%; group 5: 1,4%; p=0,03) and the highest rate of composite endpoint (sum of all complications) (group 1: 26,0%; group 2: 28,1%; group 3: 35,4%; group 4: 66,7%; group 5: 23 ,9%; p=0,05) were observed in patients with synthetic prosthesis.

Conclusion. FPB with the autologous vein graft *ex situ* is characterized by a comparable inhospital and long-term outcomes with BPS using the reversed autologous vein and autologous vein *in situ*. Thus, this surgical technique may become one of the preferable operations for patients with extended occlusion of the superficial femoral artery.

Keywords: femoropopliteal bypass, long-term complications, reversed vein, *in situ* vein, *ex situ* vein, upper limb vein, synthetic prosthesis, Jotec, graft thrombosis, amputation.

Relationships and Activities: none.

[1]Research Institute of the S. V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar; [2]Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

Zakeryaev A. B.* ORCID: 0000-0002-4859-1888, Vinogradov R. A. ORCID: 0000-0001-9421-586X, Sukhoruchkin P. V. ORCID: 0000-0001-5385-338X, Butaev S. R. ORCID: 0000-0001-7386-5986, Bakhishev T. E. ORCID: 0000-0003-4143-1491, Derbilov A. I. ORCID: 0000-0002-2915-8181, Urakov E. R. ORCID: 0000-0003-4948-5590, Baryshev A. G. ORCID: 0000-0002-6735-3877, Porkhanov V. A. ORCID: 0000-0001-9401-4099.

*Corresponding author: aslan.zakeryaev@gmail.com

Received: 14.01.2022 **Revision Received:** 16.02.2022 **Accepted:** 23.02.2022

For citation: Zakeryaev A. B., Vinogradov R. A., Sukhoruchkin P. V., Butaev S. R., Bakhishev T. E., Derbilov A. I., Urakov E. R., Baryshev A. G., Porkhanov V. A. Long-term outcomes of a novel method of femoropopliteal bypass. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(8):4843. doi:10.15829/1560-4071-2022-4843. EDN BEIYUD

Реконструктивные вмешательства на артериях нижних конечностей всегда находились в области интересов сосудистых хирургов [1-3]. Согласно действующим отечественным и зарубежным рекомендациям, могут применяться как эндоваскулярные, так и открытые хирургические способы реваскуляризации [4-6]. Однако при протяженном поражении операцией выбора остается бедренно-подколенное шунтирование (БПШ) [4-6]. На сегодня существует обширный арсенал возможных кондуитов для реализации данного вмешательства: аутовенозные, биологические, синтетические [7-10]. При этом наибольшей популярностью пользуются аутотрансплантаты [7-10]. Другие же могут применяться в качестве альтернативы, когда аутовена не доступна или не пригодна для БПШ [4-6]. Во многом это обусловлено тем, что искусственные протезы имеют гораздо меньшие сроки службы и их имплантация может сопровождаться более частым развитием аневризм, инфицирования, ранней дисфункцией в результате выраженного рестенозирования [6-10].

В настоящее время наибольшей популярностью пользуются три методики БПШ аутовеной. Для реализации первых двух требуется большая подкожная вена (БПВ). В той ситуации, когда применяется ее реверсированный вариант, не соблюдается конгруэнтность диаметров дистального конца БПВ и подколенной артерии [11, 12]. Иными словами, просвет БПВ расширяется в дистальном направлении, что вызывает увеличение периферического сопротивления и может привести к раннему тромбозу кондуита. Если же БПВ подготовлена методом *in situ*, то не только возрастает риск травматизации стенки сосуда в результате выполнения вальвулотомии фактически “вслепую” [13-17]. Сохраненные притоки БПВ служат мостом для сброса крови в венозное русло, что может привести к артериализации венозного кровотока [13-19]. В ряде случаев подобная ситуация может сопровождаться “синдромом обкрадывания” и вторичной ишемией конечности с дальнейшим неблагоприятным прогнозом. Когда же БПВ не доступна или не пригодна, во избежание применения искусственных протезов может имплантироваться аутовена верхней конечности. По данным литературы этот кондуит имеет меньшие сроки службы относительно БПВ и используется реже в связи с техническими сложностями его подготовки. В частности, может потребоваться несколько подкожных вен верхней конечности для достижения необходимой длины кондуита, что вызовет необходимость в выполнении анастомозов между ними, а также формирование обширных травматических доступов.

Таким образом, БПВ — “золотой стандарт” для реализации БПШ. При этом разработка новых способов подготовки БПВ, способных ликвидировать недостатки существующих, остается актуальной задачей современной сосудистой хирургии.

Целью настоящего исследования стал анализ отдаленных результатов нового способа БПШ.

Материал и методы

В настоящее ретроспективное открытое сравнительное исследование за период с 10.01.2016 по 25.12.2019 в ГБУЗ "Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С. В. Очаповского" Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар, было включено 473 пациента, которым выполнялось БПШ. В зависимости от вида шунта сформировано 5 групп:

1 группа (n=266) — реверсированная вена (БПВ);

2 группа (n=59) — аутовена (БПВ), подготовленная *in situ*;

3 группа (n=66) — аутовена (БПВ), подготовленная *ex situ*;

4 группа (n=9) — синтетический протез (Jotec, Германия);

5 группа (n=73) — вены верхней конечности.

Степень хронической ишемии нижней конечности (ХИНК) определялась по классификации Фонтейна-Покровского (https://racvs.ru/clinic/files/2016/Diseases-lower-limb-arteries.pdf).

Во всех случаях по данным мультиспиральной компьютерной томографии с ангиографией было выявлено протяженное (⩾25 см) атеросклеротическое окклюзионное поражение поверхностной бедренной артерии (ПБА), соответствующее типу D согласно трансатлантическому консенсусу (TASC II) [1-3].

БПВ *ex situ* подготавливалась следующим образом (приоритетная справка 2021137226, заявка от 16.12.2021): выделяли БПВ от сафено-феморального соустья в дистальном направлении на необходимую длину и извлекали из раны. Вне операционной раны на "бэктейбле" выполняли вальвулотомию через проксимальный конец БПВ. Затем вальвулотом удаляли и вводили металлическую канюлю. Через нее с помощью шприца в просвет БПВ нагнетали физиологический раствор комнатной температуры с нефракционированным гепарином, имитируя кровоток, и проверяли качество проведенной вальвулотомии. Шунт тщательно подготавливался перед имплантацией: ушивались незначительные дефекты, тщательно выделялись и перевязывались под основание притоки, устранялись расширения и сужения шунта. Технический результат нового вида БПШ достигался за счет последующего проведения шунта без реверсирования путем туннелирования субфасциально ортотопически по ходу сосудисто-нервного пучка (туннелер Sheath Tunneler Set; Peripheral Vascular, США).

Критерии включения: наличие протяженного атеросклеротического окклюзионного поражения ПБА (⩾25 см), отсутствие декомпенсированной коморбидной патологии (сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность и т.д.).

Критерии исключения: наличие патологии, лимитирующей наблюдение за пациентом в отдаленном периоде наблюдения.

В госпитальном периоде наблюдения производилась оценка следующих видов осложнений: летальный исход, инфаркт миокарда (ИМ), тромбоз шунта, кровотечение типа 3b и выше (требующие ревизии раны) по шкале Bleeding Academic Research Consortium (BARC), инфицирование послеоперационной раны, ампутация конечности, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), комбинированная конечная точка (сумма всех перечисленных осложнений).

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика

Показатель	Группа 1 n=266	Группа 2 n=59	Группа 3 n=66	Группа 4 n=9	Группа 5 n=73	p
Возраст, M±m, лет	63,0±7,9	63,0±7,4	63,9±6,8	63,6±5,3	62,9±7,1	0,45
Мужской пол, n (%)	240 (90,2)	53 (89,8)	56 (84,8)	6 (66,7)	67 (91,8)	0,14
СД, n (%)	89 (33,4)	22 (37,3)	28 (42,4)	2 (22,2)	20 (27,4)	0,35
СД инсулинозависимый, n (%)	34 (12,8)	7 (11,8)	10 (15,1)	2 (22,2)	6 (8,2)	0,64
ХОБЛ, n (%)	221 (83,1)	46 (77,9)	51 (77,3)	7 (77,8)	55 (75,3)	0,54
ХПН, n (%)	10 (3,7)	0	2 (3,0)	0	5 (6,8)	0,3
ОНМК в анамнезе, n (%)	25 (9,4)	4 (6,8)	5 (7,6)	1 (11,1)	5 (6,8)	0,92
ПИКС, n (%)	27 (10,1)	6 (10,2)	8 (12,1)	0	11 (15,1)	0,61
Стенокардия I-II ФК, n (%)	52 (19,5)	13 (22,0)	18 (27,3)	2 (22,2)	19 (26,0)	0,61
Избыточный вес, n (%)	129 (48,5)	27 (45,8)	35 (53,0)	2 (22,2)	28 (38,3)	0,22
Ожирение I ст., n (%)	39 (14,7)	11 (18,6)	13 (19,7)	2 (22,2)	21 (28,8)	0,09
Ожирение II ст., n (%)	12 (4,5)	3 (5,1)	2 (3,0)	1 (11,1)	2 (2,7)	0,76
ХСН II ФК по NYHA, n (%)	249 (93,6)	53 (89,8)	64 (97,0)	9 (100)	71 (97,3)	0,28
МФА (субклинический) с поражением трех артериальных бассейнов	11 (4,1)	1 (1,7)	1 (1,5)	1 (11,1)	4 (5,5)	0,46

Сокращения: МФА — мультифокальный атеросклероз, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, ФК — функциональный класс, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2

Выраженность ХИНК согласно действующим классификациям

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5	p
	n=266	n=59	n=66	n=9	n=73	
IIБ ст., n (%)	139 (52,2)	35 (59,3)	27 (41,0)	4 (44,4)	56 (76,7)	0,0003 p1-5: 0,0002 p2-3: 0,04 p2-5: 0,03 p3-5: <0,0001 p4-5: 0,05
III ст., n (%)	57 (21,4)	10 (16,9)	22 (33,3)	1 (11,1)	7 (9,6)	0,01 p1-3: 0,05 p1-5: 0,02 p2-3: 0,04 p3-5: 0,0007
IV ст., n (%)	69 (25,9)	13 (22,0)	17 (25,7)	4 (44,4)	9 (12,3)	0,07 p1-5: 0,01 p3-5: 0,05 p4-5: 0,03

Таблица 3

Госпитальные и отдаленные результаты

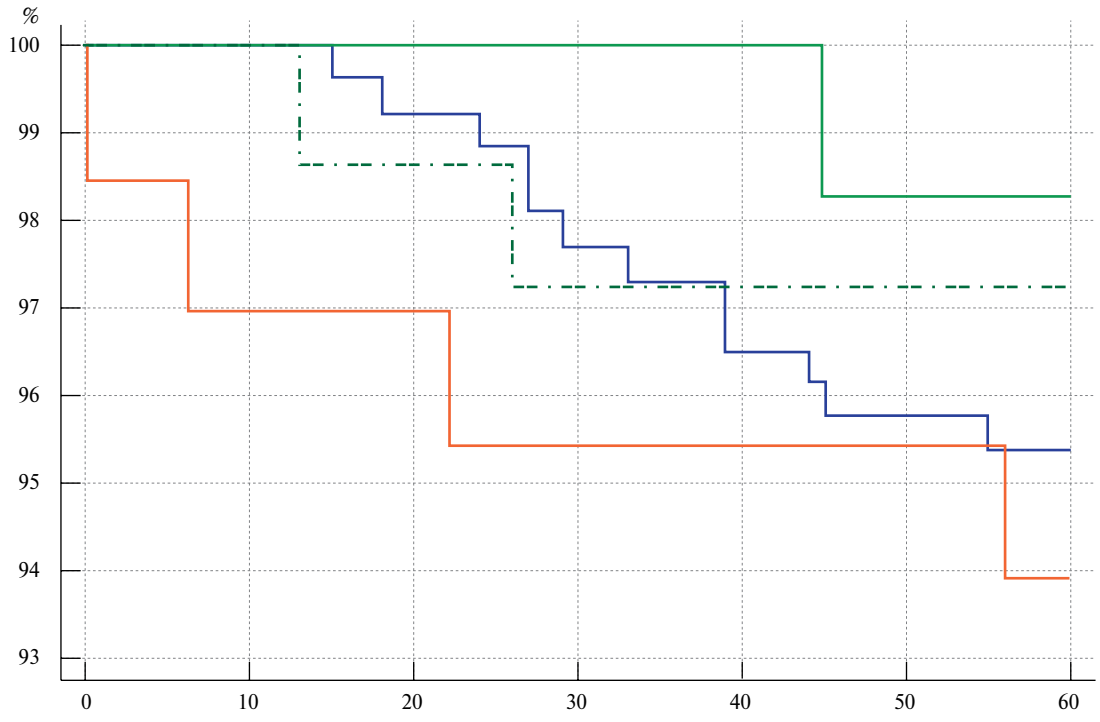
Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5	p
Госпитальные результаты						
	n=266	n=59	n=66	n=9	n=73	
Летальный исход, n (%)	0	0	1 (1,5)	0	0	0,18
ИМ, n (%)	1 (0,4)	0	0	0	0	0,94
ОНМК, n (%)	0	0	0	0	0	-
Тромбоз шунта, n (%)	8 (3,0)	4 (6,8)	3 (4,5)	0	6 (8,2)	0,29
Кровотечение типа 3b и выше по шкале BARC, n (%)	4 (1,5)	2 (3,4)	2 (3,0)	0	0	0,52
Инфицирование послеоперационной раны, n (%)	4 (1,5)	2 (3,4)	0	0	3 (4,1)	0,36
Ампутация конечности, n (%)	5 (1,9)	2 (3,4)	1 (1,5)	0	2 (2,7)	0,91
Комбинированная конечная точка, n (%)	22 (8,3)	10 (16,9)	7 (10,6)	0	5 (6,8)	0,19
Отдаленные результаты						
Показатель	n=261	n=57	n=65	n=9	n=71	p
Летальный исход, n (%)	12 (4,6)	1 (1,7)	3 (4,6)	0	2 (2,8)	0,78
ИМ, n (%)	5 (1,9)	0	1 (1,5)	0	0	0,62
ОНМК, n (%)	2 (0,8)	1 (1,7)	1 (1,5)	0	0	0,8
Тромбоз шунта, n (%)	38 (14,5)	11 (19,3)	12 (18,5)	4 (44,4)	14 (19,7)	0,16
Ампутация конечности, n (%)	11 (4,2)	3 (5,3)	6 (9,2)	2 (22,2)	1 (1,4)	0,03 p4-5: 0,03
Комбинированная конечная точка, n (%)	68 (26,0)	16 (28,1)	23 (35,4)	6 (66,7)	17 (23,9)	0,05 p1-4: 0,01 p4-5: 0,01

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, BARC — Bleeding Academic Research Consortium.

В отдаленном периоде наблюдения (16,6±10,3 мес.) производилась оценка следующих видов осложнений: летальный исход, тромбоз шунта, ампутация конечности, ИМ, ОНМК, комбинированная конечная точка (сумма всех перечисленных осложнений). При этом при развитии летального исхода или выполнении ампутации реваскуляризированной конечности пациент исключался из выборки.

Все пациенты подписали письменное согласие на использование их данных в научных исследованиях. Работа выполнялась в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации, не противоречила Федеральному закону Российской Федерации от 21.11.2011 № 323-ФЗ “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации”, приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016г № 200н “Об утверждении правил надлежащей клинической практики”.

Статистический анализ. Определение типа распределения осуществлялось с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Сравнение групп прово-



Число больных с риском развития данного осложнения

Группа 1	261	261	259	255	252	250	0
Группа 2	59	59	59	59	59	58	0
Группа 3	65	64	64	63	63	63	0
Группа 5	73	73	72	71	71	71	0

Рис. 1. Выживаемость, свободная от летального исхода (Logrank test: p=0,56).
Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Таблица 4

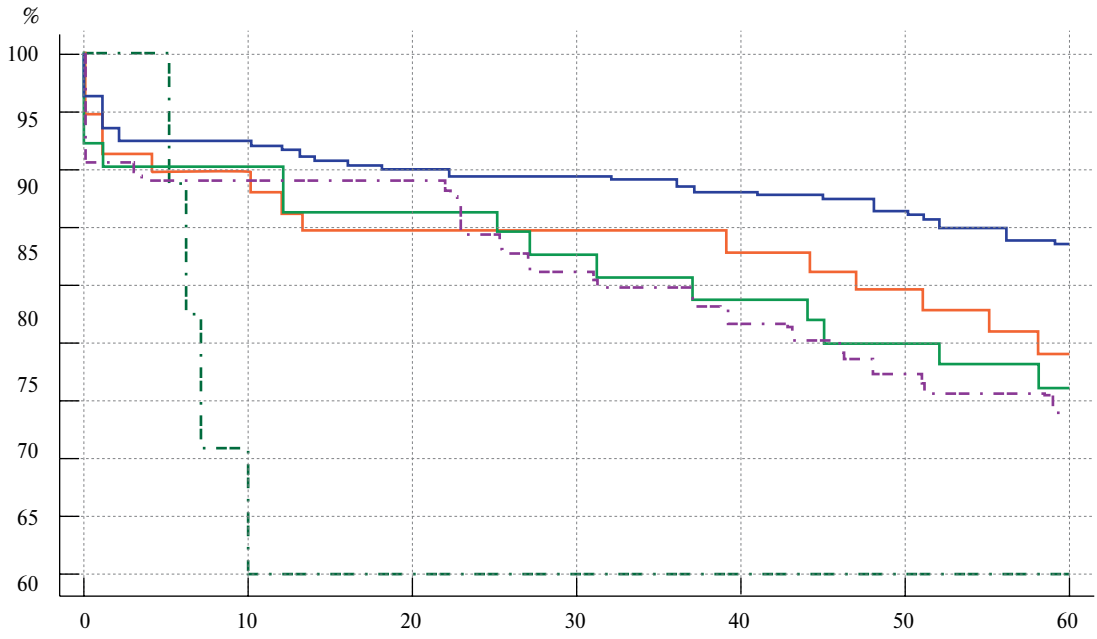
Коэффициент риска развития летального исхода

Группа	1	2	3	5
1	-	0,3625 95% ДИ: 0,09132-1,4388	1,3454 95% ДИ: 0,3531-5,1258	0,5965 95% ДИ: 0,1666-2,1357
2	2,7588 95% ДИ: 0,6950-10,9507	-	3,7117 95% ДИ: 0,6607-20,8535	1,6457 95% ДИ: 0,3072-8,8154
3	0,7433 95% ДИ: 0,1951-2,8318	0,2694 95% ДИ: 0,04795-1,5136	-	0,4434 95% ДИ: 0,08559-2,2967
5	1,6764 95% ДИ: 0,4682-6,0020	0,6076 95% ДИ: 0,1134-3,2549	2,2554 95% ДИ: 0,4354-1,6831	-

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

дили с применением критерия хи-квадрат Пирсона и Краскела-Уоллиса. Для постройки кривых выживаемости в отдаленном периоде наблюдения применялся анализ Каплана-Мейера. Для сравнения кривых выполнялся Logrank test. Для идентификации группы, в которой развитие тех или иных осложнений было наиболее вероятно, рассчитывался коэффициент риска (Hazard ratios). Различия оценивались как значимые при $p<0,05$. Результаты исследований обработаны при помощи пакета прикладных программ Graph Pad Prism (www.graphpad.com) и MedCalc 19.2.1 (www.medcalc.org).

По основным характеристикам группы были полностью сопоставимы. Каждый третий страдал сахарным диабетом 2 типа, каждый десятый перенес ишемический инсульт и/или ИМ в анамнезе. В единичных случаях диагностировалась хроническая почечная недостаточность. При этом у подавляющего



Число больных с риском развития данного осложнения

Группа 1	253	243	238	237	234	229	0
Группа 2	55	54	52	50	48	46	0
Группа 3	63	59	57	57	56	54	0
Группа 4	10	6	6	6	6	6	0
Группа 5	67	66	66	61	58	55	0

Рис. 2. Выживаемость, свободная от тромбоза шунта (Logrank test: p=0,01).
Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Таблица 5

Коэффициент риска развития тромбоза шунта

Группы	1	2	3	4	5
1	-	1,8420 95% ДИ: 0,9677-3,5062	1,6227 95% ДИ: 0,8805-2,9903	3,3868 95% ДИ: 0,7135-16,0771	2,0048 95% ДИ: 1,1080-3,6276
2	0,5429 95% ДИ: 0,2852-1,0334	-	0,8809 95% ДИ: 0,3954-1,9628	1,8387 95% ДИ: 0,3562-9,4912	1,0884 95% ДИ: 0,4953-2,3916
3	0,6163 95% ДИ: 0,3344-1,1357	1,1352 95% ДИ: 0,5095-2,5292	-	2,0872 95% ДИ: 0,4094-0,6410	1,2355 95% ДИ: 0,5772-2,6445
4	0,2953 95% ДИ: 0,06220-1,4016	0,5439 95% ДИ: 0,1054-2,8074	0,4791 95% ДИ: 0,09398-2,4426	-	0,5920 95% ДИ: 0,1169-2,9975
5	0,4988 95% ДИ: 0,2757-0,9025	0,9188 95% ДИ: 0,4181-2,0188	0,8094 95% ДИ: 0,3781-1,7324	1,6893 95% ДИ: 0,3336-8,5544	-

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

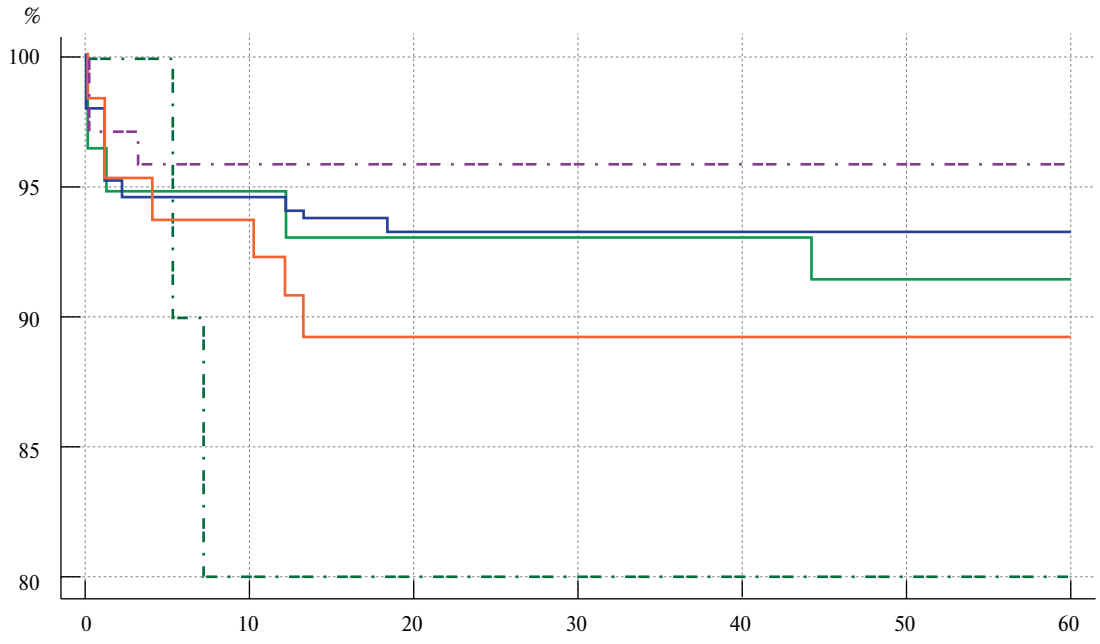
большинства пациентов отмечалась хроническая обструктивная болезнь легких и хроническая сердечная недостаточность (табл. 1).

Группы были не сопоставимы по выраженности ХИНК согласно классификации Фонтейна-Покровского. IIБ ст. чаще всего диагностировалась во 2 и 5 группах, III ст. в 3 группе, а IV ст. в 1, 3, 4 группах (табл. 2).

По частоте выполнения БПШ выше (группа 1: 68,8% (n=183); группа 2: 59,9% (n=35); группа 3: 56,1% (n=37); группа 4: 44,4% (n=4); группа 5: 68,5% (n=50); p=0,14) и ниже (группа 1: 31,2% (n=83); группа 2: 39,0% (n=23); группа 3: 44,0% (n=29); группа 4: 55,5% (n=5); группа 5: 31,5% (n=23); p=0,14) щели коленного сустава группы были сопоставимы.

Результаты

В госпитальном послеоперационном периоде все осложнения развились в 1, 2, 3 и 5 группах. Тем не менее, значимых межгрупповых различий выявлено не было.



Число больных с риском развития данного осложнения

Группа 1	256	247	244	244	244	244	0
Группа 2	57	56	55	55	55	54	0
Группа 3	65	61	59	59	59	59	0
Группа 4	10	8	8	8	8	8	0
Группа 5	71	70	70	70	70	70	0

Рис. 3. Выживаемость, свободная от ампутации конечности (Logrank test: p=0,3).
Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Таблица 6

Коэффициент риска ампутации конечности

Группа	1	2	3	4	5
1	-	1,3076 95% ДИ: 0,4572-3,7399	1,6378 95% ДИ: 0,5997-4,4729	3,1452 95% ДИ: 0,2936-33,6956	0,6280 95% ДИ: 0,2401-1,6427
2	0,7648 95% ДИ: 0,2674-2,1873	-	1,2525 95% ДИ: 0,3390-4,6280	2,4053 95% ДИ: 0,1946-29,7311	0,4803 95% ДИ: 0,1343-1,7172
3	0,6106 95% ДИ: 0,2236-1,6675	0,7984 95% ДИ: 0,2161-2,9499	-	1,9204 95% ДИ: 0,1583-23,2910	0,3835 95% ДИ: 0,1114-1,3201
4	0,3179 95% ДИ: 0,02968-3,4063	0,4157 95% ДИ: 0,03363-5,1388	0,5207 95% ДИ: 0,04294-6,3158	-	0,1997 95% ДИ: 0,01675-2,3809
5	1,5923 95% ДИ: 0,6088-4,1647	2,0820 95% ДИ: 0,5823-7,4440	2,6078 95% ДИ: 0,7575-8,9777	5,0080 95% ДИ: 0,4200-9,7110	-

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

В отдаленном послеоперационном периоде статистически значимые различия были получены по выполнению ампутации конечности, которая наиболее часто производилась в группе применения синтетического протеза. При этом комбинированная конечная точка достигла максимальных значений в этой же выборке больных (табл. 3).

При построении кривых выживаемости, свободной от летального исхода и сравнении их методом Logrank test статистически значимых различий не получено (рис. 1).

Однако при расчете коэффициента риска выявлено, что наибольший риск развития летального исхода характерен для 2 и 5 групп (табл. 4).

При построении кривых выживаемости, свободной от тромбоза шунта, и их сравнении методом Logrank test выявлены статистически значимые различия. Так, последний наиболее часто развивался в группе, в которой применялся синтетический протез (рис. 2).

При расчете коэффициента риска развития тромбоза шунта выявлено, что наибольший риск характерен для 4 группы (табл. 5).

Таблица 7

Коэффициент риска развития комбинированной конечной точки

Группа	1	2	3	4	5
1	-	1,1097 95% ДИ: 0,6438-1,9128	1,3940 95% ДИ: 0,8327-2,3339	3,4492 95% ДИ: 0,8157-14,5845	0,9106 95% ДИ: 0,5575-1,4874
2	0,9011 95% ДИ: 0,5228-1,5532	-	1,2562 95% ДИ: 0,6383-2,4720	3,1081 95% ДИ: 0,6885-14,0297	0,8206 95% ДИ: 0,4248-1,5851
3	0,7173 95% ДИ: 0,4285-1,2010	0,7961 95% ДИ: 0,4045-1,5666	-	2,4742 95% ДИ: 0,5538-11,0544	0,6532 95% ДИ: 0,3463-1,2321
4	0,2899 95% ДИ: 0,06857-1,2259	0,3217 95% ДИ: 0,07128-1,4523	0,4042 95% ДИ: 0,09046-1,8058	-	0,2640 95% ДИ: 0,05959-1,1698
5	1,0981 95% ДИ: 0,6723-1,7936	1,2186 95% ДИ: 0,6309-2,3540	1,5308 95% ДИ: 0,8116-2,8873	3,7876 95% ДИ: 0,8548-16,7822	-

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

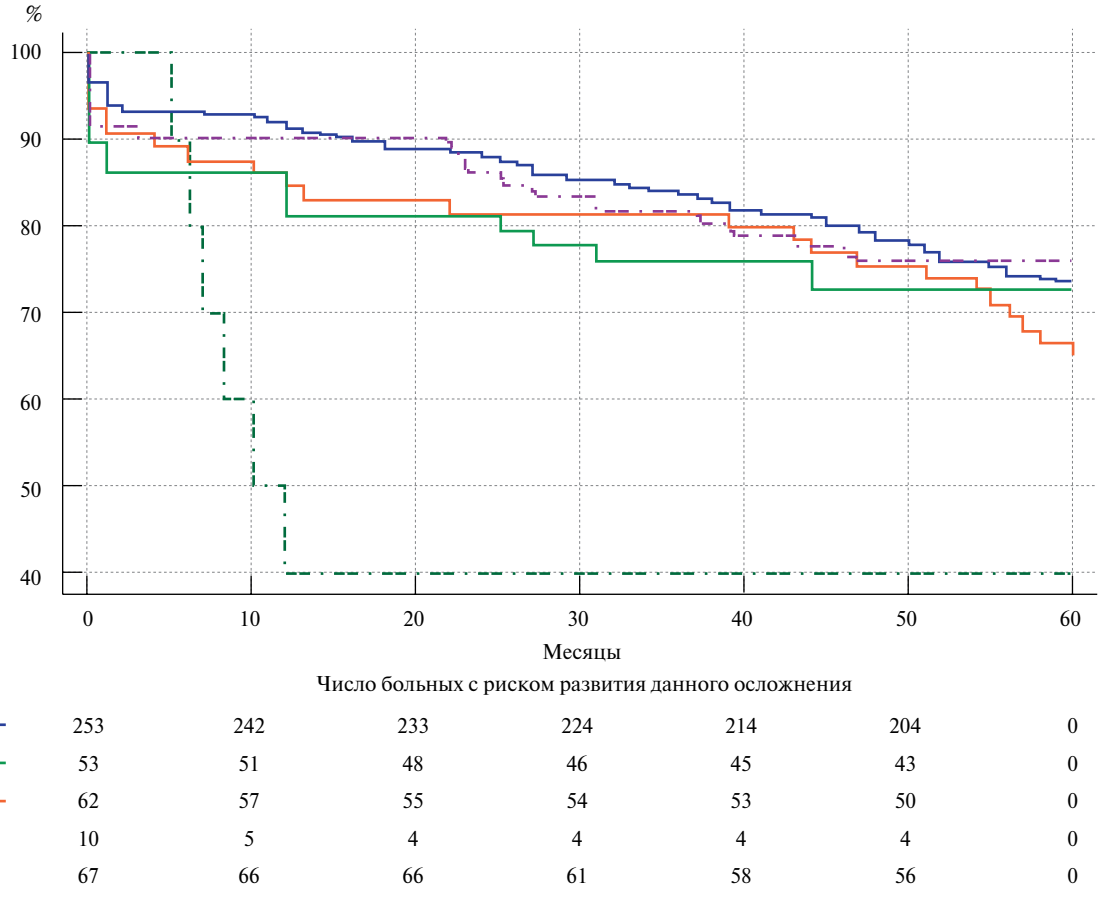


Рис. 4. Выживаемость, свободная от комбинированной конечной точки (Logrank test: p=0,02).
Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

При построении кривых выживаемости, свободной от ампутации конечности, и их сравнении методом Logrank test статистически значимых различий не выявлено. Однако прослеживалась тенденция к увеличению частоты данного события в группе применения синтетического протеза (рис. 3).

В этой же группе были определены наибольшие коэффициенты риска ампутации конечности (табл. 6).

При построении кривых выживаемости, свободной от комбинированной конечной точки, и их сравнении методом Logrank test выявлены статистически значимые различия. Так, последняя наиболее часто развивалась в группе, в которой применялся синтетический протез (рис. 4).

В этой же группе были определены наибольшие коэффициенты риска развития комбинированной конечной точки (табл. 7).

Обсуждение

По данным мировой литературы, частота окклюзии трансплантата в течение 5 лет после БПШ колеблется от 50 до 90% с 20% риском ампутации конечности [20]. При этом, если речь идет о реверсированной БПВ, то важную роль играет ее диаметр. Так как конгруэнтность ширины просвета аутовены может не соответствовать диаметру подколенной артерии, то возрастает периферическое сопротивление с последующим риском тромбоза. Такая закономерность неоднократно отмечалась во многих исследованиях. В частности, было доказано, что диаметр БПВ положительно коррелирует с послеоперационным лодыжечно-плечевым индексом ($p<0,0001$). Так, через неделю после БПШ лодыжечно-плечевой индекс был значительно ниже в группе аутотрансплантатов с диаметром <3 мм. Таким образом, авторы доказали, что верная конгруэнтность играет одну из ключевых ролей в достижении успешного исхода БПШ таким методом [21]. Однако, несмотря на заявленный недостаток, БПШ реверсированной веной пользуется высокой популярностью, т.к. не требует проведения вальвулотомии и не характеризуется высокой технической сложностью [22].

Другим широко признанным методом операции является БПШ аутовеной *in situ*. Его эффективность сопоставима с предыдущей техникой [23, 24]. Двухлетняя выживаемость пациентов после применения данного вида реваскуляризации составила 75%, а свобода от тромбоза кондуита достигла 91,7% [24]. Выживаемость, свободная от дисфункции аутотрансплантата через 2 года после операции достигала 86,7% [25]. Таким образом, сопоставимый эффект обеих техник БПШ свидетельствует о том, что оба способа БПШ характеризуются высокой эффективностью и безопасностью [23-25]. При этом выбор в пользу того или иного способа может осуществляться на основе предпочтений оперирующего хирурга [4-6].

В той ситуации, когда БПВ не доступна или не пригодна, могут применяться аутовена верхней конечности и синтетический протез. Частота различных осложнений после их применении значительно выше, чем при использовании БПВ, однако для сохранения конечности в ситуации отсутствия “кондуита первой линии” выбор в их пользу является очевидным. Тем не менее аутотрансплантат является более предпочтительным относительно искусственного аналога, на основе проведенного анализа 740 БПШ: 506 аутовеной верхней конечности (1 группа) и 234 синтетическим протезом (2 группа) [26]. Проходимость шунта в течение 1 года составила 92,9% и 83,4%, соответственно, через 3 года — 72,8% и 55,5% [26]. Выживаемость, свободная от ампутации конечности спустя 1 год после БПШ достигла 100% и 91,3%, соответственно, через 3 года — 94,7% и 75,3% [26]. Более высокая частота дисфункции синтетического протеза относительно аутовены была объяснена тем, что БПВ имеет эндотелий, и это позволяет ей адаптироваться к артериализации. Выделение эндотелиоцитами оксида азота и VEGF-A препятствует гиперплазии неоинтимы в зоне реконструкции, что не допускает раннюю потерю просвета сосуда [27]. Имплантация синтетических протезов в результате отсутствия этих свойств будет сопровождаться гиперплазией неоинтимы, что приведет к их дисфункции с последующим неблагоприятным прогнозом [27].

Результаты представленного исследования продемонстрировали, что разработанный метод БПШ аутовеной *ex situ* сопоставим по эффективности и безопасности с БПШ реверсированной аутовеной и БПШ аутовеной *in situ*. Частота осложнений, полученных после этих и других техник БПШ (веной верхней конечности, синтетическим протезом), соответствует мировым данным. Таким образом, БПШ аутовеной *ex situ* может стать одним из основных вариантов хирургической помощи пациентам с протяженным атеросклеротическим поражением ПБА и ХИНК. Однако дополнительным преимуществом нашей разработки является то, что она исключает недостатки перечисленных аналоговых техник операции, а именно: 1. Соблюдается конгруэнтность просветов БПВ и подколенной артерии, что снижает вероятность тромбоза аутотрансплантата; 2. Вальвулотомия *ex situ* производится под визуальным контролем, что ликвидирует риск повреждения стенки сосуда; 3. Отсутствие сброса артериальной крови в венозное русло не допускает развития гиперволемии, синдрома “обкрадывания” и вторичной ишемии конечности. На этом фоне следует отметить, что существует публикация, в которой анализируется схожий метод БПШ [28]. Однако в работе кондуит не проводят ортотопически, что является важным отличием этого способа [28]. Таким образом, благодаря особенностям техники БПШ аутовеной *ex situ*, она может стать операцией выбора для данной когорты больных.

Заключение

БПШ аутовеной *ex situ* характеризуется сопоставимой частотой госпитальных и отдаленных результатов с БПШ реверсированной аутовеной и БПШ аутовеной *in situ*. Таким образом, данная техника операции может стать одной из операций выбора для пациентов с протяженным окклюзионно-стенотическим поражением ПБА.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Pokrovsky AV, Dan VN, Zotikov AE, et al. Femoropopliteal bypass surgery above the knee joint with a PTFE prosthesis: which prosthesis diameter is better? Angiology and Vascular Surgery. 2008;14(4):104-10. (In Russ.) Покровский А. В., Дан В. Н., Зотиков А. Е. и др. Бедренно-подколенное шунтирование выше щели коленного сустава протезом из ПТФЭ: какой диаметр протеза лучше? Ангиология и сосудистая хирургия. 2008;14(4):104-10.
2. Zakeryaev AB, Vinogradov RA, Matusevich VV, et al. Femoral-popliteal bypass surgery: from the origins to the present day. Bulletin of the National Medical and Surgical Center. N. I. Pirogov. 2021;16(3):57-60. (In Russ.) Закеряев А. Б., Виноградов Р. А., Матусевич В. В. и др. Бедренно-подколенное шунтирование: от истоков до наших дней. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. 2021;16(3):57-60. doi:10.25881/20728255_2021_16_3_57.
3. Burkov NN, Kazantsev AN, Tarasov RS. Hospital outcomes of reconstructive interventions on the aorto-femoral segment in patients with multifocal atherosclerosis. Angiology and Vascular Surgery. 2018;24(2):139-45. (In Russ.) Бурков Н. Н., Казанцев А. Н., Тарасов Р. С. Госпитальные исходы реконструктивных вмешательств на аорто-бедренном сегменте у пациентов с мультифокальным атеросклерозом. Ангиология и сосудистая хирургия. 2018;24(2):139-45.
4. National guidelines for the diagnosis and treatment of diseases of the arteries of the lower extremities. Moscow city. 2019. (In Russ.) Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. Г. Москва. 2019 г. Источник: http://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf.
5. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al.; TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). J Vasc Surg. 2007;45 Suppl S:S5-67. doi:10.1016/j.jvs.2006.12.037.
6. Recommendations of the EOK/EOSH for the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases 2017. Russian Journal of Cardiology. 2018;(8):164-221. (In Russ.) Рекомендации ЕОК/ЕОСХ по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017. Российский кардиологический журнал. 2018;(8):164-221. doi:10.15829/1560-4071-2018-8-164-221.
7. Alekyan BG, Pokrovsky AV, Zotikov AE, et al. Hospital results of percutaneous coronary interventions and surgical operations on the arteries of the lower extremities in patients with critical ischemia of the lower extremities in combination with coronary heart disease. Endovascular surgery. 2020;7(3):265-73. (In Russ.) Алекян Б. Г., Покровский А. В., Зотиков А. Е. и др. Госпитальные результаты чрескожных коронарных вмешательств и хирургических операций на артериях нижних конечностей у пациентов с критической ишемией нижних конечностей в сочетании с ишемической болезнью сердца. Эндоваскулярная хирургия. 2020;7(3):265-73. doi:10.24183/2409-4080-2020-7-3-265-273.
8. Sukhoruchkin PV, Skrypnik DA, Korotun AA, et al. The use of an autovenous bifurcation conduit *in situ* for the treatment of suppuration of the aorto-femoral bifurcation prosthesis. Infections in surgery. 2020;18(3-4):31-3. (In Russ.) Сухоручкин П. В., Скрыпник Д. А., Коротун А. А. и др. Использование аутовенозного бифуркационного кондуита *in situ* для лечения нагноения аорто-бедренного бифуркационного протеза. Инфекции в хирургии. 2020;18(3-4):31-3.
9. Burkov NN, Kazantsev AN, Anufriev AI, et al. Results of femoral-popliteal reconstruction with a biological prosthesis "Kemangioprosthesis". Cardiology and Cardiovascular Surgery. 2020;13(1):29-35. (In Russ.) Бурков Н. Н., Казанцев А. Н., Ануфриев А. И. и др. Результаты бедренно-подколенной реконструкции биологическим протезом "Кемангиопротез". Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2020;13(1):29-35. doi:10.17116/kardio202013011129.
10. Lutsenko VA, Sultanov RV, Evtushenko AV, et al. Results of infrainguinal reconstructions with distal anastomosis below the knee joint in patients with critical ischemia using various prosthetic materials. Complex problems of cardiovascular diseases. 2021;10(S2):45-9. (In Russ.) Луценко В. А., Султанов Р. В., Евтушенко А. В. и др. Результаты инфраингвинальных реконструкций с дистальным анастомозом ниже щели коленного сустава у пациентов с критической ишемией при использовании различных протезных материалов. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021;10(S2):45-9. doi:10.17802/2306-1278-2021-10-2S-45-49.
11. Arhuidese I, Hicks CW, Locham S, et al. Long-term outcomes after autogenous versus synthetic lower extremity bypass in patients on hemodialysis. Surgery. 2017;162(5):1071-9. doi:10.1016/j.surg.2017.04.026.
12. Vitalis A, Shantsila A, Kay M, et al. Outcome of Femoral-popliteal Bypass Procedures in Different Ethnic Groups in England: A Retrospective Analysis of Hospital Episode Statistics. Ann Vasc Surg. 2021;76:351-6. doi:10.1016/j.avsg.2021.04.018.
13. Gavrilenko AV, Skrylev SI. Long-term results of femoral-popliteal autovenous bypass grafts with a reversed vein and *in situ*. Angiology and Vascular Surgery. 2007;13(3):120-4. (In Russ.) Гавриленко А. В., Скрылев С. И. Отдаленные результаты бедренно-подколенных аутовенозных шунтирований реверсированной веной и по методике "*in situ*". Ангиология и сосудистая хирургия. 2007;13(3):120-4.
14. Sukovatykh BS, Belikov LN, Sukovatykh MB, et al. Choice of the method of femoral-popliteal bypass grafting below the knee joint gap. Annals of Surgery. 2016;21(5):312-20. (In Russ.) Суковатых Б. С., Беликов Л. Н., Суковатых М. Б. и др. Выбор способа бедренно-подколенного шунтирования ниже щели коленного сустава. Анналы хирургии. 2016;21(5):312-20. doi:10.18821/1560-9502-2016-21-5312-320.
15. Kolobova OI, Subbotin YuG, Kozlov AV, et al. Autovenous shunting *in situ* in patients with distal arterial occlusions of the lower extremities in diabetes mellitus. Surgery. 2011;7:18-23. (In Russ.) Колобова О. И., Субботин Ю. Г., Козлов А. В. и др. Аутовенозное шунтирование *in situ* у больных с дистальными артериальными окклюзиями нижних конечностей при сахарном диабете. Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2011;7:18-23.
16. Bockeria LA, Temrezov MB, Kovalenko VI, et al. Surgical treatment of patients with atherothrombotic lesions of the arteries of the lower extremities — the choice of a graft for femoral-popliteal bypass grafting. Annals of Surgery. 2010;2:5-8. (In Russ.) Бокерия Л. А., Темрезов М. Б., Коваленко В. И. и др. Хирургическое лечение больных с атеротромботическим поражением артерий нижних конечностей — выбор трансплантата при бедренно-подколенном шунтировании. Анналы хирургии. 2010;2:5-8.
17. Kazakov YuI, Lukin IB, Velikov PG, et al. Choice of a method for reconstruction of the infrainguinal arterial segment in patients with chronic critical ischemia of the lower extremities. Cardiology and Cardiovascular Surgery. 2014;7(6):42-8. (In Russ.) Казаков Ю. И., Лукин И. Б., Великов П. Г. и др. Выбор метода реконструкции инфраингвинального артериального сегмента у больных с хронической критической ишемией нижних конечностей. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2014;7(6):42-8.
18. Enzmann FK, Metzger P, Martin JES, et al. The Upper-Arm Basilic-Cephalic Loop: A Valueable Alternative for Below-Knee Arterial Reconstruction. Vasc Endovascular Surg. 2021;55(4):348-54. doi:10.1177/1538574420980610.
19. Nierlich P, Enzmann FK, Metzger P, et al. Alternative Venous Conduits for Below Knee Bypass in the Absence of Ipsilateral Great Saphenous Vein. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2020;60(3):403-9. doi:10.1016/j.ejvs.2020.06.016.
20. Milasinovic DZ, Sekulic DB, Nikolic DD, et al. Virtual ABI: A computationally derived ABI index for noninvasive assessment of femoro-popliteal bypass surgery outcome. Comput Methods Programs Biomed. 2021;208:106242. doi:10.1016/j.cmpb.2021.106242.
21. Matsushita M, Ikezawa T, Banno H. Relationship between the diameter of the vein graft and postoperative ankle brachial pressure index following femoro-popliteal bypass. Int Angiol. 2008;27(4):329-32.
22. Yudin VA, Vinogradov SA, Krylov AA, et al. Autovenous revascularization of the arteries of the lower extremities with a variant peripheral anatomy and a progressive course of the atherosclerotic process. Problems of social hygiene, health care and the history of medicine. 2019;27(6):1093-7. (In Russ.) Юдин В. А., Виноградов С. А., Крылов А. А. и др. Аутовенозная реваскуляризация артерий нижних конечностей с вариантной анатомией периферического русла и прогрессирующим течением атеросклеротического процесса. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2019;27(6):1093-7. doi:10.32687/0869-866X-2019-27-6-1093-1097.
23. Vukobratov V, Kaćanski M, Pasternak J, et al. Femoro-popliteal reconstructions: "*in situ*" versus "reversed" technique: comparative results. Med Pregl. 2006;59(7-8):360-4. doi:10.2298/mpns0608360v.
24. Ignatiev IM, Krepkogorskiy NV, Egorov DV. Results of *in situ* femoral-popliteal (tibial) shunting in the treatment of acute arterial insufficiency and critical ischemia in patients with postembolic lesions of the arterial bed of the lower extremities against the background of atrial fibrillation. Cardiology and Cardiovascular Surgery. 2016;9(2):24-8. (In Russ.) Игнатьев И. М., Крепкогорский Н. В., Егоров Д. В. Результаты операции бедренно-подколенного (берцового) шунтирования *in situ* при лечении острой артериальной недостаточности и критической ишемии у пациентов с постэмболическим поражением артериального русла нижних конечностей на фоне мерцательной аритмии. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2016;9(2):24-8. doi:10.17116/kardio20169224-28.
25. Krepkogorskiy NV, Ignatiev IM, Bredikhin RA, et al. The first experience of femoral-popliteal bypass surgery using the *in situ* technique using an original method of ligation of the autovein tributaries. Cardiology and Cardiovascular Surgery. 2021;14 (5):386-91. (In Russ.) Крепкогорский Н. В., Игнатьев И. М., Бредихин Р. А. и др. Первый опыт бедренно-подколенного шунтирования по методике *in situ* с использованием оригинального способа перевязки притоков аутовены. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2021;14(5):386-91. doi:10.17116/kardio202114051386.
26. Faries PL, Logerfo FW, Arora S, et al. A comparative study of alternative conduits for lower extremity revascularization: all-autogenous conduit versus prosthetic grafts. J Vasc Surg. 2000;32(6):1080-90. doi:10.1067/mva.2000.111279.
27. Kalinin RE, Abalenikhina YuV, Pshennikov AS, et al. The role of reduced thiols in adaptation of venous endothelium in autovenous reconstruction of lower limb arteries. Bulletin of Siberian Medicine. 2020;19(4):86-93. (In Russ.) Калинин Р. Е., Абаленихина Ю. В., Пшенников А. С. и др. Роль восстановленных тиолов в адаптации венозного эндотелия при аутовенозной реконструкции артерий нижних конечностей. Бюллетень сибирской медицины. 2020;19(4):86-93. doi:10.20538/1682-0363-2020-4-86-93.
28. Pomposelli FB Jr, Jepsen SJ, Gibbons GW, et al. A flexible approach to infrapopliteal vein grafts in patients with diabetes mellitus. Arch Surg. 1991;126(6):724-7; discussion 727-9. doi:10.1001/archsurg.1991.01410300070010.

Российский кардиологический журнал 2022;27(8):5154
doi:10.15829/1560-4071-2022-5154
https://russjcardiol.elpub.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Клинико-функциональные особенности и качество жизни при депрессивных расстройствах у пациентов, перенесших тромбэндартерэктомию из легочной артерии

Каменская О. В., Клинкова А. С., Логинова И. Ю., Поротникова С. С., Волкова И. И., Ломиворотов В. Н., Чернявский А. М.

Цель. Провести сравнительный анализ клинико-функциональных показателей и качества жизни (КЖ) у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЛГ) в зависимости от наличия депрессивного расстройства (ДР) в отдаленный период после оперативного лечения.

Материал и методы. В исследование включены 182 пациента с ХТЛГ в отдаленные сроки после операции. По результатам опросника Patient Health Questionnaire (опросник здоровья пациента, уровня депрессии, PHQ-9) все пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа — без депрессивного синдрома (ДС) в отдаленный послеоперационный период, 2 — с наличием ДС. Проведена сравнительная оценка исходных клинико-функциональных характеристик, а также КЖ с помощью опросника SF-36 в обеих группах больных. У пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), проведена сравнительная оценка шкалы постковидного функционального статуса (PCFS) между 1 и 2 группами пациентов.

Результаты. Клинически значимый ДС у пациентов с ХТЛГ в отдаленные сроки после операции зарегистрирован в 25,3% случаев. Во 2 группе больных статистически чаще в анамнезе регистрировался инфаркт миокарда (p=0,02), сопутствующая хроническая недостаточность мозгового кровообращения (p=0,01), а также умеренные и тяжелые постковидные функциональные ограничения по шкале PCFS (p=0,004) в сравнении с больными 1 группы. Во 2 группе больных уровень КЖ практически по всем параметрам был статистически значимо ниже в сравнении с 1 группой (p<0,05). Сниженное КЖ (<40 баллов) во 2 группе наблюдалось по многочисленным показателям, включая физический и психологический компоненты здоровья. В 1 группе больных сниженное КЖ наблюдалось только по некоторым физическим параметрам.

Заключение. Группа пациентов с ХТЛГ с наличием ДС в отдаленный послеоперационный период характеризовалась более высокой частотой сопутствующей хронической недостаточностью мозгового кровообращения и наличием инфаркта миокарда в анамнезе в сравнении с пациентами без ДР. В группе пациентов с наличием ДР чаще наблюдались умеренные и тяжелые постковидные функциональные ограничения по шкале PCFS. ДР у пациентов с ХТЛГ в отдаленном послеоперационном периоде сопровождались значительно сниженными параметрами КЖ. Наибольшие трудности больные испытывали как при выполнении обычной повседневной нагрузки, так и в профессиональной деятельности.

Ключевые слова: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, депрессия, качество жизни.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Каменская О. В. — д.м.н., зав. лабораторией клинической физиологии научно-исследовательского отдела анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0001-8488-0858, Клинкова А. С.* — к.м.н., н.с. лаборатории клинической физиологии научно-исследовательского отдела анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0003-2845-930X, Логинова И. Ю. — к.б.н., с.н.с. лаборатории клинической физиологии научно-исследовательского отдела анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0002-3219-0107, Поротникова С. С. — м.н.с. лаборатории клинической физиологии научно-исследовательского отдела анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0002-0061-2205, Волкова И. И. — к.м.н., врач функциональной диагностики, зав. отделением ультразвуковой и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-6575-9008, Ломиворотов В. Н. — д.м.н., профессор отдела высшего и дополнительного профессионального образования центра высшего и дополнительного профессионального образования, ORCID: 0000-0003-2399-563X, Чернявский А. М. — д.м.н., член-корр. РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0001-9818-8678.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Klinkovaas@ngs.ru

ДР — депрессивное расстройство, ДС — депрессивный синдром, ИМ — инфаркт миокарда, КЖ — качество жизни, ЛА — легочная артерия, ТЭЭ — тромбэндартерэктомия, ХНМК — хроническая недостаточность мозгового кровообращения, ХТЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, PCFS (Post-COVID-19 Functional Status) — функциональный статус пациента, перенесшего COVID-19, PHQ-9 (Patient Health Questionnaire) — опросник здоровья пациента, уровня депрессии.

Рукопись получена 07.07.2022
Рецензия получена 29.07.2022
Принята к публикации 09.08.2022

BY 4.0

Для цитирования: Каменская О. В., Клинкова А. С., Логинова И. Ю., Поротникова С. С., Волкова И. И., Ломиворотов В. Н., Чернявский А. М. Клинико-функциональные особенности и качество жизни при депрессивных расстройствах у пациентов, перенесших тромбэндартерэктомию из легочной артерии. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(8):5154. doi:10.15829/1560-4071-2022-5154. EDN BEFCVC

Clinical and functional features and quality of life in depressive disorders in patients undergoing pulmonary thromboendarterectomy

Kamenskaya O. V., Klinkova A. S., Loginova I. Yu., Porotnikova S. S., Volkova I. I., Lomivorotov V. N., Chernyavskiy A. M.

Aim. To conduct a comparative analysis of clinical and functional parameters and quality of life (QoL) in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), depending on the presence of a depressive disorder in long-term postoperative period.

Material and methods. The study included 182 patients with CTEPH in the long term after surgery. Depending on the Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9) data, all patients were divided into 2 groups: the 1st group — patients without depressive syndrome in the long-term postoperative period, the 2nd — patients with depressive syndrome. A comparative assessment of the initial clinical and functional characteristics, as well as QoL was carried out using the SF-36 questionnaire in both groups of patients. In patients who had a coronavirus disease 2019 (COVID-19), a comparative assessment using the Post-COVID-19 Functional Status (PCFS) scale was carried out.

Results. Clinically relevant depressive syndrome in patients with CTEPH in the long term after surgery was registered in 25,3% of cases. In the 2nd group of patients, prior myocardial infarction (p=0,02), concomitant chronic cerebrovascular disease

(p=0,01), as well as moderate and severe post-COVID-19 functional limitations according to the PCFS scale (p=0,004) were significantly more often recorded compared with the 1st group. In the 2nd group of patients, the level of QoL in almost all parameters was significantly lower in comparison with the 1st group (p<0,05). Decreased QoL (score <40) in the 2nd group concerned numerous parameters, including the physical and mental health components. In the 1st group of patients, reduced QoL was observed only in some physical parameters.

Conclusion. The group of patients with CTEPH with depressive syndrome in the long-term postoperative period was characterized by a higher incidence of concomitant chronic cerebrovascular disease and a history of myocardial infarction compared with patients without depressive disorders. In the group of patients with depressive disorders, moderate and severe post-COVID-19 functional limitations according to the PCFS scale were more often observed. Depressive disorders in patients with CTEPH in the long-term postoperative period were accompanied by significantly reduced QoL parameters. Patients experienced the greatest difficulties both during normal daily activities and in professional activities.

Keywords: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, depression, quality of life.

Relationships and Activities: none.

Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia.

Kamenskaya O. V. ORCID: 0000-0001-8488-0858, Klinkova A. S.* ORCID: 0000-0003-2845-930X, Loginova I. Yu. ORCID: 0000-0002-3219-0107, Porotnikova S. S. ORCID: 0000-0002-0061-2205, Volkova I. I. ORCID: 0000-0001-6575-9008, Lomivorotov V. N. ORCID: 0000-0003-2399-563X, Chernyavskiy A. M. ORCID: 0000-0001-9818-8678.

*Corresponding author: Klinkovaas@ngs.ru

Received: 07.07.2022 **Revision Received:** 29.07.2022 **Accepted:** 09.08.2022

For citation: Kamenskaya O. V., Klinkova A. S., Loginova I. Yu., Porotnikova S. S., Volkova I. I., Lomivorotov V. N., Chernyavskiy A.M. Clinical and functional features and quality of life in depressive disorders in patients undergoing pulmonary thromboendarterectomy. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(8):5154. doi:10.15829/1560-4071-2022-5154. EDN BEFCVC

Ключевые моменты

- Показана важная роль оценки психологического статуса у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЛГ) в отдаленный послеоперационный период.
- Депрессивные расстройства у пациентов с ХТЛГ в отдаленном периоде после операции сопровождаются значительно сниженными параметрами качества жизни.
- Необходима разработка долгосрочной мультидисциплинарной персонифицированной реабилитационной программы кардиохирургических больных с включением в нее клинического психолога.

Key messages

- The important role of mental status assessment in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) in the long-term postoperative period is shown.
- Depressive disorders in patients with CTEPH in the long-term postoperative period are accompanied by significantly reduced quality of life.
- It is necessary to develop a long-term multidisciplinary personalized rehabilitation program for cardiac surgery patients with the inclusion of a clinical psychologist.

Целевыми задачами кардиохирургов, кардиологов и других специалистов являются не только улучшение ранних послеоперационных результатов, но и оптимизация отдаленных результатов и качества жизни (КЖ) пациента [1]. Течение отдаленного послеоперационного периода у кардиохирургических больных зависит от многих причин: течения госпитального периода, резервных возможностей, возраста, сопутствующих патологий и т.д. При этом следует выделить психоэмоциональное состояние пациента, т.к. от него во многом зависит качество восстановительного периода [2].

Депрессивные расстройства (ДР) оказывают негативное влияние на КЖ до и после кардиохирургических операций, что увеличивают восстановительный период пациента [3]. Данный вопрос особенно актуален для такой сложной патологии, как хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЛГ). Для пациентов с ХТЛГ характерно низкое КЖ в результате развития хронической гипоксии и правожелудочковой недостаточности [4]. После оперативного лечения важным аспектом для таких пациентов является не только продление жизни, но и улучшение ее качества, включая физический и эмоциональный компоненты.

Распространенность ДР, связь их с клинико-функциональными характеристиками и КЖ пациентов с ХТЛГ в отдаленном периоде после тромбэндартерэктомии (ТЭЭ) из легочной артерии (ЛА) в настоящее время практически не изучены и представляют большой интерес для разработки персонифицированных программ реабилитации.

Цель исследования: провести сравнительный анализ клинико-функциональных показателей и КЖ у пациентов с ХТЛГ в зависимости от наличия ДР в отдаленный период после оперативного лечения.

Материал и методы

В одноцентровое исследование вошли 182 пациента с ХТЛГ, перенесших плановую ТЭЭ из ЛА за период с января 2012 по сентябрь 2021гг. Пациенты

были включены в диспансерную группу и регистр Центра. Период наблюдения составил 4,6 (2,0-7,8) года. Средний возраст пациентов на момент госпитализации — 53,0 (42,2-65,0) лет. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Критерии включения в исследование: возраст >18 лет. Критерии исключения: 1) экстренное хирургическое вмешательство; 2) пациенты с психическими заболеваниями, зарегистрированными в истории болезни.

В отдаленные сроки после операции (с сентября 2021 по февраль 2022гг включительно) с помощью телефонного опроса у пациентов оценивалось наличие и выраженность депрессивного синдрома (ДС) с помощью валидированной на российской популяции шкалы Patient Health Questionnaire — опросник здоровья пациента, уровня депрессии (PHQ-9) [5]. Опросник состоит из девяти пунктов. Максимальный суммарный балл — 27. Сумма баллов от 0 до 4 отражает отсутствие/минимальные проявления депрессии, от 5 до 9 свидетельствует о легкой депрессии, от 10 до 14 — об умеренной, от 15 до 19 — об умеренно тяжелой, а от ⩾20 баллов — о тяжелой депрессии. Сумма баллов ⩾10 является отрезной точкой для клинически значимого ДР.

В отдаленный послеоперационный период оценивалось КЖ с помощью опросника SF-36 [6]. Пункты опросника сгруппированы в восемь шкал: Physical functioning (PF) — физическое функционирование; Role functioning physical (RP) — ролевое функционирование; Bodily pain (BP) — интенсивность боли; General health perceptions (GH) — общее состояние здоровья; Vitality (VT) — жизненная активность; Social functioning (SF) — социальное функционирование; Role functioning emotional (RE) — ролевое эмоциональное функционирование; Mental health (MH) — психическое здоровье. Первые четыре шкалы отражают физический компонент здоровья, последующие четыре — психологическое здоровье. Показатели варьируют от 0 до 100, где 100 баллов представляет полное здоровье. Все шкалы формируют два показателя: физический компонент здоровья и психологический компонент здоровья — Physical component score (PCS) и Mental component score (MCS).

У пациентов с ХТЛГ регистрировалась перенесенная новая коронавирусная инфекция (COVID-19) на основании данных полимеразной цепной реакции на вирус SARS-CoV-2 или наличия антител класса IgG к SARS-CoV-2. В данной подгруппе оценивалась шкала функционального статуса пациента, перенесшего COVID-19 (Post-COVID-19 Functional Status, PCFS) [7]. Опросник характеризует функциональные ограничения в образе жизни, спорте и социальной деятельности. Симптомы включают: одышку, боль, усталость, нарушение памяти, внимания, сна, настроения. Шкала PCFS состоит из пяти классов: класс 0 (нет функциональных ограничений); класс 1 (незначительные ограничения); класс 2 (легкие ограничения); класс 3 (умеренные ограничения) и класс 4 (тяжелые ограничения). Оценка PCFS была ориентирована на временной параметр с 12 нед. от начала COVID-19 (период постковидного синдрома).

Статистический анализ проведен с использованием пакета статистических программ Statistica 6.1 (США). Применялись непараметрические методы статистики с вычислением медианы (Me) с интерквартильным размахом (25 и 75 перцентиль, %), а также в численных значениях и процентах. Для сравнения независимых переменных использовался U-критерий Манна-Уитни, для категориальных переменных — критерий χ^2 с поправкой Йейтса или точный критерий Фишера. Достоверными принимали значения при уровне $p<0,05$.

Результаты

В анализ включены 182 пациента с ХТЛГ. В госпитальном периоде после ТЭЭ из ЛА летальность составила 10,4% (n=19). В отдаленный послеоперационный период с учетом летальных исходов 3,1% (n=5) в дальнейший анализ включены 158 человек.

Пациенты были разделены на 2 группы. В 1 группу вошли 74,7% (n=118) без клинически значимого ДС по данным опросника PHQ-9, во 2 группу — 25,3% (n=40) с клинически значимым ДР (⩾10 баллов по опроснику PHQ-9).

Исходная (до оперативного лечения) клинико-функциональная характеристика пациентов с ХТЛГ с учетом наличия клинически значимого ДС в отдаленном периоде после ТЭЭ из ЛА представлена в таблице 1.

В общей когорте более половины составили пациенты мужского пола. Из сопутствующих заболеваний на первый план вышли ожирение и ишемическая болезнь сердца. Во 2 группе больных статистически чаще в анамнезе регистрировался инфаркт миокарда (ИМ), а также сопутствующая хроническая недостаточность мозгового кровообращения (ХНМК).

Послеоперационные осложнения в госпитальном периоде у пациентов с ХТЛГ в зависимости от депрессивного статуса в отдаленные сроки после ТЭЭ из ЛА представлены в таблице 2.

В госпитальном периоде после операции в общей группе наибольшую долю составили больные с развитием неврологических осложнений, на втором месте — пациенты с развитием сердечной недостаточности.

Таблица 1

Исходная клинико-функциональная характеристика пациентов с ХТЛГ с учетом ДС в отдаленном послеоперационном периоде

Показатели		Общая группа до оперативного лечения, n=182	1 группа — пациенты без ДС в отдаленном периоде после операции, n=118	2 группа — пациенты с ДР в отдаленном периоде после операции, n=40	p
Возраст, годы, (Me, 25-75%)		53,0 (42,2-65,0)	54,5 (43,5-65,0)	52,3 (43,0-64,8)	0,85
Мужчины, n (%)		114 (62,6)	71 (60,2)	25 (62,5)	0,79
ХСН, NYHA, n	II	28	19	4	0,34
	III	144	92	32	0,78
	IV	6	3	1	0,98
Среднее давление в ЛА, (мм рт.ст.), (Me, 25-75%)		50,1 (41,0-59,3)	51,0 (42,0-59,0)	52,0 (41,3-62,0)	0,51
Фракционное изменение площади ПЖ, (%), (Me, 25-75%)		30,1 (25,3-38,0)	30,0 (24,5-37,0)	33,0 (25,0-38,0)	0,19
Фракция выброса ЛЖ, (%), (Me, 25-75%)		65,0 (60,0-69,2)	66,0 (60,2-70,0)	63,0 (59,0-69,0)	0,15
ИБС, n (%)		36 (19,8)	21 (17,8)	8 (20,0)	0,75
ФП, n (%)		26 (14,3)	13 (11,0)	6 (15,0)	0,50
ХОБЛ, n (%)		29 (15,9)	16 (13,6)	7 (17,5)	0,54
СД 2 типа, n (%)		21 (11,5)	12 (10,2)	5 (12,5)	0,68
ХПН, n (%)		28 (15,4)	15 (12,7)	4 (10,0)	0,64
ИМ в анамнезе, n (%)		14 (7,7)	4 (3,4)	6 (15,0)	0,02
Инсульт в анамнезе, n (%)		10 (5,5)	3 (2,5)	4 (10,0)	0,12
ХНМК, n (%)		18 (9,9)	5 (4,2)	7 (17,5)	0,01

Сокращения: ДР — депрессивное расстройство, ДС — депрессивный синдром, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛА — легочная артерия, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, СД — сахарный диабет, ФП — фибрилляция предсердий, ХНМК — хроническая недостаточность мозгового кровообращения, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2

Послеоперационные осложнения в госпитальном периоде у пациентов с ХТЛГ с учетом ДС в отдаленном послеоперационном периоде

Показатели	Общая группа, госпитальный период, n=182	1 группа — пациенты без ДС в отдаленном периоде после операции, n=118	2 группа — пациенты с ДР в отдаленном периоде после операции, n=40	p
Сердечная недостаточность, n (%)	40 (22,0)	24 (20,3)	7 (17,5)	0,87
Легочно-сердечная недостаточность, n (%)	28 (15,4)	14 (11,9)	8 (20,0)	0,30
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	8 (4,4)	3 (2,5)	4 (10,0)	0,12
Энцефалопатия, n (%)	43 (23,6)	25 (21,2)	11 (27,5)	0,54
Фибрилляция предсердий, n (%)	25 (13,7)	16 (13,6)	4 (10,0)	0,75
Реперфузионный синдром легких, n (%)	27 (14,8)	14 (11,9)	10 (25,0)	0,08
Острая почечная недостаточность, n (%)	30 (16,5)	18 (15,3)	7 (17,5)	0,93
Синдром полиорганной недостаточности, n (%)	30 (16,5)	14 (11,9)	4 (10,0)	0,97
Госпитальная летальность, n (%)	19 (10,4)	15 (12,7)	4 (10)	0,86

Сокращения: ДР — депрессивное расстройство, ДС — депрессивный синдром.

В таблице 3 отражены параметры КЖ в отдаленный послеоперационный период у пациентов с ХТЛГ с учетом наличия клинически значимых ДР.

В общей группе пациентов КЖ в отдаленный послеоперационный период характеризовалось выраженным снижением показателя RP. Также отмечены следующие сниженные (<40 баллов) параметры КЖ: GH, RE и PCS. То есть наибольшие затруднения пациенты с ХТЛГ в отдаленный период после операции испытывали в отношении физической активности: выполнении работы в профессиональной сфере, а также в обычной повседневной деятельности. Наилучший уровень КЖ (>50 баллов) отмечался по параметрам SF, MH и BP. В итоге пациенты

Таблица 3

Показатели КЖ у пациентов с ХТЛГ в отдаленный период после операции с учетом наличия ДС

Показатели опросника SF-36	Общая группа, отдаленный период после операции, n=158	1 группа — пациенты без ДС в отдаленном периоде после операции, n=118	2 группа — пациенты с ДР в отдаленном периоде после операции, n=40	p
PF	50,0 (20,0-70,0)	55,0 (45,0-75,0)	12,5 (5,0-35,0)	<0,001
RP	10,0 (0,0-20,0)	10,0 (0,0-25,0)	5,0 (0,0-25,0)	0,61
BP	52,0 (41,0-84,0)	62,0 (51,0-86,0)	41,0 (22,0-51,5)	<0,001
GH	35,0 (22,0-47,0)	37,0 (30,0-47,0)	20,0 (15,0-25,0)	<0,001
VT	50,0 (40,0-60,0)	55,0 (50,0-60,0)	32,5 (22,5-42,5)	<0,001
SF	75,0 (65,5-100,0)	75,0 (75,0-100,0)	50,0 (25,0-50,0)	<0,001
RE	35,0 (20,0-75,0)	85,0 (75,0-100,0)	15,0 (0,0-20,0)	<0,001
MH	56,0 (48,0-64,0)	60,0 (56,0-64,0)	38,0 (32,0-48,0)	<0,001
PCS	31,9 (25,3-37,5)	33,5 (28,8-39,7)	25,2 (23,6-33,1)	0,001
MCS	44,6 (35,8-53,0)	48,8 (40,8-54,3)	32,2 (29,2-35,8)	<0,001

Сокращения: ДР — депрессивное расстройство, ДС — депрессивный синдром, BP — показатели шкалы интенсивности боли, GH — показатели шкалы общего состояния здоровья, MH — показатели шкалы психического здоровья, MCS — показатели шкалы психологического компонента здоровья, PCS — показатели шкалы физического компонента здоровья, PF — показатели шкалы физического функционирования, RE — показатели шкалы ролевого эмоционального функционирования, RP — показатели шкалы ролевого функционирования, SF — показатели шкалы социального функционирования, VT — показатели шкалы жизненной активности.

Таблица 4

Распределение по шкале PCFS пациентов с ХТЛГ, перенесших COVID-19, с учетом наличия ДС в отдаленном послеоперационном периоде

Показатели	Общая группа, отдаленный период после операции, n=54	1 группа — пациенты без ДС в отдаленном периоде после операции, n=37	2 группа — пациенты с ДР в отдаленном периоде после операции, n=17	p
Шкала PCFS				
Нет функциональных ограничений (класс 0), n (%)	4 (7,4)	4 (10,8)	0	0,39
Незначительные функциональные ограничения (класс 1), n (%)	13 (24,1)	11 (29,7)	2 (11,8)	0,27
Легкие функциональные ограничения (класс 2), n (%)	22 (40,7)	15 (40,5)	7 (41,2)	0,8
Умеренные функциональные ограничения (класс 3), n (%)	10 (18,5)	4 (10,8)	6 (35,3)	0,07
Тяжелые функциональные ограничения (класс 4), n (%)	5 (9,3)	2 (5,4)	3 (17,6)	0,35
Умеренные и тяжелые функциональные ограничения (классы 3-4), n (%)	15 (27,8)	6 (16,2)	9 (52,9)	0,01

Сокращения: ДР — депрессивное расстройство, ДС — депрессивный синдром, PCFS — шкала функционального статуса пациента, перенесшего COVID-19 (Post-COVID-19 Functional Status).

проявляли социальную активность, достаточно высоко оценивали психологическое здоровье и не испытывали выраженного болевого синдрома.

Во 2 группе больных ХТЛГ уровень КЖ практически по всем параметрам был статистически значимо ниже в сравнении с 1 группой. Показатель RP имел крайне низкие значения в обеих группах. Сниженный уровень КЖ (<40 баллов) во 2 группе наблюдался по многочисленным параметрам: PF, RP, GH, VT, RE, MH, PCS и MCS. В 1 группе больных сниженное КЖ наблюдалось только по показателям RP, GH и PCS.

В общей когорте больных ХТЛГ в отдаленный послеоперационный период в 34,2% случаев была зарегистрирована COVID-19 (n=54). По частоте заболеваемости COVID-19 не было выявлено межгрупповых отличий: в 1 группе пациентов у 31,4% (n=37) была зарегистрирована COVID-19, во 2 — у 42,5% (n=17) (p=0,27). Развитие двусторонней полисегментарной пневмонии в 1 группе наблюдалось в 16,1% случаев (n=19), во 2 — в 25% случаев (n=10) без межгрупповых отличий (p=0,308).

В таблице 4 отражено распределение уровня функциональных ограничений по шкале PCFS у пациентов с ХТЛГ, перенесших COVID-19 в отдаленном периоде после операции в зависимости от наличия клинически выраженного ДС.

В постковидный период в подгруппе больных, инфицированных SARS-CoV-2, в 31,5% случаев от-

мечалось отсутствие либо незначительные функциональные ограничения по шкале PCFS. Наибольшую долю (40,7%) составили пациенты с легкими функциональными ограничениями. В 27,8% случаев наблюдались умеренные и тяжелые функциональные ограничения по шкале PCFS.

Во 2 группе пациентов с ХТЛГ с наличием клинически значимого ДС в отдаленном послеоперационном периоде статистически чаще наблюдались умеренные и тяжелые функциональные ограничения по шкале PCFS после перенесенной COVID-19 в сравнении с 1 группой больных без ДС (табл. 4).

Общая летальность в общей группе больных составила 13,2% — n=24 (в 1 группе n=19, во 2 — n=5) (p=0,77).

Обсуждение

Большая часть пациентов, поступающих в кардиохирургический стационар, имеют клинически выраженную депрессию. Данный психоэмоциональный статус связан с негативной оценкой состояния своего здоровья [8]. Клинически выраженные ДР и значительно сниженное КЖ наблюдаются в одной из наиболее тяжелых и сложных когорт — у пациентов с ХТЛГ [4].

По данным авторов трехлетнее послеоперационное наблюдение пациентов с ХТЛГ выявило увеличение КЖ по физическому и психологическому компонентам здоровья. Но при этом последние параметры не превышали 50 баллов по опроснику SF-36 [9].

Психоэмоциональный фон у кардиохирургических больных в отдаленный период после операции может явиться одним из ведущих факторов, определяющих поздний восстановительный период, включающий уровень КЖ, риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и продолжительность жизни [10]. В связи с этим в текущем исследовании сделан акцент на изучении различных параметров КЖ и исходных клинико-функциональных особенностей пациентов с ХТЛГ с учетом наличия клинически значимого ДР в отдаленный период после ТЭЭ из ЛА.

По результатам нашего исследования в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов с ХТЛГ в 25,3% случаев наблюдались клинически значимые ДР, согласно опроснику PHQ-9. До оперативного лечения данная группа отличалась более высокой частотой сопутствующей ХНМК и ИМ в анамнезе в сравнении с группой больных без ДР.

ХНМК представляет наиболее частую неврологическую патологию, обусловливающую значительную распространенность так называемой сосудистой депрессии. Это связано с энергетическими, метаболическими и вторичными нейротрансмиттерными нарушениями в результате ишемии и гипоксии головного мозга [11]. Пациенты, перенесшие ИМ, могут характеризоваться напряжением нервно-психической сферы, в условиях которого формируется психоэмоциональная дезадаптация. Это связано с тем, что ИМ нередко становится психотравмирующим фактором, с воздействием которого связано возникновение тревожно-депрессивного синдрома [12].

Психоэмоциональные расстройства, часто встречающиеся у пациентов с ХТЛГ, связаны с нарушением КЖ [13]. При этом в литературе нет работ, прослеживающих состояние психоэмоциональной сферы и влияние ее на КЖ в отдаленный период после ТЭЭ из ЛА. В настоящем исследовании было выявлено, что в группе пациентов с наличием клинически значимой депрессии в отдаленные сроки после операции уровень КЖ был достоверно ниже практически по всем параметрам, включая суммарные показатели физического и психологического компонентов здоровья в сравнении с группой пациентов без ДС. Наибольшие трудности исследуемые больные испытывали как при выполнении обычной повседневной нагрузки, так и в профессиональной деятельности с затратой больших энергетических ресурсов и необходимостью в частом отдыхе. Также данные пациенты низко оценивали общее состояние здоровья и ограничивали себя в социальных контактах.

Исследование когорты пациентов с ХТЛГ проводилось в период пандемии COVID-19. Известно, что последствия данного заболевания могут иметь нейротоксический характер, в результате чего в постковидный период возможно развитие функциональных нарушений многих систем, включая психоэмоциональный статус [14]. В нашей работе не было выявлено межгрупповых отличий по заболеваемости и степени тяжести COVID-19. Но при этом в группе пациентов с клинически значимыми ДР в отдаленный период после ТЭЭ из ЛА достоверно чаще наблюдались умеренные и тяжелые функциональные ограничения по шкале PCFS. Патогенетические механизмы развития психоэмоциональных нарушений некоторые авторы объясняют активацией глиальных клеток в результате долгосрочного иммунного ответа и развивающегося хроническим повреждением нейронов. Также возможно непосредственное токсическое влияние SARS-CoV-2 на нервную систему с повреждением гематоэнцефалического барьера, в результате чего дериваты крови и лейкоциты могут проникать в паренхиму мозга, а хроническое воспаление в стволе мозга может стать причиной вегетативных дисфункций [15].

Ограничением исследования явилось отсутствие данных по динамике клинически значимых ДР. Преимуществом данного исследования явилась уникальная диспансерная однородная группа с долгосрочным наблюдением.

Заключение

Клинически значимый ДС согласно опроснику PHQ-9 у пациентов с ХТЛГ в отдаленные сроки после ТЭЭ из ЛА зарегистрирован в 25,3% случаев.

Группа пациентов с наличием ДС характеризовалась более высокой частотой сопутствующей ХНМК и ИМ в анамнезе в сравнении с пациентами без ДР. В группе пациентов с ХТЛГ с наличием ДР в отдаленный период после операции достоверно чаще наблюдались умеренные и тяжелые постковидные функциональные ограничения по шкале PCFS в сравнении с больными без ДС.

ДР у пациентов с ХТЛГ в отдаленном периоде после операции сопровождались значительно сниженными параметрами КЖ. Наибольшие трудности больные испытывали как при выполнении обычной повседневной нагрузки, так и в профессиональной деятельности с затратой больших энергетических ресурсов, что сопровождалось низкой самооценкой общего состояния здоровья и ограничением социальных контактов.

Оценка психологического статуса в отдаленный период после операции является необходимой составляющей комплексного подхода к ведению кардиохирургических пациентов. Снижение уровня депрессии позволит повысить показатели КЖ и эффективность профилактики неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. С этой целью необходима разработка долгосрочной мультидисциплинарной персонифицированной реабилитационной программы кардиохирургических больных с включением в нее клинического психолога.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):7-122. (In Russ.) Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
2. Younes O, Amer R, Fawzy H, et al. Psychiatric disturbances in patients undergoing open-heart surgery. Middle East Curr Psychiatry. 2019;26(1). doi:10.1186/s43045-019-0004-9.
3. Callus E, Pagliuca S, Bertoldo EG, et al. The Monitoring of Psychosocial Factors During Hospitalization Before and After Cardiac Surgery Until Discharge From Cardiac Rehabilitation: A Research Protocol. Front Psychol. 2020;11:2202. doi:10.3389/fpsyg.2020.02202.
4. Zhou X, Shi H, Yang Y, et al. Anxiety and depression in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from a Chinese survey. Exp Ther Med. 2020;19(4):3124-32. doi:10.3892/etm.2020.8566.
5. Pogosova NV, Dovzhenko TV, Babin AG, et al. Russian version of PHQ-2 and 9 questionnaires: sensitivity and specificity in detection of depression in outpatient general medical practice. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(3):18-24. (In Russ.) Погосова Н.В., Довженко Т.В., Бабин А.Г. и др. Русскоязычная версия опросников PHQ-2 и 9: чувствительность и специфичность при выявлении депрессии у пациентов общемедицинской амбулаторной практики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(3):18-24. doi:10.15829/1728-8800-2014-3-18-24.
6. Data processing instructions obtained by the SF-36 questionnaire. Electronic resource. Company Evidence. (In Russ.) Инструкция по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36. URL://http://therapy.irkutsk.ru/doc/sf36a.pdf (date of the application: 19.08.2014).
7. Klok FA, Boon GJAM, Barco S, et al. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. European Respiratory Journal. 2020;56(1):2001494. doi:10.1183/13993003.01494-2020.
8. Correa-Rodríguez M, Abu Ejheisheh M, Suleiman-Martos N, et al. Prevalence of Depression in Coronary Artery Bypass Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Clinical Medicine. 2020;9(4):909. doi:10.3390/jcm9040909.
9. Klinkova AS, Kamenskaya OV, Loginova IYu, et al. Results of a three-year follow-up and quality of life dynamics after pulmonary thromboendarterectomy. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(8):3648. (In Russ.) Клинкова А.С., Каменская О.В., Логинова И.Ю. и др. Результаты трехлетнего наблюдения и оценка качества жизни после тромбэндартерэктомии из легочной артерии. Российский кардиологический журнал. 2020;25(8):3648. doi:10.15829/1560-4071-2020-3648.
10. Stenman M, Sartipy U. Longitudinal changes in depression screening results in cardiac surgerypatients. J Thorac Dis. 2019;11(3):920-6. doi:10.21037/jtd.2019.01.100.
11. Kotova OV, Zuykova NL, Palin AV, et al. Psychopathological disorders in chronic cerebral ischemia: possibilities of prevention. Lechaschy Vrach. 2021;5(24):22-6. (In Russ.) Котова О.В., Зуйкова Н.Л., Палин А.В. и др. Психопатологические расстройства при хронической ишемии мозга: возможности профилактики. Лечащий Врач. 2021;5(24):22-6. doi:10.51793/OS.2021.15.98.005.
12. Dubinina EA. Psychological aspects of rehabilitation of patients with myocardial infarction. Med. psihol. Ross. 2018;10(2):3. (In Russ.) Дубинина Е.А. Психологические аспекты реабилитации пациентов, перенёсших инфаркт миокарда. Медицинская психология в России. 2018;10(2):3. doi:10.24411/2219-8245-2018-12030.
13. Dering M-R, Lepsy N, Fuge J, et al. Prevalence of Mental Disordersin Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Frontiers in Psychiatry. 2022;13:821466. doi:10.3389/fpsyt.2022.821466.
14. Carod-Artal FJ, García-Moncó JC. Epidemiology, pathophysiology and classification of the neurological symptoms of post-COVID-19 syndrome. Neurology Perspectives. 2021;1:S5-S15. doi:10.1016/j.neurop.2021.07.005.
15. Mosolov SN. Long-term psychiatric sequelae of SARS-CoV-2 infection. Sovrem. ter. psih. Rasstrojstv. 2021;3:2-23. (In Russ.) Мосолов С.Н. Длительные психические нарушения после перенесенной острой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. Современная терапия психических расстройств. 2021;3:2-23. doi:10.21265/PSYPH.2021.31.25.001.

КУРС ЛЕКЦИЙ ПО ЭХОКАРДИОГРАФИИ

Подключайтесь и обновляйте клинические знания!

Курс лекций по эхокардиографии состоит из 11 вебинаров, проведенных компанией Philips в 2020-2022 гг., и охватывает широкий спектр тем от базовых до узкоспециализированных. Курс будет полезен для врачей функциональной и ультразвуковой диагностики, кардиологов, врачей смежных специальностей.

Спикер Курса — к.м.н., доцент кафедры терапии Института последипломного образования СамГМУ, заведующая отделением функциональной диагностики Клиник СамГМУ, главный внештатный специалист по функциональной диагностике Министерства здравоохранения Самарской области **Терешина Ольга Владимировна.**

В Курсе собраны записи вебинаров по тематикам:

- Стресс-эхокардиография - методологические основы
- Возможности стресс-эхокардиографии для диагностики ишемической болезни сердца
- Стресс-эхокардиография при некоронарогенной патологии
- Эхокардиографическая оценка перикардитов
- Эхокардиографическая оценка при диагностике и лечении кардиотоксического эффекта химиотерапии
- Изменения сердца при новой коронавирусной инфекции. Роль эхокардиографии
- Мнимая простота оценки функции левого желудочка. Как избежать ошибок в сложных клинических ситуациях
- «Тяжелое сердце». Дифференциальная диагностика кардиомиопатий
- Что дает эхокардиография при оценке левого предсердия помимо размеров?
- Насколько важна оценка правых камер сердца при рутинной эхокардиографии?
- Организация эхокардиографической лаборатории с использованием рабочей станции. Как увеличить количество исследований, повысить качество и разобраться со сложными случаями

Сканируйте QR-код или переходите по ссылке, изучайте сами и делитесь с коллегами!
www.philips.ru/education

Реклама

Российский кардиологический журнал 2022;27(8):4948
doi:10.15829/1560-4071-2022-4948
https://russjcardiol.elpub.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Госпитальная динамика показателей диастолической функции левого желудочка у пациентов, перенесших операцию коронарного шунтирования

Мингалимова А. Р.[1,2], Драпкина О. М.[2], Бикбова Н. М.[1], Сагиров М. А.[1], Мазанов М. Х.[1], Тимербаев А. В.[1], Аргир И. А.[1]

Цель. Оценка динамики показателей диастолической функции (ДФ) левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий до операции коронарного шунтирования (КШ) и в раннем послеоперационном периоде (7-10 сут.), оценка связи ДФ ЛЖ с развитием пароксизма послеоперационной фибрилляции предсердий (ПОФП).

Материал и методы. Оригинальное проспективное исследование пациентов, перенесших операцию КШ на базе кардиохирургического отделения № 1 НИИ СП им. Н. В. Склифосовского с декабря 2020 по декабрь 2021гг. В исследование было включено 50 человек. Всем пациентам до и после операции проводилась стандартная эхокардиография. ДФ оценивали при помощи следующих параметров: септальная скорость фиброзного кольца митрального клапана (МК) (e'септ.), латеральная скорость фиброзного кольца МК (e'латер.), отношение максимальных скоростей раннего наполнения трансмитрального кровотока и движения фиброзного кольца МК в раннюю диастолу (E/e'), индексированный объем левого предсердия (мл/м^2), пиковая трикуспидальная скорость регургитации (м/с), отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения трансмитрального кровотока (E/A).

Результаты. После проведенной операции коронарного шунтирования 35 пациентов в раннем послеоперационном периоде удерживали синусовый ритм и составили 1 группу, у 15 пациентов развился пароксизм ПОФП (2 группа). По данным эхокардиографии в обеих группах преобладала ДФ 1 типа; 2 и 3 типы ДФ ЛЖ не были выявлены. Среди параметров, характеризующих релаксацию миокарда, в 1 группе после операции КШ отмечено статистически значимое увеличение пика E (p=0,001), и за счет этого зафиксирована нормализация соотношения E/A (p<0,0001). Также выявлено увеличение e' латеральный (p=0,05), в связи с чем отмечено увеличение соотношения E/e' (p=0,02). В группе пациентов с ПОФП подобных изменений параметров, характеризующих ДФ ЛЖ, не было выявлено. Индексированный объем левого предсердия (мл/м^2) был значимо больше в группе ПОФП (p=0,02).

Заключение. Хирургическая реваскуляризация миокарда обладает положительным влиянием на ДФ ЛЖ. Улучшение показателей ДФ ЛЖ после операции КШ может быть признаком восстановления функции "гибернированного" миокарда, в то время как отсутствие положительной динамики параметров, характеризующих ДФ ЛЖ, совместно с дилатацией левого предсердия, могут быть предикторами развития ПОФП в раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: аортокоронарное шунтирование, диастолическая дисфункция, послеоперационная фибрилляция предсердий, жизнеспособный миокард, ишемическая болезнь сердца.

Отношения и деятельность: нет.

[1]ГБУЗ НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ, Москва; [2]ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Мингалимова А. Р.* — врач-кардиолог кардиохирургического отделения № 1, аспирант, ORCID: 0000-0002-2379-9631, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Бикбова Н. М. — врач ультразвуковой диагностики, н.с. отделения неотложной коронарной хирургии, ORCID: 0000-0002-3037-3292, Сагиров М. А. — к.м.н., зав. кардиохирургическим отделением № 1, ORCID: 0000-0002-2971-9188, Мазанов М. Х. — к.м.н., с.н.с. отделения неотложной коронарной хирургии, ORCID: 0000-0003-4145-1337, Тимербаев А. В. — к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения, ORCID: 0000-0003-1608-749X, Аргир И. А. — м.н.с. отделения неотложной коронарной хирургии, ORCID: 0000-0003-4078-5263.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
alfiia.ravisovna@mail.ru

ДФ — диастолическая функция, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КШ — коронарное шунтирование, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МК — митральный клапан, ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердий, ФП — фибрилляция предсердий, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 05.04.2022
Рецензия получена 25.06.2022
Принята к публикации 30.06.2022

CC BY 4.0

Для цитирования: Мингалимова А. Р., Драпкина О. М., Бикбова Н. М., Сагиров М. А., Мазанов М. Х., Тимербаев А. В., Аргир И. А. Госпитальная динамика показателей диастолической функции левого желудочка у пациентов, перенесших операцию коронарного шунтирования. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(8):4948. doi:10.15829/1560-4071-2022-4948. EDN AWLJDV

Inhospital changes of left ventricular diastolic function in patients undergoing coronary bypass surgery

Mingalimova A. R.[1,2], Drapkina O. M.[2], Bikbova N. M.[1], Sagirov M. A.[1], Mazanov M. Kh.[1], Timerbaev A. V.[1], Argir I. A.[1]

Aim. To evaluate changes of left ventricular (LV) diastolic function in patients with multivessel coronary artery disease before coronary artery bypass grafting (CABG) and in the early postoperative period (7-10 days), as well as to assess the relationship between diastolic LV dysfunction and postoperative atrial fibrillation (POAF).

Material and methods. This original prospective study of included 50 patients undergoing CABG at the Cardiac Surgery Unit № 1 of the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine from December 2020 to December 2021. All patients underwent standard echocardiography before and after surgery. Diastolic function was assessed using the following parameters: septal mitral annulus velocity (e'septal), lateral mitral annulus velocity (e'lateral), the ratio of the peak early transmitral velocity to peak early diastolic velocity of the mitral annulus movement (E/e'), left atrial volume index (ml/m^2), peak tricuspid regurgitation velocity (m/s), the ratio of the peak early to late filling velocity (E/A).

Results. After CABG, 35 patients maintained sinus rhythm in the early postoperative period (group 1), while 15 patients had POAF (group 2). According to echocardiography, type 1 diastolic dysfunction prevailed in both groups; types 2 and 3 LV diastolic dysfunction were not identified. Among the parameters characterizing myocardial relaxation, in group 1 after CABG, a significant increase in the peak E (p=0,001) was noted, and due to this, the normalization of the E/A ratio was recorded (p<0,0001). An increase in e'lateral (p=0,05) was also revealed, in connection with which an increase in the E/e' (p=0,02) was noted. In the group of patients with POAF, such changes were not detected. Left atrial volume index (ml/m^2) was significantly higher in the POAF group (p=0,02).

Conclusion. Surgical myocardial revascularization has a positive effect on LV diastolic function. Improvement in LV diastolic function after CABG may be a sign of the restoration of hibernating myocardium function, while the absence of LV

diastolic function improvement, together with left atrial dilatation, may be predictors of early POAF.

Keywords: coronary artery bypass grafting, diastolic dysfunction, postoperative atrial fibrillation, viable myocardium, coronary artery disease.

Relationships and Activities: none.

[1]N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow; [2]National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Mingalimova A. R.* ORCID: 0000-0002-2379-9631, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Bikbova N. M. ORCID: 0000-0002-3037-3292, Sagirov M. A. ORCID: 0000-0002-2971-9188, Mazanov M. Kh. ORCID: 0000-0003-4145-1337, Timerbaev A. V. ORCID: 0000-0003-1608-749X, Argir I. A. ORCID: 0000-0003-4078-5263.

*Corresponding author: alfiia.ravisovna@mail.ru

Received: 05.04.2022 **Revision Received:** 25.06.2022 **Accepted:** 30.06.2022

For citation: Mingalimova A. R., Drapkina O. M., Bikbova N. M., Sagirov M. A., Mazanov M. Kh., Timerbaev A. V., Argir I. A. Inhospital changes of left ventricular diastolic function in patients undergoing coronary bypass surgery. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(8):4948. doi:10.15829/1560-4071-2022-4948. EDN AWLJDV

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Длительный анамнез ишемической болезни сердца приводит к развитию диастолической дисфункции левого желудочка.
- Операция коронарного шунтирования приводит к улучшению систолической функции левого желудочка.

Что добавляет?

- Операция коронарного шунтирования сопровождается улучшением диастолической функции левого желудочка у части пациентов уже в раннем послеоперационном периоде.
- Отсутствие восстановления диастолической функции левого желудочка и дилатация левого предсердия могут быть предикторами развития послеоперационной ФП в раннем послеоперационном периоде.

Key messages

What is already known about the subject?

- A long history of coronary artery disease leads to left ventricular diastolic dysfunction.
- Coronary bypass surgery leads to an improvement in left ventricular systolic function.

What might this study add?

- Coronary bypass surgery is accompanied by an improvement in left ventricular diastolic function in some patients already in the early postoperative period.
- The absence of left ventricular diastolic function restoration and the left atrial dilatation can be predictors of early postoperative AF.

Диастолическая функция (ДФ) левого желудочка (ЛЖ) определяется как способность желудочка раскручиваться и наполняться до нормального конечного диастолического объема во время физической нагрузки и в состоянии покоя при давлении в предсердии, не превышающем 12 мм рт.ст. [1]. В норме ДФ зависит от скорости активного расслабления и растяжимости (комплайнса) миокарда ЛЖ, наличия в сердечной мышце участков фиброза, ишемии, некроза или воспаления, эластичности листков перикарда; эффективности сокращений предсердий [2]. Длительный анамнез ишемической болезни сердца (ИБС), перенесенные инфаркты миокарда с формированием постинфарктного кардиосклероза у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий могут быть причиной нарушения релаксации миокарда за счет увеличения жесткости мышечного и интерстициального компонентов. Прогрессирование ДФ ЛЖ у пациентов с ИБС способствует развитию систолической дисфункции миокарда ЛЖ и сопряжено с повышением риска развития фибрилляции предсердий (ФП) [3].

На данный момент в литературе имеется достаточно данных о положительном влиянии операции коронарного шунтирования (КШ) на систолическую функцию ЛЖ за счет восстановления функции “гибернированного” миокарда [4-6]. Результаты же исследований, оценивающих показатели ДФ ЛЖ у пациентов в дооперационном периоде и после операции хирургической реваскуляризации миокарда, противоречивы [7-9].

Актуальность изучения закономерностей в динамике параметров, отражающих ДФ ЛЖ, обусловлена необходимостью определения дополнительных критериев успешности проведенного оперативного вмешательства, в т.ч. в рамках прогнозирования развития послеоперационной ФП (ПОФП).

Целью нашей работы стала оценка ДФ ЛЖ у пациентов до операции КШ и в раннем послеоперационном периоде (7-10 сут.), а также оценка связи ДФ ЛЖ с развитием первичного пароксизма ПОФП.

Материал и методы

Оригинальное проспективное исследование выполнено на базе кардиохирургического отделения

№ 1 НИИ СП им. Н. В. Склифосовского с декабря 2020 по декабрь 2021гг. Многососудистое поражение коронарных артерий у пациентов с клинической картиной стенокардии напряжения 2-3 функционального класса являлись показаниями к проведению операции реваскуляризации миокарда в плановом порядке. Все пациенты прошли клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Факт курения оценивался в ходе опроса. Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) было выполнено на ультразвуковом аппарате экспертного класса Vivid E9 от компании General Electric Healthcare (США) с секторным датчиком 3,5 МГц. Всем пациентам перед операцией была проведена количественная оценка размеров камер сердца, массы и функции желудочков. ДФ определяли при помощи следующих параметров: септальная скорость фиброзного кольца митрального клапана (МК) (e'септ.) <7 см/с, латеральная скорость фиброзного кольца МК (e'латер.) <10 см/с, отношение максимальных скоростей раннего наполнения трансмитрального кровотока и движения фиброзного кольца МК в раннюю диастолу (E/e') >14, индексированный объем левого предсердия (ЛП) >34 (мл/м^2), пиковая трикуспидальная скорость регургитации (м/с) >2,8 м/с, отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения трансмитрального кровотока (E/A) соответственно типам диастолической дисфункции [10, 11].

Всем пациентам была выполнена операция КШ по общепринятой методике: маммарокоронарное шунтирование — передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии, аортокоронарное шунтирование бассейнов огибающей ветви левой коронарной артерии и правой коронарной артерии, иногда диагональной ветви. В 92% случаев операция была выполнена в условиях искусственного кровообращения, 4 операции были выполнены на работающем сердце (off-pump).

В зависимости от развития ФП в раннем послеоперационном периоде (до 10 сут. после операции КШ) пациенты были разделены на 2 группы: 15 человек с ПОФП составили основную группу, в группу сравнения вошли 35 пациентов, ранний послеоперационный период которых не осложнился развитием ПОФП. Впервые возникшим пароксизмом ФП считался эпизод аритмии, продолжавшийся не <30 сек, зарегистрированный на участке записи электрокардиограммы, либо на прикроватном мониторе, в условиях кардиохирургической реанимации.

Критериями включения пациентов в исследование были наличие у них клинической картины стенокардии напряжения 2-3 функционального класса, многососудистое поражение коронарных артерий, возраст <85 лет на момент проведения операции. В исследование не включались пациенты, имеющие заболевания щитовидной железы, сахарный диабет 2 типа, ФП в анамнезе, перенесшие лучевую/полихимиотерапию по поводу злокачественного новообразования, а также пациенты с клинической картиной острого коронарного синдрома, больные с выраженной дисфункцией ЛЖ (фракция выброса <40%). Для качественной оценки диастолического наполнения ЛЖ у всех пациентов на момент исследования регистрировался синусовый ритм с частотой сердечных сокращений <100 уд./мин.

Статистический анализ проводили с помощью программы GraphPad Prism 8.4.3. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Статистическую значимость различий при сравнении групп с ФП и без ФП определяли с помощью t-критерия Стьюдента (для данных, соответствующих нормальному распределению) или U-критерия Манна-Уитни (для данных, не соответствующих нормальному распределению). Статистическую значимость для сравнения парных показателей ЭхоКГ и ДФ до и после операции у пациентов с ФП и без ФП определяли с помощью парного t-критерия Стьюдента (для данных, соответствующих нормальному распределению) и W-критерия Уилкоксона (для данных, не соответствующих нормальному распределению). В результатах числовые переменные, соответствующие нормальному распределению, представляли как среднее ± стандартное отклонение; числовые переменные, не соответствующие нормальному распределению, представляли как медиана (Q25; Q75). Для сравнения дискретных переменных применяли критерий χ^2 Пирсона. Нулевая гипотеза об отсутствии различий отклонялась, если вероятность ошибочно ее отвергнуть не превышала 5% ($p<0,05$).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом, при поступлении в стационар все пациенты подписали информированное согласие на использование клинических данных в научных исследованиях. Во время анализа все данные пациентов маркировались и использовались в обезличенном виде.

Результаты

В таблице 1 приведены результаты анализа данных, согласно которым средний возраст в группе ПОФП составил 64,93±8,15 лет, средний возраст пациентов в группе без ПОФП составил 62,94±9,44 года ($p=0,48$). Большинство обеих групп составляли мужчины (86,6% (n=13) в группе ПОФП, 85,7% (n=30) в группе без ПОФП). Групповых различий по полу выявлено не было ($p=0,92$). По антропометрическим характеристикам группы не различались, ин-

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов, подвергшихся КШ, в зависимости от развития ПОФП

Показатели		Пациенты без ФП (n=35)	Пациенты с ФП (n=15)	p
Возраст, лет		62,94±9,44	64,93±8,15	0,48
Мужчины, n (%)		30 (85,71%)	13 (86,67%)	0,92
Рост, см		170,66±7,02	171,60±9,9	0,70
Вес, кг		84,96±11,71	80,80±10,0	0,23
Индекс массы тела, кг/м^2		29,51±3,85	27,43±2,95	0,06
Курение, n (%)		26 (74,29%)	10 (66,67%)	0,58
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	С подъемом сегмента ST	8 (22,86%)	2 (13,33%)	0,44
	Без подъема сегмента ST	6 (17,14%)	4 (26,67%)	0,44
	ПМЖВ ЛКА	4 (11,43%)	3 (20%)	0,42
	ОВ ЛКА	3 (8,57%)	1 (6,67%)	0,82
	ПКА	8 (22,86%)	2 (13,33%)	0,44
Чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе, n (%)	ТЛБАП	13 (37,14%)	5 (33,33%)	0,79
	Стентирование	13 (37,14%)	5 (33,33%)	0,79
Степень артериальной гипертонии, n (%)	0	1 (2,86%)	0 (0%)	-
	1	5 (14,29%)	0 (0%)	-
	2	11 (31,43%)	4 (26,67%)	0,73
	3	18 (51,43%)	11 (73,33%)	0,15
Класс ХСН по NYHA, n (%)	0	1 (2,86%)	0 (0%)	0,50
	I-II	27 (77,14%)	13 (86,67%)	0,44
	III-IV	7 (20,00%)	2 (13,33%)	0,57
Лекарственные препараты, n (%)	Бета-адреноблокаторы	23 (65,71%)	10 (66,67%)	0,94
	Амиодарон	0 (0%)	1 (6,67%)	0,12
	Соталол	0 (0%)	0 (0%)	-
	Статины	24 (68,57%)	10 (66,67%)	0,89

Примечание: M±SD — среднее ± среднеквадратичное отклонение.

Сокращения: ОВ ЛКА — огибающая ветвь левой коронарной артерии, ПКА — правая коронарная артерия, ПМЖВ ЛКА — передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии, ТЛБАП — транслюминальная баллонная ангиопластика, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

декс массы тела пациентов обеих групп не превышал 29,51±3,85 кг/м^2 (p=0,06).

По частоте перенесенных инфарктов миокарда и выполненных чрескожных коронарных вмешательств в анамнезе (баллонной ангиопластики и стентирования коронарной артерии) группы не различались. Межгрупповых различий по степени артериальной гипертонии выявлено не было. Третья степень повышения артериального давления в анамнезе и хроническая сердечная недостаточность I-II функционального класса по NYHA (Нью-Йоркской ассоциации сердца) были диагностированы у большинства пациентов в обеих группах (табл. 1). Курение, предоперационный прием лекарственных препаратов (бета-адреноблокаторы, статины, соталол, амиодарон) значимо не влияли на развитие ФП в послеоперационном периоде.

При сравнении ЭхоКГ параметров (табл. 2) до операции КШ в группе больных с ПОФП, индекс ЛП был значимо выше (p=0,02). Размеры полостей сердца, толщины стенок и масса миокарда в абсолютных значениях не коррелировали с развитием ФП в раннем послеоперационном периоде. Согласно нашим данным, группы не различались по частоте выявления гемодинамически значимой митральной, аортальной и трикуспидальной недостаточности (II степени и более), однако 1 или 0-1 степень трикуспидальной недостаточности чаще была диагностирована в группе без ПОФП (p=0,04).

За время наблюдения в условиях стационара ухудшения ДФ ЛЖ зафиксировано не было. До операции КШ у 100% пациентов нарушение ДФ ЛЖ соответствовало 1 типу; 2 и 3 типы диастолической дисфункции ЛЖ выявлены не были.

Среди параметров, характеризующих релаксацию миокарда, в 1 группе после операции КШ отмечено статистически значимое увеличение скорости раннего наполнения ЛЖ (пик Е) (p=0,001), и за счет этого зафиксирована нормализация соотношения Е/А (p<0,0001); также выявлено увеличение скорости движения латеральной (e' латеральный) части фиброзного кольца МК (p=0,05), в связи с чем отмечено увеличение соотношения Е/e' (p=0,02). В группе пациентов с ПОФП подобных изменений параметров, характеризующих ДФ ЛЖ, не было выявлено. Объемы ЛЖ значимо уменьшились в обеих группах после операции КШ (табл. 3).

Таблица 2

Характеристика показателей перед операцией КШ у больных по данным ЭхоКГ

Показатели		Пациенты без ФП (n=35)	Пациенты с ФП (n=15)	p
Толщина задней стенки левого желудочка, мм		10,0 (10,0; 11,0)	11,0 (10,0; 11,5)	0,28
Толщина межжелудочковой перегородки, мм		11,0 (10,5; 12,5)	12,0 (11,0; 15,0)	0,07
Размер ЛП, мм		38,0 (36,0; 40,0)	38,0 (36,0; 40,0)	0,85
Объем ЛП, мл		60 (51; 70)	64 (55; 72)	0,50
Индекс ЛП, мл/м^2		31,02±5,91	36,33±10,17	0,02
Толщина эпикардиального жира, мм		4,0 (3,0; 5,0)	4,0 (3,0; 5,0)	0,40
Среднее давление в легочной артерии, мм рт.ст.		21 (21; 24)	21 (20; 25)	0,19
Нижняя полая вена, мм		15 (15; 15)	15 (15; 15)	0,78
Объем правого предсердия, мл		45 (40; 45)	44 (35; 46)	0,77
Легочная артерия, мм		23 (23; 23)	23 (20; 23)	0,16
Размер правого предсердия, мм		26 (26; 26)	26 (26; 27)	0,53
Степень митральной недостаточности, n (%)	0	1 (2,86%)	1 (6,67%)	0,52
	1	28 (80,00%)	14 (93,33%)	0,23
	2 или 1-2	6 (17,14%)	0 (0%)	0,08
Степень трикуспидальной недостаточности, n (%)	0	2 (5,71%)	6 (40%)	0,002
	1 или 0-1	30 (85,71%)	9 (60%)	0,04
	2	3 (8,57%)	0 (0%)	0,24
Степень аортальной недостаточности, n (%)	0	30 (85,71%)	14 (93,33%)	0,44
	1 или 0-1	2 (5,71%)	1 (6,67%)	0,89
	2 или 1-2	3 (8,57%)	0 (0%)	0,24

Примечание: числовые переменные, соответствующие нормальному распределению, представлены как M±SD (среднее ± среднеквадратическое отклонение); данные, не соответствующие нормальному распределению, представлены как Me (Q25; Q75).

Сокращения: ЛП — левое предсердие, ФП — фибрилляция предсердий.

Таблица 3

Госпитальная динамика параметров систолической и ДФ ЛЖ у больных в зависимости от наличия или отсутствия ФП

Показатель	Группа без ФП			Группа с ФП		
	До операции	После операции	p	До операции	После операции	p
Пик E (см/с)	60,63±10,94	67,51±13,30	0,001	61,00±13,23	63,53±12,42	0,33
E/A	0,8 (0,64; 1,0)	1,0 (0,9; 1,2)	<0,0001	0,9 (0,7; 0,9)	1,0 (0,8; 1,3)	0,12
E/e'	7,1 (6,4; 8,9)	8,5 (6,5; 9,4)	0,02	7,0 (6,5; 10,0)	8,0 (6,3; 10,0)	0,79
e' септальный (см/с)	7 (6; 9)	8 (5; 8)	0,96	6 (6; 8)	6,2 (5,0; 7,0)	0,43
e' латеральный (см/с)	8,29±1,89	8,8±1,9	0,05	7,8±2,0	7,7±2,2	0,77
Пиковая скорость трикуспидальной регургитации (м/с)	1,5 (1,3; 2,0)	1,5 (1,2; 1,9)	0,53	1,7 (1,3; 2,2)	1,3 (1,2; 1,6)	0,23
Фракция выброса левого желудочка (%)	60 (50; 62)	58 (55; 60)	0,71	60 (50; 62)	60 (58; 62)	0,41
Конечный диастолический объем (мл)	108 (99; 118)	92 (84; 100)	<0,0001	109 (102; 117)	94 (82; 98)	0,0002
Конечный систолический объем (мл)	45 (37; 54)	36 (32; 42)	0,0002	40 (38; 53)	34 (30; 38)	0,0005

Примечание: числовые переменные, соответствующие нормальному распределению, представлены как M±SD (среднее ± среднеквадратическое отклонение); данные, не соответствующие нормальному распределению, представлены как Me (Q25; Q75).

Сокращения: пик E — максимальная скорость трансмитрального диастолического потока, E/e' — отношение максимальных скоростей раннего наполнения трансмитрального кровотока и движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу, E/A — отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения трансмитрального кровотока, ФП — фибрилляция предсердий.

Обсуждение

Согласно литературным данным, диастолическая дисфункция ЛЖ встречается в 25-54% случаев у лиц старше 45 лет и сопряжена с высокими рисками развития систолической сердечной недостаточности [12]. Механизмы, лежащие в основе нарушения ДФ при ИБС, условно можно разделить на 2 группы: нарушение активного расслабления вследствие развития кардиосклероза и изменения, связанные с обратимой миокардиальной дисфункцией на фоне хронической гипоперфузии [3, 13]. Несмотря на возможности медикаментозной терапии, в настоящее время “золотым стандартом” лечения ИБС с многососудистым поражением коронарных артерий остается хирургическая реваскуляризация миокарда.

По данным нашего исследования, в группе пациентов, послеоперационный период которых не осложнился развитием ФП после операции КШ, отмечено

улучшение активной и пассивной релаксации ЛЖ в виде увеличения пика Е, нормализации соотношения Е/А и увеличения соотношения Е/е'. Такие результаты могут быть следствием восстановления функции "гибернированных" кардиомиоцитов и совпадают с выводами ряда научных работ [4, 13, 14]. Однако механизмы развития и сроки восстановления "спящего" миокарда до конца еще полностью не изучены. Ограничением нашего исследования является кратковременный период послеоперационного наблюдения (до 10 сут. после операции), в то же время наблюдали наиболее выраженное и достоверное улучшение перфузии "гибернирующего" миокарда после трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации в сочетании с аортокоронарным шунтированием только через 6 мес. [15].

Повышенная жесткость миокарда ЛЖ у пациентов, у которых не отмечено восстановление ДФ ЛЖ в раннем послеоперационном периоде, в свою очередь, может быть причиной перегрузки объемом и/или давлением ЛП и привести к его ремоделированию, к структурной и электрофизиологической неоднородности его ткани. По результатам нашего исследования, в группе пациентов, ранний послеоперационный период которых осложнился развитием ПОФП, индекс ЛП был значительно выше (36,33±10,17 мл/м^2), что также может являться субстратом для развития и поддержания ФП после операции КШ.

По частоте встречаемости ФП после операции КШ данные нашего исследования совпадают с данными литературы: ФП после операции КШ развилась у 30% пациентов в ранние сроки после операции (на 2-3 сут.).

Заключение

Многососудистое поражение коронарных артерий обусловливает развитие диастолической дисфункции по типу нарушения релаксации у пациентов с сохраненной фракцией выброса. Аортокоронарное шунтирование сопровождается улучшением ДФ ЛЖ у части пациентов уже в раннем послеоперационном периоде. Отсутствие положительной динамики параметров, характеризующих ДФ ЛЖ, совместно с дилатацией ЛП, могут быть предикторами развития ПОФП в раннем послеоперационном периоде.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Averina II, Bockeria OL, Mironenko MYu, Aleksandrova SA. A. N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery. Kardiologiia. 2019;59(5):26-35. (In Russ.) Аверина И. И., Бокерия О. Л., Мироненко М. Ю., Александрова С. А. Развитие диастолической дисфункции в послеоперационном периоде у пациентов с приобретенными пороками сердца. Кардиология. 2019;59(5):26-35. doi:10.18087/cardio.2019.5.10256.
2. Machine TV, Golukhov EZ. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with atrial fibrillation: pathogenetic mechanisms and modern ultrasound assessment methods (analytical review). Creative cardiology. 2014;4:43-51. (In Russ.) Машина Т. В., Голухова Е. З. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных с фибрилляцией предсердий: патогенетические механизмы и современные ультразвуковые методы оценки (аналитический обзор). Креативная кардиология. 2014:43-51. №4. УДК 616.124.2:616.12-008.313.2-073.431.1.
3. Baymukanov AM, Gendlin GE, Nikitin IG, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in endovascular treatment of atrial fibrillation in patients with preserved ejection fraction. Kardiologiia. 2017;57(2S):331-6. (In Russ.) Баймуканов А. М., Гендлин Г. Е., Никитин И. Г. и др. Диастолическая дисфункция левого желудочка при эндоваскулярном лечении фибрилляции предсердий у больных с сохраненной фракцией изгнания. Кардиология. 2017;57(2S):331-6. doi:10.18087/cardio.2383.
4. Mazanov MK, Chernyavsky PV, Sagirov MA, et al. Early Results After Coronary Artery Bypass Grafting in Patients With Severe Ischemic Left Ventricular Dysfunction. Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care". 2020;9(3):377-82. (In Russ.) Мазанов М. Х., Чернявский П. В., Сагиров М. А. и др. Ранние результаты после шунтирования коронарных артерий у пациентов с выраженной ишемической дисфункцией левого желудочка. Журнал им. Н. В. Склифосовского "Неотложная медицинская помощь". 2020;9(3):377-82. doi:10.23934/2223-9022-2020-9-3-377-382.
5. Rustamova YaK. Actual Problems of Diagnostics of Viable Myocardium. Kardiologiia. 2019;59(2):68-78. (In Russ.) Рустамова Я. К. Актуальные вопросы диагностики жизнеспособного миокарда. Кардиология. 2019;59(2):68-78. doi:10.18087/cardio.2019.2.10243.
6. Kuznecov DV, Hohlunov SM, Silagin AP, et al. Ischemic heart disease complicated by heart failure: the possibility of surgical treatment. Kardiologija. 2013;53(5):55-60. (In Russ.) Кузнецов Д. В., Хохлунов С. М., Силагин А. П. и др. Ишемическая болезнь сердца, осложненная сердечной недостаточностью: возможности хирургического лечения. Кардиология. 2013;53(5):55-60.
7. Ashes CM, Yu M, Meineri M, et al. Diastolic dysfunction, cardiopulmonary bypass, and atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. Br J Anaesth. 2014;113(5):815-21. doi:10.1093/bja/aeu208.
8. Sipić T, Stambuk K, Trbović A, et al. Echocardiographic assessment of revascularization completeness impact on diastolic dysfunction in ischemic heart disease. Coll Antropol. 2013;37(4):1299-305.
9. Xie J, Xie DX, Xie JW, et al. The correlation between tissue Doppler imaging and N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentration during left ventricular diastolic function recovery after coronary artery bypass grafting. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2021;25(1):293-300. doi:10.26355/eurrev_202101_24395. PMID: 33506918.
10. Shlyakhto EV, (ed.). Cardiology. National leadership. 2nd edition, revised and additional. M: GEOTAR-Media, 2020. 816 p. (In Russ.) Шляхто Е. В. (ред.). Кардиология. Национальное руководство. 2-е издание, перераб. и доп. М: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 816 с. ISBN 978-5-9704-5397-1.
11. Orekhova EN, Sharlaimov SA. Echocardiographic assessment of left ventricular diastolic function in patients with moderate ischemic mitral insufficiency before and after surgical revascularization and mitral annuloplasty. Perm Medical Journal. 2015;32(5): 61-8. (In Russ.) Орехова Е. Н., Шарлаимов С. А. Эхокардиографическая оценка диастолической функции левого желудочка у пациентов с умеренной ишемической митральной недостаточностью до и после хирургической реваскуляризации и митральной аннулопластики. Пермский медицинский журнал. 2015;32(5):61-8. doi:10.17816/pmj32561-68.
12. Khamuev YaP. Risk factors for left ventricular diastolic dysfunction in patients with coronary heart disease. Clinical Medicine. 2012;90(4):38-43. (In Russ.) Хамуев Я. П. Факторы риска диастолической дисфункции левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца. Клиническая медицина. 2012;90(4):38-43.
13. Patrikeyev AV, Rudman VYa, Maksimkin DA, et al. Myocardial viability as a criterion for successful endovascular treatment of patients with postinfarction cardiosclerosis. Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya. 2015;8(1):12-6. (In Russ.) Патрикеев А. В., Рудман В. Я., Максимкин Д. А. и др. Жизнеспособный миокард как критерий успешного эндоваскулярного лечения больных с постинфарктным кардиосклерозом. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2015;8(1):12-6. doi:10.17116/kardio20158112-16.
14. Khlopina IA, Shatsova EN, Lupachev VV, et al. Characteristics of left ventricular diastolic function in patients before and after coronary artery bypass grafting. Annals of the Russian academy of medical sciences. 2015;70(2):196-202. (In Russ.) Хлопина И. А., Шацова Е. Н., Лупачев В. В. и др. Характеристика диастолической функции левого желудочка у больных после аортокоронарного шунтирования. Вестник Российской академии медицинских наук. 2015;70(2):196-202. doi:10.15690/vramn.v70i2.1313.
15. Bockeria LA, Aslanidi IP, Vakhrameeva MN, et al. Single photon emission computed tomography of the myocardium with Tl in assessing the results of transmyocardial laser revascularization in combination with coronary bypass grafting. Journal of Annals of Surgery. 2002;3:37-45. (In Russ.) Бокерия Л. А., Асланиди И. П., Вахрамеева М. Н. и др. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда с Tl в оценке результатов трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации в сочетании с коронарным шунтированием. Анналы хирургии. 2002;3:37-45.

Российский кардиологический журнал 2022;27(8):5099
doi:10.15829/1560-4071-2022-5099
https://russjcardiol.elpub.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Деформация левого предсердия в оценке сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у больных артериальной гипертензией

Мазур Е. С., Мазур В. В., Баженов Н. Д., Нилова О. В., Николаева Т. О.

Цель. Сопоставить результаты диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) у больных артериальной гипертензией (АГ) по значениям стрейна левого предсердия (ЛП) с результатами, полученными при совместном использовании шкалы H_2FPEF и диастолического стресс-теста (ДСТ).

Материал и методы. В исследование были последовательно включены 293 пациента с ранее диагностированной АГ, проходившие обследование в связи с жалобами на одышку и/или сердцебиение (мужчин 97 (33,5%), средний возраст 62,0 (55,0; 67,0) года). Всем пациентам была выполнена трансторакальная эхокардиография, включавшая определение показателей деформации ЛП, и оценка вероятности СНсФВ по шкале H_2FPEF. 85 пациентам с промежуточной вероятностью СНсФВ был выполнен ДСТ.

Результаты. Низкая вероятность СНсФВ по шкале H_2FPEF констатирована у 35 (11,9%) пациентов, неопределенная — у 206 (70,3%), высокая — у 52 (17,7%). ДСТ оказался отрицательным у 43 (50,6%) и положительным у 42 (49,4%) пациентов с промежуточной вероятностью СНсФВ. Стрейн ЛП в фазу резервуара у больных с низкой вероятностью СНсФВ равнялся в среднем (медиана и межквартильный интервал) 28,0 (23,6; 31,5)%, у больных с промежуточной вероятностью и отрицательным ДСТ — 24,0 (22,0; 26,8)%, при промежуточной вероятности и положительном ДСТ — 20,0 (18,0; 21,0)%, при высокой вероятности СНсФВ — 19,6 (16,9; 21,8)%.

Диагноз СНсФВ был выставлен 94 пациентам, в т.ч. 52 с высокой вероятностью по шкале H_2FPEF и 42 с промежуточной вероятностью и положительным ДСТ. Диагноз СНсФВ был отклонен у 78 пациентов, в т.ч. у 35 с низкой вероятностью по шкале H_2FPEF и у 43 с промежуточной вероятностью и отрицательным ДСТ. 172 пациента с подтвержденным или отклоненным диагнозом СНсФВ были случайным образом разделены на две равночисленные когорты. В обучающей когорте СНсФВ была диагностирована у 44 (51,2%) пациентов, в валидирующей — у 50 (58,1%).

ROC-анализ, выполненный на обучающей когорте, показал, что для стрейна ЛП в фазу резервуара AUC=0,920 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,842-0,968), а отрезная точка — 21,5%. На обучающей когорте совпадение результатов диагностики СНсФВ по указанному критерию с результатами диагностики по шкале H_2FPEF и результатам ДСТ отмечено в 86,1% (95% ДИ 77,2-91,8) случаев. Показатель согласованности (каппа Коэна) оказался равен 0,721 (95% ДИ 0,575-0,868). На валидирующей когорте совпадение результатов отмечено в 84,9% (95% ДИ 75,8-91,0) случаев, каппа Коэна равна 0,702 (95% ДИ 0,553-0,851).

Заключение. У больных АГ заключение о наличии СНсФВ, сделанное на основании снижения стрейна ЛП в фазу резервуара до 21,5% и менее, хорошо согласуется с диагностическим заключением, сделанным на основании оценки вероятности СНсФВ по шкале H_2FPEF и результатов ДСТ.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, артериальная гипертензия, диастолический стресс-тест, стрейн левого предсердия.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Тверской государственным медицинский университет Минздрава России, Тверь, Россия.

Мазур Е. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и профессиональных болезней, ORCID: 0000-0002-8879-3791, Мазур В. В.* — д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней, ORCID: 0000-0003-4818-434X, Баженов Н. Д. — к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней, ORCID: 0000-0003-0511-7366, Нилова О. В. — к.м.н., доцент, доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины, ORCID: 0000-0002-0648-5358, Николаева Т. О. — к.м.н., доцент, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-1103-5001.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
vera.v.mazur@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДСТ — диастолический стресс-тест, ДИ — доверительный интервал, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, СД — сахарный диабет, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 06.06.2022
Рецензия получена 16.06.2022
Принята к публикации 01.08.2022

BY 4.0

Для цитирования: Мазур Е. С., Мазур В. В., Баженов Н. Д., Нилова О. В., Николаева Т. О. Деформация левого предсердия в оценке сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у больных артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(8):5099. doi:10.15829/1560-4071-2022-5099. EDN ACYEBN

Left atrial strain in assessing heart failure with preserved ejection fraction in hypertensive patients

Mazur E. S., Mazur V. V., Bazhenov N. D., Nilova O. V., Nikolaeva T. O.

Aim. To compare the results of diagnosing heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in patients with hypertension (HTN) according left atrial (LA) strain values with the results obtained using the H_2FPEF score and diastolic stress testing (DST).

Material and methods. The study included 293 patients with previously established HTN who were examined due to complaints of shortness of breath and/or palpitations (men, 97 (33,5%), mean age, 62,0 (55,0; 67,0) years). All patients underwent transthoracic echocardiography with the assessment of LA strain parameters and probability of HFpEF using the H_2FPEF score. Eighty five patients with an intermediate probability of HFpEF underwent DST.

Results. A low probability of HFpEF according to the H_2FPEF score was registered in 35 (11,9%) patients, uncertain — in 206 (70,3%), high — in 52 (17,7%). DST was negative in 43 (50,6%) and positive in 42 (49,4%) patients with an intermediate probability of HFpEF. LA strain in the reservoir phase in patients with a low probability of HFpEF averaged (median and interquartile interval) 28,0 (23,6; 31,5)%, while in patients with an intermediate probability and negative DST — 24,0 (22,0; 26,8)%, with an intermediate probability and positive DST — 20,0 (18,0; 21,0)%, and with a high probability of HFpEF — 19,6 (16,9; 21,8)%.

HFpEF was diagnosed in 94 patients, including 52 with a high probability on the H_2FPEF score and 42 with an intermediate probability and positive DST. The

diagnosis of HFpEF was ruled out in 78 patients, including 35 with a low probability on the H_2FPEF score and 43 with an intermediate probability and negative DST. Further, 172 patients with confirmed or excluded HFpEF were randomly divided into two equal cohorts. In the training cohort, HFpEF was diagnosed in 44 (51,2%) patients, in the validation cohort — in 50 (58,1%).

ROC analysis performed on the training cohort for the LA strain in reservoir phase showed AUC of 0,920 (95% confidence interval (CI), 0,842-0,968) and cut-off point of 21,5%. In the training cohort, the results of HFpEF diagnosis using the indicated criterion coincided with those using H_2FPEF score and DST in 86,1% (95% CI, 77,2-91,8) of cases. The Cohen's kappa was 0,721 (95% C,I 0,575-0,868). In the validation cohort, agreement was observed in 84,9% (95% CI 75,8-91,0) of cases with Cohen's kappa of 0,702 (95% CI 0,553-0,851).

Conclusion. In hypertensive patients, the diagnosis of HFpEF made on the basis of a decrease in the LA strain in reservoir phase to ≤21,5%, is in good agreement with the diagnosis made using the H_2FPEF score and DST.

Keywords: heart failure with preserved ejection fraction, hypertension, diastolic stress testing, left atrial strain.

Relationships and Activities: none.

Tver State Medical University, Tver, Russia.

Mazur E. S. ORCID: 0000-0002-8879-3791, Mazur V. V.* ORCID: 0000-0003-4818-434X, Bazhenov N. D. ORCID: 0000-0003-0511-7366, Nilova O. V. ORCID: 0000-0002-0648-5358, Nikolaeva T. O. ORCID: 0000-0002-1103-5001.

*Corresponding author:
vera.v.mazur@gmail.com

Received: 06.06.2022 **Revision Received:** 16.06.2022 **Accepted:** 01.08.2022

For citation: Mazur E. S., Mazur V. V., Bazhenov N. D., Nilova O. V., Nikolaeva T. O. Left atrial strain in assessing heart failure with preserved ejection fraction in hypertensive patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(8):5099. doi:10.15829/1560-4071-2022-5099. EDN ACYEBN

Ключевые моменты

Что уже известно о предмете исследования?

- В реальной клинической практике для диагностики хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) широко используются показатели трансторакального эхокардиографического исследования в покое и при диастолическом стресс-тесте.
- Имеются данные о возможности использования для диагностики ХСНсФВ показателей стрейна левого предсердия (ЛП), определяемых с помощью технологии отслеживания серого пятна (speckle-tracking).

Что нового?

- У больных артериальной гипертензией заключение о наличии сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, сделанное на основании снижения стрейна ЛП в фазу резервуара до 21,5% и менее, в 85% случаев совпадает с заключением, сделанным на основании оценки вероятности по шкале H_2FPEF и результатов диастолического стресс-теста.

Возможный вклад в клиническую практику

- Снижение стрейна ЛП до 21,5% и ниже может использоваться для диагностики ХСНсФВ.

Key messages

What is already known about the subject?

- In real clinical practice, for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), data from resting and stress transthoracic echocardiography are widely used.
- There is evidence of the possibility of using left atrial (LA) strain parameters, determined using the speckle-tracking technology, for the diagnosis of HFpEF.

What might this study add?

- In hypertensive patients, the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction, made on the basis of a decrease in the LA strain in reservoir phase to ⩽21,5%, in 85% of cases coincides with the diagnosis made using the H_2FPEF score and diastolic stress test.

Contribution to clinical practice

- A decrease in the LA strain to ⩽21,5% can be used to diagnose HFpEF.

Под сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) понимают повышение давления наполнения левого желудочка (ЛЖ) в покое или при физической нагрузке, не связанное с нарушением его систолической функции [1]. "Золотым стандартом" диагностики СНсФВ является прямое измерение конечного диастолического давления в ЛЖ или давления заклинивания легочных капилляров. Показанием к инвазивному исследованию служит неопределенная вероятность СНсФВ по шкале H_2FPEF [2] или алгоритму HFA-PEFF [3].

Шкала H_2FPEF включает 6 предикторов СНсФВ: ожирение (Heavy) — индекс массы тела >30 кг/м^2, артериальная гипертензия (АГ) (Hypertensive), требующая приема не менее 2 гипотензивных препаратов, пароксизмальная или персистирующая фибрилляция предсердий (ФП) (Atrial Fibrillation), легочная гипертензия (Pulmonary Hypertension) — систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) >35 мм рт.ст., возраст >60 лет (Elder) и повышенное давление наполнения ЛЖ (Filling Pressure), оцениваемое по отношению скорости раннего трансмитрального кровотока и скорости смещения кольца митрального клапана — E/e' >9.

Наиболее значимым предиктором СНсФВ является персистирующая или пароксизмальная ФП, наличие которой оценивается 3 баллами. На втором месте стоит ожирение, оцениваемое 2 баллами. Остальные предикторы вносят в общую сумму по 1 баллу. Если сумма баллов меньше 2, то диагноз СНсФВ может быть исключен из-за крайне низкой вероятности. Напротив, при сумме баллов >5 СНсФВ может быть диагностирована без дальнейших исследований. Однако при сумме баллов от 2 до 5 для уточнения диагноза необходимо инвазивное измерение давления наполнения, альтернативой которому может служить неинвазивный диастолический стресс-тест (ДСТ) [4, 5].

Таким образом, для неинвазивной диагностики СНсФВ в большинстве случаев требуется выполнить два эхокардиографических (ЭхоКГ) исследования: в покое — для определения показателей, фигурирующих в шкале H_2FPEF, и при физической нагрузке — при неопределенной вероятности СНсФВ по указанной шкале. Выполнение ДСТ, как любое стресс-ЭхоКГ исследование, требует лаборатории, оснащенной и лицензированной для проведения как ЭхоКГ исследований, так и нагрузочных проб, и специалиста, аккредитованного по двум различным специальностям (ультразвуковая диагностика и функциональная диагностика), либо двух соответствующих специалистов. В результате ДСТ становится порой не более доступным, чем инвазивная диагностика СНсФВ. Это делает актуальным изучение возможностей неинвазивной диагностики СНсФВ без привлечения стресс-ЭхоКГ, в частности, по результатам определения показателей деформации левого предсердия (ЛП), определяемых с помощью технологии отслеживания серого пятна (speckle-tracking) [6, 7].

Возможность использования стрейна ЛП для диагностики СНсФВ была продемонстрирована в ряде исследований, в которых верификация диагноза осуществлялась по результатам инвазивного измерения давления наполнения [8-10]. Стрейн резервуара сопоставлялся с результатами оценки вероятности СНсФВ по алгоритму HFA-PEFF до и после выполнения неинвазивного ДСТ [7, 11]. Представляется актуальным провести аналогичное сравнение с результатами, полученными при использовании шкалы H_2FPEF, которая, в отличие от алгоритма HFA-PEFF, не требует лабораторного исследования уровня натрийуретического пептида.

Цель исследования — сопоставить результаты диагностики СНсФВ по значениям стрейна ЛП с результатами, полученными при совместном использовании шкалы H_2FPEF и ДСТ у больных АГ.

Материал и методы

Обсервационное одномоментное одноцентровое исследование было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 7 от 23.04.2020) и выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. В исследование были последовательно включены 293 пациента с ранее диагностированной АГ, которые обратились к кардиологу с жалобами на одышку и/или сердцебиение, возникающие спонтанно или при физической нагрузке.

Критериями включения в исследование были постоянный прием пациентом не менее двух антигипертензивных препаратов и письменное информированное согласие на использование результатов обследования в научных целях. В исследование не включались пациенты с типичными приступами стенокардии напряжения, инфарктом миокарда или коронарным вмешательством в анамнезе, постоянной и персистирующей ФП. Из исследования были исключены пациенты, у которых при трансторакальной ЭхоКГ не было выявлено гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ), отмечалось снижение ФВ <50% или поражение клапанов сердца, а также пациенты с транзиторной ишемией миокарда, выявленной при суточном мониторировании электрокардиограммы или нагрузочном тесте.

Учитывались пол и возраст пациентов, наличие сопутствующего сахарного диабета (СД) и ожирения, прием антигипертензивных средств и уровень артериального давления (АД) на момент исследования. Избыточная масса тела диагностировалась при индексе массы тела 25,0-29,9 кг/м^2, ожирение — при значении данного показателя ⩾30,0 кг/м^2.

Всем включенным в исследование пациентам была выполнена трансторакальная ЭхоКГ (аппарат Vivid S70, США), при которой определялись индекс массы миокарда ЛЖ, фракция выброса ЛЖ, индекс объема ЛП (ИОЛП), СДЛА и отношение скорости трансмитрального кровотока в фазу раннего наполнения к скорости смещения кольца митрального клапана (E/e'). Визуализация изучаемых структур, расчеты ультразвуковых параметров выполнялись с учетом действующих рекомендаций ASE и EACVI [12].

У лиц без ожирения ГЛЖ диагностировалась и оценивалась по массе миокарда ЛЖ, нормированной по площади поверхности тела: 116-131 г/м^2 у мужчин или 96-108 г/м^2 у женщин — небольшая ГЛЖ (1-я степень), 132-148 или 109-121 г/м^2 — умеренная ГЛЖ (2-я степень), при более высоких значениях — тяжелая ГЛЖ (3-я степень). У лиц с ожирением масса миокарда нормировалась по росту: 49-55 г/м^{2,7} у мужчин или 45-51 г/м^{2,7} у женщин — 1-я степень, 56-63 или 52-58 г/м^{2,7} — 2-я степень, не менее 64 или 59 г/м^{2,7} — 3-я степень [12].

Для оценки состояния ЛП определялся ИОЛП и показатели деформации в фазу резервуара. Объем ЛП рассчитывали с использованием бипланового метода, основанного на суммировании дисков

Таблица 1

Характеристика обследованных больных АГ

Показатель	Все пациенты (n=293)	Вероятность СНсФВ			p
		Низкая (n=35)	Промежуточная (n=206)	Высокая (n=52)	
Возраст лет, Me (IQR)	62,0 (55,0; 67,0)	50,0 (46,3; 56,0)	62,0 (55,0; 67,0)	66,0 (62,5; 71,0)	<0,0001
Мужчины, n (%)	97 (33,1)	18 (51,4)	64 (31,1)	15 (28,8)	0,0469
Ожирение, n (%)	151 (51,5)	0 (0,0)	113 (54,9)	38 (73,1)	<0,0001
Сахарный диабет, n (%)	58 (19,8)	2 (5,7)	37 (18,0)	19 (36,5)	0,0009
Пароксизмальная ФП, n (%)	60 (20,5)	0 (0,0)	13 (6,3)	47 (90,4)	<0,0001
Длительность АГ, лет, Me (IQR)	7,0 (4,0; 10,0)	4,0 (3,0; 7,0)	7,0 (5,0; 10,0)	8,0 (6,0; 12,0)	0,0001
иАПФ/БРА, n (%)	279 (95,2)	32 (91,4)	195 (94,7)	52 (100,0)	0,1452
Антагонисты кальция, n (%)	118 (40,3)	12 (34,3)	87 (42,2)	19 (36,5)	0,5621
Бета-адреноблокаторы, n (%)	138 (47,1)	11 (31,4)	91 (44,2)	36 (69,2)	0,0008
Диуретики, n (%)	152 (51,9)	21 (60,0)	106 (51,5)	25 (48,1)	0,5378
АД <140/90 мм рт.ст., n (%)	102 (34,8)	14 (40,0)	67 (32,5)	21 (40,4)	0,4489
ГЛЖ 2-3 степени, n (%)	143 (48,8)	8 (22,9)	98 (47,6)	37 (71,2)	<0,0001
E/e', Me (IQR)	9,20 (7,74; 11,2)	7,86 (6,75; 8,37)	9,27 (7,67; 11,3)	10,6 (9,46; 13,3)	<0,0001
ИОЛП мл/м^2, Me (IQR)	31,8 (27,0; 36,0)	26,9 (25,0; 31,3)	31,0 (27,0; 35,0)	36,8 (32,5; 43,0)	<0,0001
СДЛА мм рт.ст., Me (IQR)	28,0 (26,0; 31,3)	26,0 (24,0; 27,0)	28,0 (26,0; 31,0)	31,5 (28,0; 36,0)	<0,0001
Стрейн резервуара %, Me (IQR)	22,0 (20,0; 25,5)	28,0 (23,6; 31,5)	22,0 (20,1; 25,5)	19,6 (16,9; 21,8)	<0,0001
Стрейн сокращения %, Me (IQR)	14,0 (11,6; 16,0)	16,0 (14,6; 17,8)	14,0 (12,0; 16,0)	11,4 (9,00; 13,0)	<0,0001
Стрейн кондуита %, Me (IQR)	8,60 (7,00; 11,5)	11,3 (8,53; 13,8)	8,50 (7,00; 11,5)	7,00 (6,00; 10,5)	<0,0001

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФП — фибрилляция предсердий, E/e' — отношение скорости трансмитрального кровотока к скорости движения кольца митрального клапана, IQR — межквартильный интервал, Me — медиана.

в апикальных четырех- и двухкамерной позициях. Дилатацию ЛП констатировали при ИОЛП ⩾34 мл/м^2. Двумерная ЭхоКГ с технологией отслеживания серого пятна и последующий анализ спекл-трекинга проводился на ультразвуковых изображениях с частотой кадров не менее 50 кадров в сек. Кривые деформации ЛП были созданы путем ручного отслеживания эндокардиальной границы в апикальной четырехкамерной проекции в конце диастолы в соответствии с R–R алгоритмом (нулевой уровень деформации установлен на зубце R). Фазовый анализ стрейна ЛП проводился следующим образом: стрейн резервуара определялся как пиковый продольный стрейн ЛП, стрейн сокращения был равен значению деформации ЛП в конце диастаза непосредственно перед началом зубца P на электрокардиограмме, а стрейн в фазу кондуита соответствовал разнице между значениями стрейна в фазу резервуара и в фазу кондуита [13]. Результаты сопоставлялись с данными о средних значениях показателей деформации ЛП у здоровых лиц: стрейн резервуара — 39,4% (95% доверительный интервал (ДИ) 38,0-40,8), стрейн сокращения — 17,4% (95% ДИ 16,0-19,0), стрейн кондуита — 23,0% (95% ДИ 20,7-25,2) [14].

Всем больным проводилась оценка вероятности СНсФВ по шкале H_2FPEF. При промежуточной вероятности СНсФВ в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению сердечной недостаточности [1] больным предлагалось выполнить ДСТ для исключения диагностической неопределенности. ДСТ проводился в соответствии с действующими российскими и международными рекомендациями [4, 15], в качестве физической нагрузки использовали велоэргометрию в положении сидя с начальной нагрузкой в 25 Вт в течение 3 мин с последующим приростом на 25 Вт каждые 3 мин до достижения целевой частоты сердечных сокращений (85% от максимальной) или появления симптомов (одышки), не позволяющих продолжить выполнение теста. На протяжении всего теста пациентами поддерживалась скорость педалирования 60 оборотов в минуту. При выполнении ДСТ оценивались двухмерные и допплеровские ЭхоКГ изображения в покое и в течение не >2 мин после нагрузки, анализировались соотношение E/e' и максимальная скорость трикуспидальной регургитации. Критерием положительного ДСТ считалось повышение E/e' ⩾15 с одновременным увеличением скорости трикуспидальной регургитации до ⩾3,4 м/с.

Для статистического анализа использовался программный продукт MedCalc® 20.106 (MedCalc Software Ltd, Бельгия; https://www.medcalc.org; 2022). Определялись медиана (Me) и межквартильный интервал (IQR) для числовых переменных, выборочная

Таблица 2

Характеристика пациентов, выполнивших ДСТ

Показатель	Все пациенты (n=85)	Диастолический стресс-тест		p
		Отрицательный (n=43)	Положительный (n=42)	
Возраст лет, Me (IQR)	61,0 (55,0; 67,0)	57,0 (51,3; 62,0)	65,0 (59,0; 68,0)	0,0002
Мужчины, n (%)	21 (24,7)	13 (30,2)	8 (19,0)	0,3155
Ожирение, n (%)	48 (56,5)	21 (48,8)	27 (64,3)	0,1910
Сахарный диабет, n (%)	22 (25,9)	3 (7,0)	19 (45,2)	<0,0001
Пароксизмальная ФП, n (%)	4 (4,7)	3 (7,0)	1 (2,4)	0,6160
ГЛЖ 2-3 степени, n (%)	48 (56,5)	13 (30,2)	35 (83,3)	<0,0001
E/e', Me (IQR)	10,6 (8,83; 12,0)	9,60 (8,00; 11,2)	11,6 (9,60; 12,6)	0,0010
ИОЛП мл/м^2, Me (IQR)	31,0 (26,9; 35,2)	28,0 (26,0; 33,7)	34,0 (28,0; 40,0)	0,0016
СДЛА мм рт.ст., Me (Q_1; Q_3)	28,0 (26,0; 30,0)	26,0 (25,0; 28,0)	29,0 (27,0; 30,0)	0,0001
Стрейн резервуара %, Me (IQR)	22,0 (19,8; 24,0)	24,0 (22,0; 26,8)	20,0 (18,0; 21,0)	<0,0001
Стрейн сокращения %, Me (IQR)	14,0 (13,0; 16,0)	15,0 (14,0; 16,5)	14,0 (12,0; 15,0)	<0,0001
Стрейн кондуита %, Me (IQR)	7,00 (6,00; 9,13)	9,00 (7,50; 11,8)	6,00 (5,00; 7,00)	<0,0001

Сокращения: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФП — фибрилляция предсердий, E/e' — отношение скорости трансмитрального кровотока к скорости движения кольца митрального клапана, IQR — межквартильный интервал, Me — медиана.

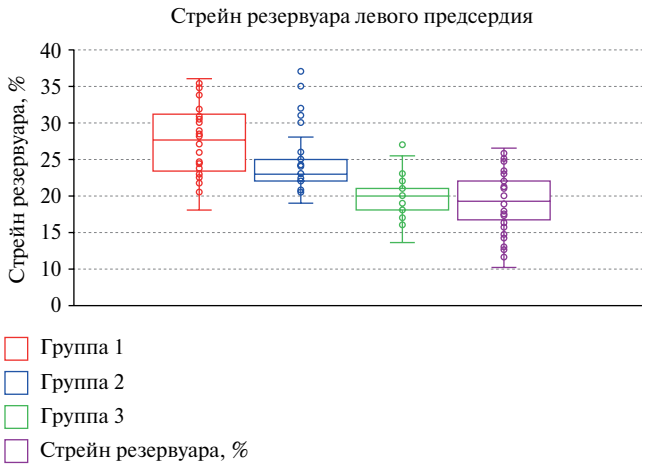


Рис. 1. Показатели стрейна ЛП в фазу резервуара у больных АГ.
Примечание: 1-я группа — низкая вероятностью СНсФВ, 2-я группа — промежуточная вероятность СНсФВ и отрицательный результат ДСТ, 3-я группа — промежуточная вероятность СНсФВ и положительный результат ДСТ, 4-я группа — высокая вероятность СНсФВ. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.
Сокращения: ДСТ — диастолический стресс-тест, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

доля — для категориальных. Для сравнения средних в трех и более группах использовался критерий Крускала-Уоллиса и посттестовый анализ по критерию Conover, при сравнении средних в двух группах применялся критерий Манна-Уитни. Для сравнения выборочных долей в трех и более группах использовался критерий хи-квадрат, в двух группах — точный двусторонний критерий Фишера. Прогностические возможности числовых переменных оценивались по площади под кривыми ошибок (ROC-кривыми). Разделение пациентов на обучающую и валидирующую когорты выполнялось с помощью генератора случайных чисел приложения Excel. Сравнение площади под кривыми проводилось по методу DeLong. Для оценки согласованности результатов диагностики СНсФВ использовалась каппа-статистика Коэна.

Результаты

Возраст включенных в исследование пациентов варьировал от 35 до 83 лет, две трети из них составляли женщины (табл. 1). У половины пациентов отмечалось ожирение, у каждого пятого — СД. Пароксизмальная ФП также встречалась в каждом пятом случае. Длительность гипертензивного анамнеза колебалась от 1 года до 27 лет. Все больные получали комбинированную антигипертензивную терапию, которая в подавляющем большинстве случаев включала в себя ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II и в половине случаев — тиазидные диуретики. При этом АД <140/90 мм рт.ст. на момент включения в исследования было достигнуто лишь у трети пациентов. У всех пациентов отмечалась ГЛЖ, служившая одним из критериев включения в исследования. Первая степень ГЛЖ была диагностирована у 150 (51,2%), вторая — у 89 (30,4%), третья — у 54 (18,4%). Признаки повышения давления наполнения ЛЖ (E/e' >9) отмечались у 153 (52,2%) пациентов, дилатация ЛП (ИОЛП >34 мл/м^2) — у 106 (36,2%), легочная гипертензия (СДЛА >35 мм рт.ст.) — у 23 (7,8%). У всех пациентов значения стрейна ЛП в фазы резервуара и кондуита были меньше нижней границы 95% ДИ для здоровых лиц (38,0 и 20,7%) [14]. Стрейн сокращения был ниже границы условной нормы (16,0%) у 214 (73,0%) пациентов.

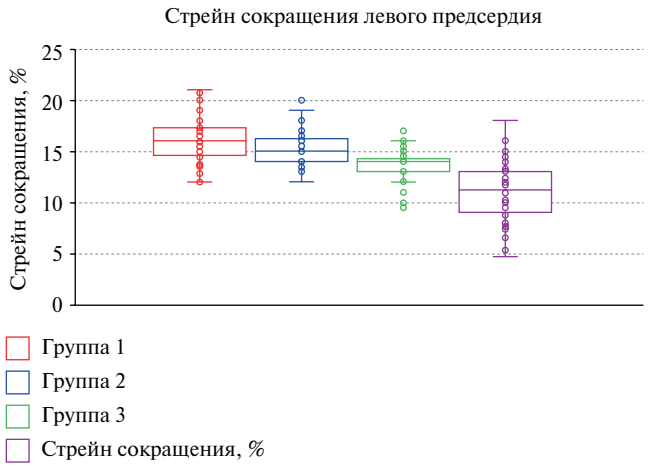


Рис. 2. Показатели стрейна ЛП в фазу сокращения у больных АГ.
Примечание: 1-я группа — низкая вероятностью СНсФВ, 2-я группа — промежуточная вероятность СНсФВ и отрицательный результат ДСТ, 3-я группа — промежуточная вероятность СНсФВ и положительный результат ДСТ, 4-я группа — высокая вероятность СНсФВ. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.
Сокращения: ДСТ — диастолический стресс-тест, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

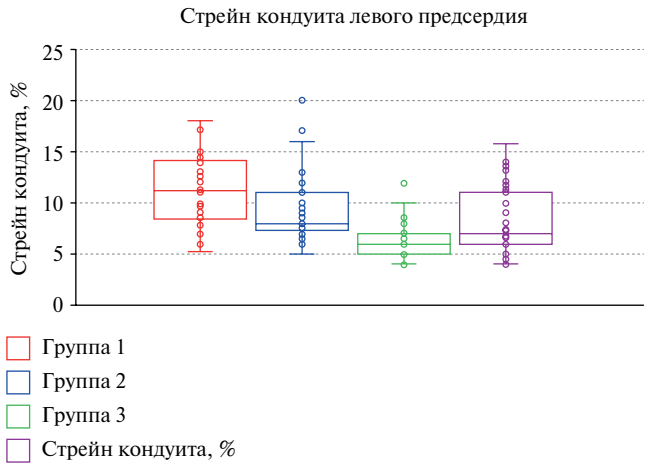


Рис. 3. Показатели стрейна ЛП в фазу кондуита у больных АГ.
Примечание: 1-я группа — низкая вероятностью СНсФВ, 2-я группа — промежуточная вероятность СНсФВ и отрицательный результат ДСТ, 3-я группа — промежуточная вероятность СНсФВ и положительный результат ДСТ, 4-я группа — высокая вероятность СНсФВ. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.
Сокращения: ДСТ — диастолический стресс-тест, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

Низкая вероятность СНсФВ по шкале H_2FPEF констатирована у 35 (11,9%) из 293 обследованных пациентов, неопределенная — у 206 (70,3%), высокая — у 52 (17,7%). Как и следовало ожидать, повышение вероятности СНсФВ ассоциировалось с увеличением возраста пациентов, доли лиц с ожирением и пароксизмальной ФП, давления наполнения ЛЖ и давления в легочной артерии, т.е. с возрастанием "удельного веса" факторов риска, входящих в шкалу H_2FPEF. Наряду с этим отмечалось уменьшение доли мужчин, увеличение доли лиц с сопутствующим СД и ГЛЖ 2-3 степени, а также возрастание ИОЛП и снижение всех показателей деформации ЛП (табл. 1).

ДСТ был выполнен 85 (41,3%) из 206 пациентов с неопределенной вероятностью СНсФВ по шкале H_2FPEF (табл. 2). Сравнение данных, представленных в таблицах 1 и 2, свидетельствует, что больные, выполнившие ДСТ, не отличались от группы больных с неопределенной вероятностью СНсФВ в целом.

ДСТ оказался отрицательным в 43 (50,6%) и положительным в 42 (49,4%) случаях. Пациенты с положительным результатом ДСТ в среднем были на 8 лет старше, у них в 6,5 раза чаще отмечался сопутствующий СД и почти в 3 раза чаще — ГЛЖ 2-3 степени, существенно выше были средние величины E/e', ИОЛП и СДЛА, но ниже средние величины всех трех показателей деформации ЛП (табл. 2). При этом распространенность таких факторов риска СНсФВ, как ожирение и пароксизмальная ФП, у пациентов с положительным и отрицательным результатом ДСТ не различалась.

В контексте настоящего исследования представляют интерес сравнение средних величин показателей деформации ЛП в четырех группах, выделенных на основании оценки вероятности СНсФВ и результатов ДСТ. У больных с промежуточной вероятностью СНсФВ и отрицательным ДСТ (2-я группа) стрейн резервуара был в среднем статистически значимо ниже, чем у больных с низкой вероятностью СНсФВ (1я группа), но выше, чем у больных с промежуточной вероятностью СНсФВ и положительным результатом ДСТ (3-я группа) и больных с высокой вероятностью СНсФВ (4я группа), между которыми статистически значимых различий не отмечалось (рис. 1). Средние значения стрейна сокращения в 1-й и 2-й группах статистически значимо не различались и были выше, чем в 3-й и 4-й группах, между которыми также отмечались статистически значимые различия (рис. 2). Средние значения стрейна ЛП в фазу кондуита статистически значимо различались во всех четырех группах, причем среднее значение показателя в 4-й группе было выше, чем в 3-й (рис. 3).

На основании результатов проведенного обследования, диагноз СНсФВ был выставлен 94 пациентам (52 с высокой вероятностью СНсФВ и 42 с промежуточной вероятностью и положительным ДСТ) и отклонен у 78 пациентов (35 с низкой вероятностью и 43 с промежуточной вероятностью и отрицательным ДСТ). Все 172 пациента с подтвержденным или отвергнутым диагнозом СНсФВ были случайным образом разделены на две равночисленные когорты — обучающую и валидирующую. Как следует из

Таблица 3

Характеристика пациентов обучающей и валидирующей когорт

	Все пациенты (n=172)	Когорта		p
		Обучающая (n=86)	Валидирующая (n=86)	
Возраст лет, Me (IQR)	61,0 (54,5; 67,0)	61,0 (55,0; 67,0)	62,0 (54,0; 68,0)	0,9804
Мужчины, n (%)	54 (31,4)	28 (32,6)	26 (30,2)	0,8695
Ожирение, n (%)	86 (50,0)	41 (47,7)	45 (52,3)	0,6473
Сахарный диабет, n (%)	43 (25,0)	20 (23,3)	23 (26,7)	0,7247
Пароксизмальная ФП, n (%)	51 (29,7)	21 (24,4)	30 (34,9)	0,1817
ГЛЖ 2-3 степени, n (%)	93 (54,1)	45 (52,3)	48 (55,8)	0,7596
E/e', Me (IQR)	9,93 (8,13; 11,7)	9,93 (8,00; 11,8)	9,83 (8,24; 11,7)	0,7734
ИОЛП мл/м^2, Me (IQR)	32,0 (27,0; 38,0)	31,9 (27,0; 35,1)	32,3 (26,9; 39,6)	0,5461
СДЛА мм рт.ст., Me (IQR)	28,0 (26,0; 31,0)	28,0 (26,0; 30,0)	28,0 (25,0; 32,0)	0,9058
Стрейн резервуара %, Me (IQR)	22,0 (19,0; 25,0)	22,0 (19,0; 25,0)	22,0 (19,0; 25,0)	0,9230
Стрейн сокращения %, Me (IQR)	14,0 (12,0; 16,0)	14,0 (12,0; 16,0)	14,0 (12,0; 15,5)	0,9755
Стрейн кондуита %, Me (IQR)	8,00 (6,00; 11,0)	8,0 (6,0; 11,0)	8,0 (6,0; 11,0)	0,7926
СНсФВ, n (%)	94 (54,7)	44 (51,2)	50 (58,1)	0,4438

Сокращения: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФП — фибрилляция предсердий, E/e' — отношение скорости трансмитрального кровотока к скорости движения кольца митрального клапана, IQR — межквартильный интервал, Me — медиана.

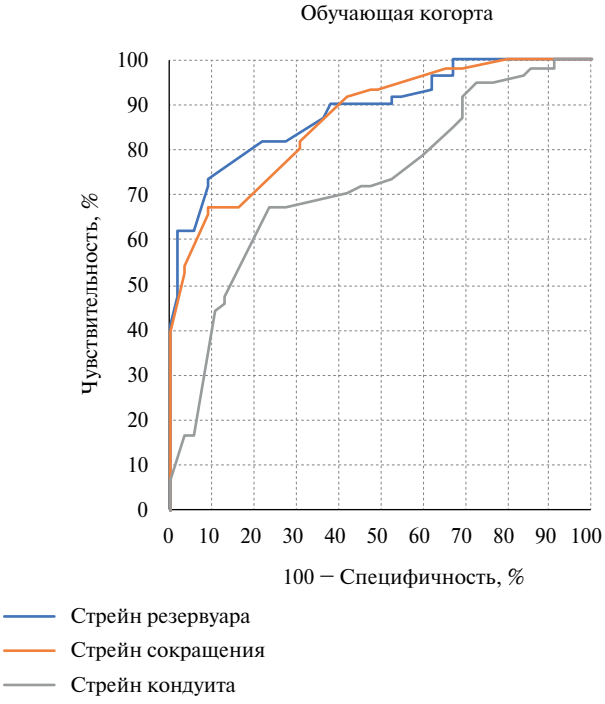


Рис. 4. Кривые ошибок (ROC-кривые) показателей деформации ЛП в фазы резервуара, сокращения и кондуита, полученные на обучающей когорте больных АГ.
Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

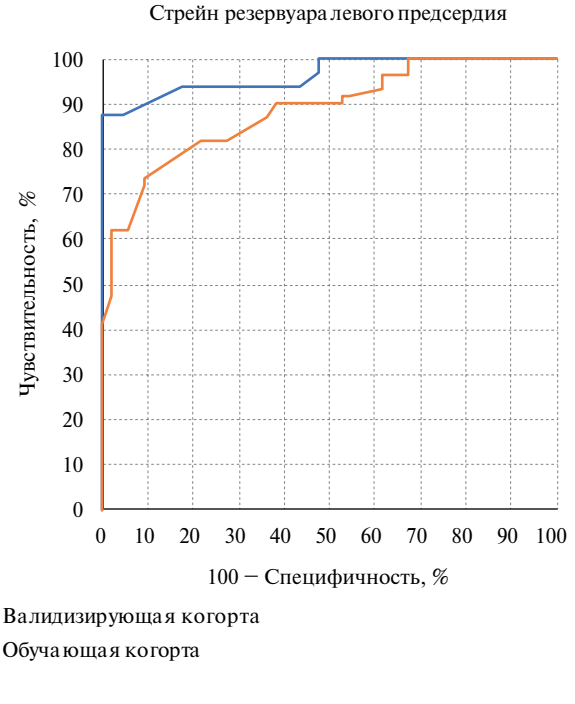


Рис. 5. Кривые ошибок (ROC-кривые) стрейна ЛП в фазу резервуара, полученные на обучающей (0) и валидирующей (1) когортах больных АГ.
Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

представленных в таблице 3 данных, между сформированными когортами не отмечалось различий ни по одному из учитываемых признаков, включая долю лиц с диагностированной СНсФВ.

ROC-анализ, выполненный на обучающей когорте, показал, что стрейн ЛП в фазы резервуара и сокращения обладает весьма высокой дискриминирующей способностью в отношении СНсФВ: AUC=0,920 (95% ДИ 0,842-0,968) и 0,903 (95% ДИ 0,820-0,956), соответственно (рис. 4). Статистически значимых различий между представленными показателями не отмечено (p=0,6010). Для стрейна в фазу кондуита AUC=0,760 (95% ДИ 0,656-0,845), что на 0,161 (95% ДИ 0,0854-0,236) меньше, по сравнению со стрейном резервуара (p<0,0001), и на 0,143 (95% ДИ 0,0209-0,266) меньше, по сравнению со стрейном сокращения (p=0,0218).

Стрейн резервуара ⩽21,5% показал на обучающей когорте чувствительность 81,8% (95% ДИ 67,3-91,8), специфичность 90,5% (95% ДИ 77,4-97,3) и диагностическую точность 86,1% (95% ДИ 77,2-91,8). Показатель согласованности (каппа Коэна) результатов диагностики СНсФВ по шкале H_2FPEF в сочетании с результатами ДСТ и по критерию стрейн резервуара ⩽21,5% оказался равен 0,721 (95% ДИ 0,575-0,868), что может трактоваться как значительная согласованность. На валидирующей когорте критерий продемонстрировал практически такие же возможности: чувствительность — 76,0% (95% ДИ 62,6-85,7), специфичность — 97,2% (95% ДИ 85,8-99,5), точность — 84,9% (95% ДИ 75,8- 91,0), каппа — 0,702 (0,553-0,851). Отметим, что кривые ошибок стрейна резервуара, полученные на обучающей и валидирующей когортах, практически не различались (рис. 5).

На обучающей когорте сопоставимые результаты продемонстрировал и стрейн сокращения ⩽13,4%: чувствительность 75,0% (95% ДИ 59,7-86,8), специфичность 92,9% (80,5-98,5), диагностическая точность 83,7% (95% ДИ 74,5-90,1), каппа Коэна 0,676 (95% ДИ 0,520-0,831). Однако на валидирующей когорте чувствительность критерия снизилась до 58,0% (95% ДИ 43,2-71,8), специфичность до 83,3% (95% ДИ 67,2-93,6), точность до 68,6% (95% ДИ 58,2-77,4), а каппа Коэна до 0,391 (95% ДИ 0,200-0,581).

Таким образом, из трех показателей деформации ЛП только стрейн резервуара продемонстрировал тесную и устойчивую связь с оценкой вероятности СНсФВ по шкале H_2FPEF и результатам ДСТ.

Обсуждение

Возможность использования стрейна ЛП для диагностики СНсФВ показана в нескольких исследованиях, в большинстве из которых диагноз верифицировался по результатам инвазивного измерения давления наполнения ЛЖ. При обследовании 363 пациентов с сохраненной ФВ получены данные, что площадь под кривой ошибок (AUC) для стрейна резервуара равна 0,719 (95% ДИ 0,664-0,767) [8], а по данным другого исследования [16], полученным при обследовании 60 пациентов со стабильной ИБС, — 0,75 (95% ДИ 0,62-0,85). Близкие значения AUC для стрейна резервуара — 0,79 (95% ДИ 0,74-0,83) — были получены в исследовании [7], в котором диагноз СНсФВ верифицировался по алгоритму HFA-PEFF без инвазивного измерения давления наполнения ЛЖ. Дизайн настоящего исследования был близок к дизайну исследования Ye Z, et al. [7], за исключением того, что оценка вероятности СНсФВ проводилась не по алгоритму HFA-PEFF, а по шкале H_2FPEF. При этом оценка дискриминирующей способности стрейна ЛП в отношении СНсФВ оказалась заметно выше, чем в упомянутых исследованиях, — AUC=0,920 (95% ДИ 0,842-0,968).

Основным препятствием для использования стрейна резервуара в клинической практике служит отсутствие единого критерия диагностики СНсФВ. По нашим данным, критерием диагностики СНсФВ может служить снижение стрейна резервуара до 21,5%, по данным Reddy Y, et al. [8] — 24,5%, а по данным Lin J, et al. [16] — 24,7%. В литературе представлены как более низкие, так и более высокие значения отрезных точек. Так, Aung SM, et al. [17] предлагают считать критерием СНсФВ стрейна резервуара <17,5%, Inoue K, et al. [18] и Singh A, et al. [19] — 18%, Mandoli GE, et al. [20] — 20%, Lundberg A, et al. [9] — 21%, а Telles F, et al. [21] — 33%. Вопрос о причинах столь выраженного разброса отрезных точек на сегодняшний день остается открытым.

Одной из причин, затрудняющих изучение взаимосвязи между показателями деформации ЛП и давлением наполнения ЛЖ, является необходимость его инвазивного измерения. Это ограничивает как число центров, где могут проводиться такие исследования, так и контингент включаемых в исследование пациентов. Компромиссным решением может быть верификация СНсФВ по неинвазивным критериям, включающим оценку вероятности заболевания по шкале H_2FPEF или алгоритму HFA-PEFF и выполнение ДСТ. В настоящем исследовании, как и в исследовании Ye Z, et al. [7], показана высокая согласованность диагностических заключений, сделанных по результатам определения стрейна ЛП в фазу резервуара и применяемым в настоящее время неинвазивным критериям диагностики СНсФВ. Это указывает на потенциальную возможность с приемлемой для рутинной клинической практики точностью диагностировать СНсФВ в ходе обычного ЭхоКГ исследования без привлечения инвазивных процедур и нагрузочных проб.

Ограничения исследования. Проведенное исследование показало согласованность результатов диагностики СНсФВ по значениям стрейна ЛП с результатами, полученными при совместном использовании шкалы H_2FPEF и ДСТ у больных АГ. Разумеется, более надежные доказательства взаимосвязи показателей деформации ЛП с наличием СНсФВ можно получить при сравнении стрейна ЛП с результатами инвазивного измерения давления наполнения ЛЖ в покое и при физической нагрузке, однако такой возможности у авторов настоящего исследования не было. Невозможность определения уровня натрийуретического пептида всем включаемым в исследование пациентам предопределила выбор шкалы H_2FPEF для оценки вероятности СНсФВ.

В настоящем исследовании не проводилось сравнение показателей деформации ЛП ни с функциональным классом диагностированной СНсФВ, ни с пороговой мощностью нагрузки при ДСТ. Поскольку наличие такой связи представляется весьма

вероятным, изучение этого вопроса может стать целью специального исследования.

Заключение

У больных АГ заключение о наличии СНсФВ может быть сделано при снижении стрейна ЛП в фазу резервуара до 21,5% и менее. В 84,9% (95% ДИ 75,8-91,0) случаев такое диагностическое заключение совпадает с заключением, сделанным на основании оценки вероятности СНсФВ по шкале H_2FPEF и результатов ДСТ.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;00:1-128. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
2. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, et al. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. Circulation 2018;138:861-70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.
3. Pieske B, Tschöpe C, De Boer RA, et al. 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). Eur Heart J. 2019;40(40):3297-317. doi:10.1093/eurheartj/ehz641.
4. Ovchinnikov AG, Ageev FT, Alekhin MN, et al. The role of diastolic transthoracic stress echocardiography with incremental workload in the evaluation of heart failure with preserved ejection fraction: indications, methodology, interpretation. Kardiologiia. 2020;60(12):48-63. (In Russ.) Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Алёхин М.Н. и др. 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. doi:10.18087/cardio.2020.12.n1219.
5. Pavlyukova EN, Kuzhel DA. Heart failure with preserved ejection fraction: the role of diastolic stress test in diagnostic algorithms. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(2):4147. (In Russ.) Павлюкова Е.Н., Кужель Д.А. Сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса левого желудочка: роль диастолического стресс-теста в алгоритмах диагностики. Российский кардиологический журнал. 2021;26(2):4147. doi:10.15829/1560-4071-2021-4147.
6. Alekhin MN, Kalinin AO. Value of indicators of longitudinal deformation of the left atrium in patients with chronic heart failure. Medical alphabet. 2020;(32):24-9. (In Russ.) Алёхин М.Н., Калинин А.О. Значение показателей продольной деформации левого предсердия у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Медицинский алфавит. 2020;(32):24-9. doi:10.33667/2078-5631-2020-32-24-2.
7. Ye Z, Miranda WR, Yeung DF, et al. Left Atrial Strain in Evaluation of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. J Am Soc Echocardiogr. 2020;33(12):1490-9. doi:10.1016/j.echo.2020.07.020.
8. Reddy YNV, Obokata M, Egbe A, et al. Left atrial strain and compliance in the diagnostic evaluation of heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2019;21:891-900. doi:10.1002/ejhf.1464.
9. Lundberg A, Johnson J, Hage C, et al. Left atrial strain improves estimation of filling pressures in heart failure: a simultaneous echocardiographic and invasive haemodynamic study. Clinical Research in Cardiology. 2019;108:703-15. doi:10.1007/s00392-01.
10. Venkateshvaran A, Tureli HO, Faxen UL, et al. Left atrial reservoir strain improves diagnostic accuracy of the 2016 ASE/EACVI diastolic algorithm in patients with preserved left ventricular ejection fraction:insights from the KARUM haemodinamic database. Eur Heart J — Cardiovascular Imaging. 2022;23(2). doi:10.1093/ehjci/jeac036.
11. Morris DA, Belyavskiy E, Aravind-Kumar R, et al. Potential Usefulness and Clinical Relevance of Adding Left Atrial Strain to Left Atrial Volume Index in the Detection of Left Ventricular Diastolic Dysfunction. J Am Coll Cardiol Img. 2018;11:1405-15. doi:10.1016/j.jcmg.2017.07.029.
12. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac camber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015;16:233-71. doi:10.1093/ehjci/jev014.
13. Badano LP, Kolias Th, Muraru D, et al. 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. Eur Heart J Cardiovask Imaging. 2018;19:591-600. doi:10.1093/ehjci/jey042.
14. Pathan F, D'Elia N, Nolan MT, et al. Normal Ranges of Left Atrial Strain by Speckle-Tracking Echocardiography: A Systematic Review and Meta-Analysis J Am Soc Echocardiogr. 2017;30:59-70. doi.10.1016/j.echo.2016.09.007.
15. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, et al. 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. J Am Soc Echocardiogr. 2017;30:101-38. doi:10.1016/j.echo.2016.10.016.
16. Lin J, Ma H, Gao L, et al. Left atrial reservoir strain combined with E/E' as a better single measure to predict elevated LV filling pressures in patients with coronary artery disease. Cardiovascular Ultrasound. 2020;18(11):2-13. doi:10.1186/s12947-020-00192-4.
17. Aung SM, Güler A, Güler Y, et al. Left atrial strain in heart failure with preserved ejection fraction. Herz. 2017;42(2):194-9. doi:10.1007/s00059-016-4456-y.
18. Inoue K, Khan FH, Remme EW, et al. Determinants of left atrial reservoir and pump strain and use of atrial strain for evaluation of left ventricular filling pressure. Eur Heart J — Cardiovasc Imaging. 2022;23:61-70. doi:10.1093/ehjci/jeaa415.
19. Singh A, Medvedofsky D, Mediratta A, et al. Peak left atrial strain as a single measure for the non-invasive assessment of left ventricular filling pressures. Int. J. Cardiovasc. Imaging. 2019;35(1):23-32. doi:10.1007/s10554-018-1425-y.
20. Mandoli GE, Sisti N, Mondillo S, Cameli M. Left atrial strain in left ventricular diastolic dysfunction: have we finally found the missing piece of the puzzle? Heart Fail Rev. 2020;25(3):409-17. doi:10.1007/s10741-019-09889-9.
21. Telles F, Nanayakkara S, Evans S, et al. Impaired left atrial strain predicts abnormal exercise haemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2019;21:495-505. doi:10.1002/ejhf.1399.

Кораксан® Импликор®

ИВАБРАДИН | **ИВАБРАДИН + МЕТОПРОЛОЛ**

Возвращение к активной жизни!

Симптоматическая терапия стабильной стенокардии[1,2] и терапия хронической сердечной недостаточности

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ - ИВАБРАДИН. Состав*. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие каждая 5 мг или 7,5 мг ивабрадина в виде ивабрадина гидрохлорида. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. Фармакотерапевтическая группа*. Антиангинальное средство. Показания к применению*. Симптоматическая терапия стабильной стенокардии. Симптоматическая терапия стабильной стенокардии при ишемической болезни сердца у взрослых пациентов с нормальным синусовым ритмом и частотой сердечных сокращений (ЧСС) не менее70 уд./мин: при непереносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов; в комбинации с бета-адреноблокаторами при неадекватном контроле стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы бета-адреноблокатора. Терапия хронической сердечной недостаточности (ХСН). Терапия хронической сердечной недостаточности II-IV класса по классификации NYHA с систолической дисфункцией у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин в комбинации со стандартной терапией , включающей в себя терапию бета-адреноблокаторами, или при непереносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов. Режим дозирования и способ применения*. Симптоматическая терапия стабильной стенокардии. Начальная доза препарата не должна превышать 5 мг 2 раза в сутки у пациентов младше 75 лет (для пациентов в возрасте 75 лет и старше рекомендуемая начальная доза препарата Кораксан® составляет 2,5 мг (по 1/2 таблетки 5 мг) 2 раза в сутки). Если симптомы сохраняются в течение 3-4 недель и если начальная дозировка хорошо переносилась и ЧСС в состоянии покоя остается более 60 ударов в минуту, доза может быть увеличена до следующего уровня у пациентов, получавших препарат в дозе 2, 5 мг 2 раза в сутки или 5 мг 2 раза в сутки. Поддерживающая доза ивабрадина не должна превышать 7,5 мг 2 раза в день. Применение ивабрадина следует прекратить, если симптомы стенокардии не уменьшаются, если улучшение незначительно или если не наблюдается клинически значимого снижения ЧСС в течение 3 месяцев терапии. Терапия хронической сердечной недостаточности. Рекомендуемая начальная доза препарата Кораксан® для пациентов младше 75 лет составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки) (для пациентов в возрасте 75 лет и старше рекомендуемая начальная доза препарата Кораксан® составляет 2,5 мг (по 1/2 таблетки 5 мг) 2 раза в сутки). После двух недель применения суточная доза препарата Кораксан® может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки) и до 10 мг (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки) для пациентов в возрасте 75 лет и старше, если ЧСС в состоянии покоя стабильно более 60 уд./мин. В случае если ЧСС в состоянии покоя стабильно ниже 50 уд./мин или в случае проявления симптомов брадикардии, таких как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия, доза может быть уменьшена до 2,5 мг (по 1/2 таблетки 5 мг) 2 раза в сутки. Для всех показаний. Если в процессе применения препарата ЧСС в состоянии покоя стабильно менее 50 уд./мин или если у пациента отмечаются симптомы брадикардии, доза препарата должна быть снижена до более низкого уровня. Если ЧСС остается менее 50 уд./мин или у пациента сохраняются симптомы брадикардии, применение препарата следует прекратить. Противопоказания*. Повышенная чувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных веществ; ЧСС в покое ниже 70 уд./мин (до начала лечения); кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. и диастолическое АД менее 50 мм рт.ст.); тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); синдром слабости синусового узла; синоатриальная блокада; нестабильная или острая сердечная недостаточность; наличие искусственного водителя ритма, работающего в режиме постоянной стимуляции; нестабильная стенокардия; атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени; одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450 3A4, такими как противогрибковые средства группы азолов (кетоконазол, итраконазол), антибиотиками группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторами ВИЧ протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон; одновременное применение с верапамилом или дилтиаземом, которые являются умеренными ингибиторами CYP3A4, обладающими способностью урежать ЧСС; беременность, период грудного вскармливания и применение у женщин репродуктивного возраста, не соблюдающих надежные меры контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период лактации»); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения в данной возрастной группе не установлены); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. Особые указания*. Недостаточность положительного эффекта в отношении клинических исходов у пациентов с симптоматической стабильной стенокардией. Ивабрадин показан только в качестве симптоматической терапии стабильной стенокардии, поскольку ивабрадин не оказывает положительного влияния на частоту возникновения сердечно-сосудистых событий у таких пациентов. Контроль ЧСС. Перед началом терапии или при принятии решения о титрации дозы должно быть выполнено серийное измерение ЧСС одним из указанных способов: серийное измерение ЧСС, ЭКГ или 24-часовое амбулаторное наблюдение. Нарушения сердечного ритма. Ивабрадин не рекомендуется пациентам с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией) или другими типами аритмий, связанными с функцией синусового узла. Во время терапии следует проводить клиническое наблюдение за пациентами на предмет выявления фибрилляции предсердий. У пациентов, принимающих ивабрадин, повышен риск развития фибрилляции предсердий. Если во время терапии возникла фибрилляция предсердий, соотношение ожидаемой пользы к возможному риску при дальнейшем применении ивабрадина должно быть рассмотрено повторно. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями внутрижелудочковой проводимости и желудочковой диссинхронией должны находиться под пристальным контролем. Применение у пациентов с брадикардией. Ивабрадин противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 70 уд./мин. Если на фоне терапии ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд./мин или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией, необходимо уменьшить дозу препарата или прекратить, если ЧСС остается менее 50 уд./мин или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией. Комбинированное применение в составе антиангинальной терапии. Применение препарата совместно с блокаторами медленных кальциевых каналов (БМКК), урежающими ЧСС, такими как верапамил или дилтиазем, противопоказано. Хроническая сердечная недостаточность. Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с хронической сердечной недостаточностью IV функционального класса по классификации NYHA. Инсульт. Не рекомендуется назначать препарат непосредственно после перенесенного инсульта. Функции зрительного восприятия. Пациентам с пигментной дегенерацией сетчатки препарат следует принимать с осторожностью. Пациенты с артериальной гипотензией. С осторожностью у пациентов с легкой и умеренной артериальной гипотензией. Фибрилляция предсердий – сердечные аритмии: при возможности отсрочить плановую электрическую кардиоверсию, прием препарата следует прекратить за 24 часа до проведения электрической кардиоверсии. Применение у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT или у пациентов, принимающих препараты, удлиняющие интервал QT. Не следует назначать. При необходимости такой терапии необходим строгий контроль ЭКГ. Пациенты с артериальной гипертензией, которым требуется изменение антигипертензивной терапии: при изменении гипотензивной терапии у пациентов с ХСН требуется мониторинг АД. Умеренная печеночная недостаточность: с осторожностью. Тяжелая почечная недостаточность (КК <15 мл/мин): с осторожностью. Вспомогательные вещества: в состав препарата входит лактоза, поэтому препарат не рекомендуется пациентам с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции. Взаимодействие с другими лекарственными средствами*. Противопоказанные сочетания: мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин, нелфинавир, ритонавир, нефазодон). Умеренные ингибиторы CYP3A4 (дилтиазем или верапамил). Нежелательные сочетания: грейпфрутовый сок. Сочетания, требующие осторожности: прочие умеренные ингибиторы CYP3A4 (флуконазол). Индукторы изофермента CYP3A4 (рифампицин, барбитураты, фенитоин, растительные средства, содержащие Зверобой продырявленный). Беременность и период лактации*. Противопоказан. Влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций*. Возможное возникновение временного изменения световосприятия должно приниматься во внимание при управлении автотранспортом или другими механизмами при резком изменении интенсивности света, особенно в ночное время. Нежелательные реакции*. Очень часто: изменения световосприятия (фосфены). Часто: нечеткость зрения, брадикардия, AV блокада I степени (удлинение интервала PQ на ЭКГ); желудочковые экстрасистолы, фибрилляция предсердий, головная боль, особенно в первый месяц терапии, головокружение, возможно связанное с брадикардией, неконтролируемое артериальное давление. Нечасто: ощущение сердцебиения, наджелудочковые экстрасистолы, обморок, возможно связанный с брадикардией, тошнота, запор, диарея, боль в животе, одышка, вертиго, диплопия, нарушение зрения, кожная сыпь, эритема, астения, возможно связанная с брадикардией, утомляемость, возможно связанная с брадикардией, спазмы мышц, гиперурикемия, эозинофилия, повышение концентрации креатинина в плазме крови, удлинение интервала QT на ЭКГ, гипотензия, возможно связанная с брадикардией. Редко: ангионевротический отек, кожный зуд, крапивница, недомогание, возможно связанное с брадикардией. Очень редко: AV блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла. Передозировка*. Фармакологическое действие*. Ивабрадин – препарат, замедляющий ритм сердца, механизм действия которого заключается в селективном и специфическом ингибировании If каналов синусового узла, контролирующих спонтанную диастолическую деполяризацию в синусовом узле и регулирующих ЧСС. Кораксан® дозозависимо снижает ЧСС. Лекарственная форма*: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 7,5 мг.

*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ИМПЛИКОР. Состав*. Импликор® 5мг/25мг: 5 мг ивабрадина/25 мг метопролола; Импликор® 7,5мг/25мг: 7,5 мг ивабрадина/25 мг метопролола; Импликор® 5мг/50мг: 5 мг ивабрадина/50 мг метопролола; Импликор® 7,5 мг/50 мг: 7,5 мг ивабрадина/50 мг метопролола. Показания к применению*. Симптоматическое лечение стабильной стенокардии у взрослых пациентов с нормальным синусовым ритмом, состояние которых адекватно контролировалось применением комбинации монопрепаратов ивабрадина и метопролола в тех же дозах. Способ применения и дозы*. 1 таблетка 2 раза в сутки, утром и вечером, во время еды, запивая достаточным количеством жидкости. Концентрация метопролола в плазме крови повышается при одновременном приёме с пищей. Этот факт должен учитываться при лечении пациентов, которые принимали метопролол натощак перед назначением препарата Импликор®. При необходимости коррекцию дозы следует проводить монопрепаратами ивабрадина и метопролола. При почечной недостаточности: при величине клиренса креатинина выше 15 мл/мин не требуется изменения дозы. При снижении клиренса креатинина ниже 15 мл/мин применять с осторожностью. При печеночной недостаточности: у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести применять с осторожностью, пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести препарат противопоказан. Пациенты пожилого возраста: с осторожностью. Применение у детей и подростков: противопоказан (эффективность и безопасность применения у данной возрастной группы не установлена). Противопоказания*. Повышенная чувствительность к ивабрадину, метопрололу и другим препаратам группы бета-адреноблокаторов; ввиду возможной перекрестной чувствительности, а также к вспомогательным веществам; выраженная или симптоматическая брадикардия; кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда (ОИМ) или подозрение на ОИМ, осложненный выраженной брадикардией, атриовентрикулярной блокадой I степени, артериальной гипотензией (АГ) (систолическое артериальное давление (АД) менее 100 мм рт.ст.) и/или тяжелой сердечной недостаточностью; синдром слабости синусового узла (включая, синоатриальную блокаду); атриовентрикулярная блокада (AV) II и III степени; тяжелая артериальная гипотензия (АД менее 90/50 мм рт.ст.) или симптоматическая артериальная гипотензия; нестабильная или острая сердечная недостаточность; у пациентов, периодически получающих кратковременное лечение бета-адреномиметиками; пациенты, зависимые от кардиостимулятора (у которых сердечный ритм обеспечивается только постоянной кардиостимуляцией); нестабильная стенокардия; тяжелое заболевание периферических сосудов; нелеченая феохромоцитома; тяжелая печеночная недостаточность; метаболический ацидоз; одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов CYP3A4, такими как противогрибковые средства группы азолов (кетоконазол, итраконазол), антибиотики группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон; одновременное применение с верапамилом или дилтиаземом; беременность, грудное вскармливание и применение женщинами с сохраненным детородным потенциалом, не использующими надежные методы контрацепции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения в данной возрастной группе не изучалась). Особые указания*. Пациенты с умеренно выраженной печеночной недостаточностью (повышен риск развития энцефалопатии Чайлд-Пью): с осторожностью. Недостаточность положительного эффекта в отношении клинических исходов у пациентов с симптоматической стабильной стенокардией: в качестве симптоматической терапии стабильной стенокардии, поскольку ивабрадин не оказывает положительного эффекта на частоту сердечно-сосудистых событий (например, инфаркт миокарда или смерть вследствие сердечно-сосудистых причин) у таких пациентов. Контроль ЧСС: определение ЧСС в покое у пациентов, принимающих ивабрадин, при принятии решения о коррекции дозы должно быть выполнено одним из указанных способов: серийное измерение ЧСС, ЭКГ или 24-часовое амбулаторное мониторирование ЭКГ. Нарушения сердечного ритма: Импликор® не рекомендуется пациентам с фибрилляцией предсердий или другими типами аритмий, связанными с функцией синусового узла. Повышен риск развития фибрилляции предсердий. Необходимо регулярное клиническое наблюдение за пациентами для своевременного выявления фибрилляции предсердий. Если в период лечения возникла фибрилляция предсердий, соотношение ожидаемой пользы к возможному риску при дальнейшем применении ивабрадина должно быть еще раз тщательным образом проанализировано. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и нарушениями внутрижелудочковой проводимости (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) и желудочковой диссинхронией должны находиться под пристальным контролем. Применение у пациентов с низкой ЧСС: противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 70 уд. Если на фоне терапии наблюдается стойкое снижение ЧСС в покое менее 50 уд/мин, или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией, необходимо уменьшить дозу препарата, перейдя на прием препаратов на основе монокомпонентов, до достижения оптимальной дозы метопролола, или отменить лечение. Комбинированное применение с блокаторами медленных кальциевых каналов (БМКК): противопоказано. ХСН: у пациентов с ХСН IV ФК по классификации NYHA применять с осторожностью. Инсульт: не рекомендуется назначать препарат сразу после перенесенного инсульта. AV I степени: с осторожностью. Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 15 мл/мин): с осторожностью. Функции зрительного восприятия: применять с осторожностью у пациентов с пигментной дегенерацией сетчатки. Отмена терапии: нельзя резко отменять бета-адреноблокаторы. Прекращение приема должно сопровождаться одновременным приемом метопролола в виде монокомпонентного препарата в оптимальной для пациента дозе. Если необходимо, применение ивабрадина можно прекратить резко. Дозу метопролола следует снижать постепенно, желательно, в течение не менее 2 недель, одновременно начиная заместительную терапию, если необходимо. В случае появления у пациента любых симптомов отмены, снижение дозы должно быть более постепенным. Артериальная гипотензия: с осторожностью, при тяжелой артериальной гипотензии (АД менее 90/50 мм рт.ст.) применение противопоказано. Фибрилляция предсердий – сердечные аритмии: плановую электрическую кардиоверсию следует проводить не ранее, чем через 24 часа после приема последней дозы ивабрадина. Применение у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT или у пациентов, принимающих препараты, удлиняющие интервал QT: не следует назначать. Применение у пациентов с артериальной гипертензией, которым требуется изменение антигипертензивной терапии: терапия должна сопровождаться регулярным контролем АД. Применение у пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ: с осторожностью и при необходимости назначать бронходилатирующие средства. Тяжелые поражения периферических сосудов: следует отменить препарат и подобрать индивидуальные дозы монокомпонентных препаратов. Феохромоцитома: при подтвержденном или предполагаемом диагнозе феохромоцитомы применять бета-адреноблокаторы следует в комбинации с альфа-адреноблокаторами. Пациенты с сахарным диабетом: следует применять с осторожностью (бета-адреноблокаторы могут маскировать некоторые симптомы гипогликемии, в том числе, тахикардию). Стенокардия Принцметала: применение бета-адреноблокаторов может увеличить продолжительность и частоту приступов стенокардии Принцметала. Применение кардиоселективных бета1-адреноблокаторов возможно в случае минимальных и ассоциированных форм заболевания и только в сочетании с вазодилататорами. Псориаз: можно применять только после тщательной оценки соотношения пользы и риска. Тиреотоксикоз: симптомы тиреотоксикоза могут маскироваться при приеме бета-адреноблокаторов. Общая анестезия: необходимо предупредить врача-анестезиолога о проводимом лечении. Если необходима отмена бета-блокатора, применение препарата прекращают постепенно. Полностью прием препарата должен быть прекращен за 48 часов до общей анестезии. Пациенты пожилого возраста: необходимо тщательно контролировать клиническое состояние пожилых пациентов, поскольку чрезмерное снижение АД или ЧСС может привести к недостаточному кровоснабжению жизненно важных органов. Аллергические реакции: с осторожностью, так как метопролол может повышать чувствительность к аллергенам и усиливать тяжесть анафилактических реакций. У спортсменов: следует принимать во внимание возможность получения положительных результатов допинг-теста. Взаимодействие с другими лекарственными средствами*. Противопоказанные сочетания: мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (дилтиазем или верапамил), бета-адреномиметики. Нежелательные сочетания: лекарственные средства, удлиняющие интервал QT, грейпфрутовый сок, барбитураты, гипотензивные лекарственные препараты центрального действия, антиаритмические препараты I класса. Сопутствующее применение с осторожностью: калийнесберегающие диуретики (тиазидные и «петлевые» диуретики), другие умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, индукторы изофермента CYP3A4, индукторы изофермента CYP2D6, ингибиторы изофермента CYP2D6, лидокаин, ингаляционные анастетики, нитраты, сердечные гликозиды, бета-адреноблокаторы и ингибиторы моноаминооксидазы, адреналин, парасимпатомиметики, нестероидные противоспалительные препараты, инсулин и пероральные сахароснижающие препараты. Комбинации, которые нужно принимать во внимание: трициклические антидепрессанты, нейролептики, мефлохин, дипиридамол (в/в), альфа-адреноблокаторы, применяемые в урологии, эрготамин, курареподобные миорелаксанты, флоктафенин, антациды. Беременность и период лактации*. Противопоказан. Влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций*. Пациентов следует предупредить о возможных нежелательных симптомах (таких как головная боль, головокружение, повышенная утомляемость), которые могут усиливаться на фоне приема алкоголя или изменении терапии. Побочное действие*. Очень часто: изменения световосприятия (фосфены), повышенная утомляемость. Часто: ночные кошмары, патологические сновидения, головная боль, бессонница, сонливость, головокружение, нечеткость зрения, брадикардия, AV блокада I степени (удлинение интервала PQ на ЭКГ); желудочковая экстрасистолия, ощущение сердцебиения, неконтролируемое АД, фибрилляция предсердий, ощущение похолодания конечностей, болезнь Рейно, ортостатическая гипотензия, одышка при физической нагрузке, тошнота, запор, диарея, боли в животе, рвота, нарушение либидо. Нечасто: эозинофилия, обострение псориаза, гипертрихоз, гиперкератоз, депрессия, спутанность сознания, галлюцинации, замедление скорости психических и двигательных реакций, понимания, эпизоды потери сознания, парестезии, ступор, нарушение зрения, синдром «сухого» глаза, раздражение конъюнктивы, диплопия, вертиго, атриовентрикулярная блокада I степени, ощущение сердцебиения, суправентрикулярные экстрасистолы, сердечная недостаточность, кардиогенный шок, боль в грудной клетке, артериальная гипотензия, перемежающаяся хромота, снижение АД, одышка, бронхоспазм, ангионевротический отек, кожная сыпь, дистрофические изменения кожи, крапивница, гипергидроз, псориаз, мышечные судороги, мышечные спазмы, астения, отеки, увеличение массы тела, повышение концентрации кратинина в плазме крови, удлинение интервала QT на ЭКГ. Редко: тромбоцитопения, повышенная возбудимость, тревога, снижение продукции слезы, конъюнктивит, шум в ушах, нарушения ритма сердца, нарушение проводимости миокарда, ринит, сухость слизистой оболочки полости рта, дисгевзия, отклонения показателей функции печени, нарушения функции печени, эритема, кожный зуд, алопеция, мышечная слабость, недомогание, повышение активности «печеночных» трансаминаз, половая дисфункция/импотенция. Очень редко: лейкопения, деперсонализация, амнезия, ксерофтальмия, нарушение слуха, снижение слуха, глухота, AV блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла, учащение и утяжеление приступов у пациентов со стенокардией, сухая гангрена, ретроперитонеальный фиброз, гепатит, реакции фотосенсибилизации, артралгия, болезнь Пейрони. Передозировка*. Фармакологическое действие*. Ивабрадин – препарат, замедляющий ритм сердца, механизм действия которого заключается в селективном и специфическом ингибировании If каналов синусового узла, контролирующих спонтанную диастолическую деполяризацию в синусовом узле и регулирующих ЧСС. Ивабрадин дозозависимо снижает ЧСС. Метопролол - кардиоселективный блокатор, блокирующий β1-адренорецепторы (расположенные преимущественно в сердце) в дозах значительно меньших, чем дозы, требующиеся для блокирования β2-адренорецепторов (локализованные, главным образом, в периферических сосудах и бронхах). Метопролол не обладает мембраностабилизирующей и внутренней симпатомиметической активностью. Форма выпуска*: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 25 мг, 7,5 мг + 25 мг, 5 мг + 50 мг, 7,5 мг + 50 мг. По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2, 4 и 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кораксан®. Регистрационное удостоверение ЛС-000885 от 13.04.2018.
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Импликор®. Регистрационное удостоверение ЛП-004583 от 20.12.2017.

АО «Сервье», 125196, Москва, ул. Лесная, д. 7,
тел. (495) 937 07 00, факс (495) 937 07 01. www servier.ru

SERVIER

Российский кардиологический журнал 2022;27(8):5079
doi:10.15829/1560-4071-2022-5079
https://russjcardiol.elpub.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Показатели клинического анализа крови, липидного спектра и их соотношений в прогнозировании обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема ST

Циванюк М. М.[1], Гельцер Б. И.[1], Шахгельдян К. И.[1,2], Вишневский А. А.[2], Шекунова О. И.[1]

Цель. Оценить предиктивный потенциал показателей клинического анализа крови (КАК), липидного спектра и их соотношений для прогнозирования обструктивного поражения коронарных артерий (ОПКА) у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST).

Материал и методы. В исследование было включено 600 пациентов с ОКСбпST с медианой возраста 62 года, которым выполнялась инвазивная коронароангиография (КАГ). Среди обследованных было выделено 2 группы, первую из которых составили 360 (60%) больных с ОПКА (стеноз ≥50%), а вторую — 240 (40%) с сужением просвета коронарных артерий <50%. Клинико-функциональный статус больных до проведения КАГ оценивали по 33 параметрам, включающим показатели КАК, липидного спектра и их соотношения. Для статистической обработки и анализа данных использовали методы Манна-Уитни, Фишера, хи-квадрат, однофакторную логистическую регрессию (ЛР), а для разработки прогностических моделей — многофакторную ЛР (МЛР). Качество моделей оценивали по 4 метрикам: площадь под ROC-кривой (AUC), чувствительность (Se), специфичность (Sp) и точность (Ac).

Результаты. Комплексный анализ показателей КАК и липидного спектра позволил выделить факторы, линейно и нелинейно связанные с ОПКА. С помощью однофакторной ЛР были определены их пороговые значения с наибольшим предиктивным потенциалом. Метрики качества лучшей прогностической модели, разработанной на основе МЛР, составили по AUC — 0,80, Sp — 0,79, Ac — 0,76, Se — 0,78. Ее предикторами были 8 показателей в категориальной форме: возраст >55 лет у мужчин и >65 лет — у женщин, содержание лимфоцитов (LYM) <19%, гематокрит >49%, иммуно-воспалительный индекс >1000 усл. ед., соотношения холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛВП) к ХС низкой плотности (ЛНП) <0,3 усл. ед., моноцитов (MON) к ХС ЛВП >0,8 усл. ед., нейтрофилов (NEUT) к ХС ЛВП >5,7 усл. ед. и NEUT/LYM >3 усл. ед. Определен относительный вклад отдельных предикторов в реализацию конечной точки исследования.

Заключение. Прогностический алгоритм (модель 9), разработанный на основе МЛР, демонстрировал лучшее соотношение метрик качества, чем другие модели. Доминирующее влияние на прогноз ОПКА оказывали 3 фактора: ХС ЛВП/ХС ЛНП (38%), возраст больных (31%), MON/ХС ЛВП (14%). Влияние на риск ОПКА других факторов было менее заметным.

Ключевые слова: обструктивные поражения, острый коронарный синдром, прогностические модели, клинический анализ крови.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при частичной поддержке грантов РФФИ в рамках научных проектов № 20-37-90081, № 19-29-01077.

[1]ФГАОУ ВО Дальневосточный федеральный университет, Школа медицины, Владивосток; [2]ФГБОУ ВО Владивостокский государственный университет экономики и сервиса, Институт информационных технологий, Владивосток, Россия.

Циванюк М. М.* — аспирант школы медицины, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, кардиолог, ORCID: 0000-0003-3545-3862, Гельцер Б. И. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зам. директора Школы медицины по научной работе, ORCID: 0000-0002-9250-557X, Шахгельдян К. И. — д.т.н., доцент, директор института Информационных технологий, зав. лабораторией анализа больших данных в биомедицине и здравоохранении Школы медицины, ORCID: 0000-0002-4539-685X, Вишневский А. А. — магистрант кафедры математики и моделирования, ORCID: 0000-0001-7696-1666, Шекунова О. И. — к.м.н., доцент Школы медицины, ORCID: 0000-0003-3054-3797.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
m_tsivanyuk@list.ru

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, КАГ — коронароангиография, КАК — клинический анализ крови, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛР — логистическая регрессия, МЛР — многофакторная логистическая регрессия, НПКА — необструктивное поражение коронарных артерий, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОПКА — обструктивное поражение коронарных артерий, ОШ — отношение шансов, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, Ac — точность, AUC — площадь под ROC-кривой, Hb — гемоглобин, HCT — гематокрит, LYM — лимфоциты, MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC — средняя концентрация гемоглобина в эритроцитарной массе, MCV — средний объем эритроцитов, MON — моноциты, MPV — средний объем тромбоцитов, NEUT — нейтрофилы, PDW — ширина распределения тромбоцитов, PLT — тромбоциты, RBC — эритроциты, RDW — ширина распределения эритроцитов, Se — чувствительность, SII — иммуно-воспалительный индекс (systemic immune-inflammation index), Sp — специфичность, WBC — лейкоциты.

Рукопись получена 27.05.2022
Рецензия получена 20.06.2022
Принята к публикации 27.06.2022

CC BY 4.0

Для цитирования: Циванюк М. М., Гельцер Б. И., Шахгельдян К. И., Вишневский А. А., Шекунова О. И. Показатели клинического анализа крови, липидного спектра и их соотношений в прогнозировании обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема ST. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(8):5079. doi:10.15829/1560-4071-2022-5079. EDN ADACCL

Parameters of complete blood count, lipid profile and their ratios in predicting obstructive coronary artery disease in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome

Tsivanyuk M. M.[1], Geltser B. I.[1], Shakhgeldyan K. I.[1,2], Vishnevsky A. A.[2], Shekunova O. I.[1]

Aim. To evaluate the predictive potential of the parameters of complete blood count (CBC), lipid profile and their ratios for predicting obstructive coronary artery disease (oCAD) in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS).

Material and methods. The study included 600 patients with NSTE-ACS with a median age of 62 years who underwent invasive coronary angiography (CA). Two groups were formed, the first of which consisted of 360 (60%) patients with oCAD (stenosis ≥50%), and the second — 240 (40%) with coronary stenosis <50%.

The clinical and functional status of patients before CAG was assessed by 33 parameters, including parameters of CBC, lipid profile and their ratio. For statistical processing and data analysis, the Mann-Whitney, Fisher, chi-squared tests, univariate logistic regression (LR) were used, while for the creation of predictive models, multivariate LR (MLR) was used. The quality was assessed by 4 metrics: area under the ROC curve (AUC), sensitivity (Se), specificity (Sp), and accuracy (Ac).

Results. CBC and lipid profile analysis made it possible to identify factors that are linearly and non-linearly associated with oCAD. Univariate LR revealed their threshold values with the highest predictive potential. The quality metrics of the best prognostic model developed using MLR were as follows: AUC — 0,80, Sp — 0,79, Ac — 0,76, Se — 0,78. Its predictors were 8 following categorical parameters: age >55 years in men and >65 years in women, lymphocyte count (LYM) <19%, hematocrit >49%, immune-inflammation index >1000, high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) to low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ratio <0,3, monocyte (MON)-to-HDL-C ratio >0,8, neutrophil (NEUT)-to-HDL-C ratio >5,7 and NEUT/LYM >3. The relative contribution of individual predictors to the development of end point was determined.

Conclusion. The predictive algorithm (model 9), developed on the basis of MLR, showed a better quality metrics ratio than other models. The following 3 factors had the dominant influence on the oCAD risk: HDL-C/LDL-C (38%), age of patients (31%), and MON/HDL-C (14%). The influence of other factors on the oCAD risk was less noticeable.

Keywords: obstructive lesions, acute coronary syndrome, prognostic models, complete blood count.

Relationships and Activities. This work was supported in part by Russian Foundation for Basic Research grants within the projects № 20-37-90081, № 19-29-01077.

[1]Far Eastern Federal University, School of Medicine, Vladivostok; [2]Vladivostok State University of Economics and Service, Institute of Information Technologies, Vladivostok, Russia.

Tsivanyuk M.M.* ORCID: 0000-0003-3545-3862, Geltser B.I. ORCID: 0000-0002-9250-557X, Shakhgeldyan K.I. ORCID: 0000-0002-4539-685X, Vishnevsky A.A. ORCID: 0000-0001-7696-1666, Shekunova O.I. ORCID: 0000-0003-3054-3797.

*Corresponding author:
m_tsivanyuk@list.ru

Received: 27.05.2022 **Revision Received:** 20.06.2022 **Accepted:** 27.06.2022

For citation: Tsivanyuk M.M., Geltser B.I., Shakhgeldyan K.I., Vishnevsky A.A., Shekunova O.I. Parameters of complete blood count, lipid profile and their ratios in predicting obstructive coronary artery disease in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(8):5079. doi:10.15829/1560-4071-2022-5079. EDN ADACCL

Ключевые моменты

- Комплексный анализ показателей клинического анализа крови, липидного спектра и их соотношений позволил выделить факторы, линейно и нелинейно связанные с обструктивным коронаросклерозом у больных с острым коронарным синдромом без подъема ST.
- Разработанная прогностическая модель обструктивного поражения коронарных артерий обладала высоким прогностическим потенциалом (AUC=0,80).
- Наибольший вклад в прогностическую точность верификации обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема ST ассоциировался с показателем ХС ЛВП/ХС ЛНП <0,3 усл. ед.

Key messages

- Comprehensive analysis of complete blood count, lipid profile and their ratios made it possible to identify factors that have linear and non-linear association with obstructive coronary artery disease in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome.
- The developed prognostic model of obstructive coronary artery disease had a high prognostic potential (AUC=0,80).
- The greatest contribution to the prognostic accuracy of verification of obstructive coronary artery disease in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome was associated with HDL-C/LDL-C <0,3.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной заболеваемости и смертности населения в большинстве стран мира. Острый коронарный синдром (ОКС) относится к наиболее распространенным и опасным клиническим вариантам ИБС. Он может быть следствием как обострения хронической ИБС, так и первым признаком поражения коронарного русла [1]. ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) в отличие от ОКС с подъемом ST, встречается значительно чаще (72% vs 28%), а его развитие ассоциируется с более широким спектром патофизиологических механизмов [1, 2]. К последним помимо неполной окклюзии эпикардиальных коронарных артерий (КА) относится их спазм, спонтанная диссекция, миокардиальные мостики, синдром такоцубо, микрососудистый спазм [3, 4]. Результаты инвазивной коронароангиографии (КАГ) указывают на то, что среди больных с ОКСбпST случаи интактных КА или их необструктивное поражение (НПКА) имеют место у 13-58% больных [5-7]. Эти данные послужили основанием для совершенствования технологий претестовой диагностики обструктивного поражения КА (ОПКА), внедрение которых в клиническую практику позволяет ограничить случаи необоснованного применения КАГ, сократить неоправданные риски инвазивной процедуры и нерациональные расходы здравоохранения [8]. Одним из решений этой задачи является оценка предиктивного потенциала доступных в повседневной

клинической практике клинико-лабораторных данных. Ранее была показана прогностическая ценность отдельных показателей клинического анализа крови (КАК) для оценки кардиоваскулярного риска в различных популяциях, в т.ч. среди больных с ОКС [9, 10]. Данный подход базировался на известных представлениях о роли форменных элементов крови в реализации типовых патологических процессов, участвующих в атеросклеротическом ремоделировании КА [11, 12]. Установлена, в частности, взаимосвязь между содержанием в крови лейкоцитов (WBC), шириной распределения эритроцитов (RDW), средним объемом тромбоцитов (MPV) с неблагоприятными исходами ИБС [10, 13]. Показана прогностическая эффективность соотношения уровня нейтрофилов (NEUT) и концентрации холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛВП) для стратификации риска смертности у больных ОКС на 6-мес. горизонте наблюдения [14]. При хронической ИБС отношение моноцитов (MON) к ХС ЛВП являлось независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая острый инфаркт миокарда (ИМ) и нестабильную стенокардию [15]. Иммуно-воспалительный индекс (systemic immune-inflammation index — SII), рассчитанный как произведение концентрации тромбоцитов (PLT) и соотношения NEUT к лимфоцитам (LYM), имел преимущество перед традиционными факторами риска для прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС после чрескожных коронарных вмешательств [12]. Вместе с тем, имеются лишь единичные работы, в которых анализируется прогностический потенциал клинико-лабораторных показателей для оценки вероятности ОПКА у больных с ОКСбпST до проведения инвазивной КАГ [16].

Цель исследования состояла в оценке предиктивного потенциала показателей КАК, липидного спектра и их соотношений для прогнозирования ОПКА у больных с ОКСбпST.

Материал и методы

Исследование проведено по результатам анализа показателей базы данных “Прогностическая оценка обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST”[1], в которой представлены сведения о 600 пациентах (374 мужчины и 226 женщин) в возрасте от 30 до 80 лет с медианой 61 год и 95% доверительным интервалом (ДИ) [60; 62], поступивших в 2017-2021гг в отделение неотложной кардиологии КГБУЗ “Владивостокская клиническая больница № 1” с ОКСбпST без доказанного некроза миокарда по результатам исследования высокочувствительного сердечного тропонина I на анализаторе RADIOMETER AQT90 FLEX (Дания). Оценку риска летального исхода в стационаре выполняли с помощью шкалы GRACE [3]. Низкий риск имел место у 238 (40%) больных, средний — у 332 (55%) и высокий — у 30 (5%). Всем пациентам была выполнена инвазивная КАГ на ангиографической системе TOSHIBA iNFX-8000V (Япония). Среди обследованной когорты было выделено 2 группы лиц. В 1-ю из них вошли 360 (60%) больных, имеющих по результатам КАГ гемодинамически значимое сужение КА (⩾50%), во 2-ю — 240 (40%) пациентов с НПКА (<50%). Клинико-функциональный статус больных до проведения КАГ оценивали по 33 показателям. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Школы медицины Дальневосточного федерального университета. От всех участников было получено письменное информированное согласие.

Забор венозной крови у пациентов осуществлялся при поступлении в стационар с последующим исследованием на биохимическом анализаторе Mindray BS-800M (Китай). Определяли уровни общего ХС, ХС ЛВП, ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и триглицеридов (ТГ). КАК проводили на гематологическом анализаторе Sysmex XN-550 (Япония). Определяли содержание гемоглобина (Hb), эритроцитов (RBC), WBC, NEUT, LYM, MON, PLT, скорость оседания RBC, гематокрит (HCT), тромбокрит, средний объем RBC (MCV), среднее содержание Hb в RBC (MCH), среднюю концентрацию Hb в эритроцитарной массе (MCHC), RDW, MPV, ширину распределения тромбоцитов (PDW). Рассчитывали соотношения NEUT/LYM, PLT/LYM, MON/ХС ЛВП, NEUT/ХС ЛВП, ХС ЛВП/ХС ЛНП, LYM/ХС ЛВП, ТГ/ХС ЛВП. Вычисляли SII по формуле PLT*(NEUT/LYM) [12].

Конечная точка исследования была представлена ОПКА в форме бинарного признака (“отсутствие” или “наличие”). Входные признаки — подгруппа потенциальных предикторов выражалась в форме непрерывных и категориальных переменных. Для обработки и анализа данных использовали методы математической статистики и машинного обучения. Первые из них были представлены тестами Фишера, Манна-Уитни, Хи-квадрат (χ^2) и однофакторной логистической регрессией (ЛР). Вторые — многофакторной ЛР (МЛР). Разработка моделей выполнялась с использованием в их структуре только одной из коррелируемых переменных для исключения проблемы мультиколлинеарности.

[1] Циванюк М. М., Гельцер Б. И., Шахгельдян К. И. ДВФУ. База данных “Прогностическая оценка обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST”. Св-во № 2022620797 РФ, заявка № 2022620608 от 01.04.2022; опубл. 15.04.2022, Бюл. № 4.

Таблица 1

Показатели КАК, липидного спектра и их соотношений у больных с ОКСбпST в группах сравнения (Me, 95% ДИ)

Показатель	1 группа (ОПКА), n=360	2 группа (НПКА), n=240	p-value
Возраст, лет	62 [61; 64]	62 [59; 64]	0,57
Мужчины, абс. (%)	246 (70%)	83 (48%)	<0,0001
Hb, г/л	144 [141; 145]	143 [139; 146]	0,69
WBC, x10^9/л	8,0 [7,7; 8,4]	6,9 [6,6; 7,7]	0,0002
RBC, x10^{12}/л	4,58 [4,52; 4,64]	4,56 [4,49; 4,7]	0,46
PLT, x10^9/л	237 [229; 245]	235 [218; 244]	0,33
СОЭ, мм/ч	10 [9; 11]	9 [7; 10]	0,13
HCT, %	42,0 [41,5; 42,6]	41,4 [40,6; 43,0]	0,5
MCV, фл	90,8 [90,1; 91,8]	90,8 [89,3; 91,8]	0,98
MCH, пг	30,9 [30,6; 31,3]	30,8 [30,5; 31,4]	0,67
MCHC, г/л	343 [340; 344]	342 [339; 345]	0,08
RDW, %	14,4 [14,3; 14,6]	14,3 [14,1; 14,5]	0,06
MPV, фл	8,8 [8,6; 8,9]	8,8 [8,6; 8,9]	0,96
PDW, %	15,7 [15,7; 15,8]	15,7 [15,6; 15,9]	0,09
PCT, %	0,204 [0,196; 0,217]	0,203 [0,179; 0,214]	0,2
LYM, %	24,95 [23,0; 27,3]	28,35 [27,4; 29,9]	0,01
MON, %	8,75 [8,3; 9,5]	8,9 [8,2; 10,0]	0,4
NEUT, %	65,0 [62,1; 68,0]	61,95 [59,6; 64,8]	0,03
LYM, x10^9/л	2,1 [2,0; 2,2]	2,0 [1,8; 2,2]	0,14
MON, x10^9/л	0,74 [0,70; 0,84]	0,60 [0,60; 0,7]	0,001
NEUT, x10^9/л	5,6 [5,3; 6,2]	4,6 [4,1; 5,2]	0,0002
ОХС, ммоль/л	5,6 [5,5; 5,9]	5,3 [5,1; 5,55]	0,01
ТГ, ммоль/л	1,4 [1,35; 1,6]	1,3 [1,15; 1,4]	0,005
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2 [1,2; 1,25]	1,35 [1,3; 1,4]	<0,0001
ХС ЛНП, ммоль/л	3,6 [3,4; 3,8]	3,3 [3,0; 3,4]	0,0003
NEUT/LYM, усл. ед.	2,55 [2,31; 2,95]	2,16 [2,07; 2,41]	0,02
PLT/LYM, усл. ед.	111,9 [102,7; 120,0]	105,2 [97,1; 116,1]	0,66
MON/ХС ЛВП, усл. ед.	0,625 [0,559; 0,698]	0,427 [0,364; 0,510]	0,0002
NEUT/ХС ЛВП, усл. ед.	4,54 [4,32; 5,04]	3,15 [2,68, 3,9]	<0,0001
ХС ЛВП/ХС ЛНП, усл. ед.	0,339 [0,316; 0,363]	0,435 [0,399; 0,498]	<0,0001
LYM/ХС ЛВП, усл. ед.	1,7 [1,61; 1,87]	1,34 [1,2; 1,53]	0,002
ТГ/ХС ЛВП, усл. ед.	1,2 [1,1; 1,35]	0,9 [0,8; 1,1]	0,0005
SII, усл. ед.	624 [551; 686]	496 [433; 572]	0,02

Сокращения: НПКА — необструктивное поражение коронарных артерий, ОПКА — обструктивное поражение коронарных артерий, ОХС — общий холестерин, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, Hb — гемоглобин, HCT — гематокрит, LYM — лимфоциты, MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC — средняя концентрация гемоглобина в эритроцитарной массе, MCV — средний объем эритроцита, MON — моноциты, MPV — средний объем тромбоцита, NEUT — нейтрофилы, PCT — тромбокрит, PDW — ширина распределения тромбоцитов, PLT — тромбоциты, RBC — эритроциты, RDW — ширина распределения эритроцитов, SII — иммуно-воспалительный индекс (systemic immune-inflammation index), WBC — лейкоциты.

Статистическая значимость признаков и проверка гипотез подтверждалась значением p-value <0,05. Качество моделей оценивали по 4 метрикам: площадь под ROC-кривой (AUC), точность (Ac), чувствительность (Se) и специфичность (Sp).

Дизайн исследования включал 4 этапа. На первом из них для выделения потенциальных предикторов, линейно связанных с ОПКА, в группах сравнения был проведен статистический анализ 33 факторов. Для непрерывных переменных использовали тест Манна-Уитни, а для категориальных — χ^2. Отношение шансов (ОШ) и их 95% ДИ рассчитывали точным тестом Фишера. На втором этапе на основе ЛР выделяли пороговые значения факторов, обладающие наибольшим предиктивным потенциалом. Определение прогностически значимых диапазонов осуществляли с шагом тестирования 0,05-0,1 усл. ед. для различных показателей. Критериям отбора соответствовали границы значений факторов, p-value которых имели минимальную величину. На четвертом этапе с использованием МЛР на обучающей выборке (9/10 пациентов) были разработаны прогностические модели ОПКА с последующей кросс-валидацией методом K-Fold на тестовой выборке, которая выпол-

Таблица 2

Диапазон пороговых значений потенциальных предикторов ОПКА на основе однофакторных моделей ЛР

Пороговые значения	1 группа (ОПКА), n=360	2 группа (НПКА), n=240	ОШ, 95% ДИ	P-value
Возраст, лет Мужчины >55 Женщины >65	245 (68%)	134 (56%)	1,7 [1,1; 2,5]	0,01
HCT >49%	43 (12%)	5 (2%)	3,6 [0,8; 16]	0,048
WBC >10 x10^9/л	83 (23%)	29 (12%)	2,2 [1,3; 3,7]	0,004
LYM <19%	101 (28%)	29 (12%)	2,8 [1,3; 5,6]	0,009
MON >0,63 x10^9/л	241 (67%)	94 (39%)	3,2 [1,8; 5,5]	<0,0001
NEUT >6,3 x10^9/л	144 (40%)	53 (22%)	2,3 [1,2; 4,2]	0,009
ОХС ⩾5,9 ммоль/л	155 (43%)	70 (29%)	2,0 [1,3; 3,0]	0,001
ТГ ⩾1,6 ммоль/л	166 (46%)	77 (32%)	1,75 [1,2; 2,6]	0,006
ХС ЛВП ⩽1,1 ммоль/л	137 (38%)	48 (20%)	2,4 [1,5; 3,9]	0,0002
ХС ЛНП >3,5 ммоль/л	191 (53%)	84 (35%)	2,1 [1,4; 3,1]	0,0004
NEUT/LYM >3 усл. ед.	144 (40%)	60 (25%)	2,0 [1,1; 3,6]	0,025
MON/ХС ЛВП >0,8 усл. ед.	104 (29%)	24 (10%)	3,6 [1,6; 8,0]	0,001
NEUT/ХС ЛВП >5,7 усл. ед.	115 (32%)	26 (11%)	3,7 [1,7; 8,0]	0,0007
ХС ЛВП/ХС ЛНП <0,3 усл. ед.	173 (48%)	65 (27%)	2,5 [1,7; 3,8]	<0,0001
LYM/ХС ЛВП >1,7 усл. ед.	176 (49%)	70 (29%)	2,4 [1,4; 4,3]	0,002
ТГ/ХС ЛВП ⩾1,5 усл. ед.	140 (39%)	65 (27%)	1,75 [1,15; 2,7]	0,009
SII >1000 усл. ед.	76 (21%)	22 (9%)	2,8 [1,2; 6,7]	0,02

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, НПКА — необструктивное поражение коронарных артерий, ОПКА — обструктивное поражение коронарных артерий, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, AUC — площадь под ROC кривой, HCT — гематокрит, LYM — лимфоциты, MON — моноциты, NEUT — нейтрофилы, SII — иммунно-воспалительный индекс (systemic immune-inflammation index), WBC — лейкоциты.

нялась 10 раз на непересекающихся выборках по 60 человек (1/10) в каждой. Анализ данных и разработку моделей выполняли на языках R в среде R-studio и Python. Работа выполнена при частичной поддержке грантов РФФИ в рамках научных проектов № 19-29-01077 и № 20-37-90081.

Результаты

Межгрупповой анализ 33 факторов, характеризующих клинико-функциональный статус больных, демонстрировал достоверность различий по 17 из них (табл. 1). При этом максимальный уровень статистической значимости фиксировался у показателей гендерной принадлежности (мужской пол), ХС ЛВП, а также соотношений NEUT/ХС ЛВП и ХС ЛВП/ХС ЛНП (p<0,0001). Высокой степенью достоверности отличались показатели WBC и NEUT (p=0,0002), ХС ЛНП (p=0,0003), соотношение MON/ХС ЛВП (p=0,0002). Менее заметные, но статически значимые межгрупповые различия ассоциировались с процентным содержанием в крови LYM (p=0,01) и NEUT (p=0,03), отношением NEUT/LYM (p=0,02) и SII (p=0,02). По данным предварительного анализа возраст обследованных, Hb, RBC, PLT, скорость оседания эритроцитов, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW, MPV, PDW, тромбокрит, MON%, LYM, PLT/LYM не имели линейных взаимосвязей с ОПКА.

На втором этапе исследования с помощью однофакторной ЛР среди ранее отобранных 17 показателей выделяли пороговые значения, отклонение от которых приводило к повышению их предиктивного потенциала (табл. 2). Результаты анализа позволили выделить возрастные диапазоны у мужчин (>55 лет) и у женщин (>65 лет), принадлежность к которым повышала вероятность ОПКА (ОШ =1,7, p=0,01). Прогностически значимые критериальные границы были установлены также для отдельных показателей КАК. Так, у больных с WBC >10 x10^9/л вероятность обнаружения стенозирующего поражения КА возрастала более чем в 2 раза (ОШ =2,2, p=0,004), а содержание MON >0,63 x10^9/л повышало риск ОПКА в 3,2 раза (p<0,0001). При увеличении уровня NEUT >6,3 x10^9/л вероятность ОПКА возрастала в 2,3 раза (p=0,009), а при снижении LYM <19% — в 2,8 раза (p=0,009). Сопоставимый риск ОПКА ассоциировался с нарушениями липидного обмена, проявляющимися снижением уровня ХС ЛВП ⩽1,1 ммоль/л (ОШ =2,4, p=0,0002), увеличением концентрации ХС ЛНП >3,5 ммоль/л (ОШ =2,1, p=0,0004), общий ХС ⩾5,9 ммоль/л (ОШ =2,0, p=0,001), ТГ ⩾1,6 ммоль/л (ОШ =1,75, p=0,006). Аналогичные значения ОШ были связаны с соотношениями ТГ/ХС ЛВП ⩾1,5 усл. ед. (ОШ =1,75, p=0,009), ХС ЛВП/ХС ЛНП <0,3 усл. ед. (ОШ =2,5, p<0,0001). Риск

Таблица 3

Оценка точности прогностических моделей для верификации ОПКА

№	Предикторы	МЛР			
		Ac	Se	AUC	Sp
1	Возраст* + ХС ЛВП/ХС ЛНП* + SII*	0,65	0,58	0,70	0,66
2	Возраст* + ХС ЛВП/ХС ЛНП* + SII* + WBC*	0,66	0,59	0,72	0,68
3	Возраст* + ХС ЛВП/ХС ЛНП* + SII* + ТГ/ХС ЛВП*	0,68	0,62	0,75	0,65
4	Возраст* + ХС ЛВП/ХС ЛНП* + SII* + NEUT/LYM*	0,67	0,69	0,76	0,66
5	Возраст* + ХС ЛВП/ХС ЛНП* + SII* + NEUT/LYM* + ХС ЛВП	0,71	0,72	0,75	0,74
6	Возраст* + ХС ЛВП/ХС ЛНП* + SII* + NEUT/LYM* + HCT*	0,72	0,71	0,75	0,79
7	Возраст* + ХС ЛВП/ХС ЛНП* + SII* + NEUT/LYM* + HCT* + LYM* + NEUT*	0,73	0,72	0,78	0,80
8	Возраст* + ХС ЛВП/ХС ЛНП* + SII* + NEUT/LYM* + HCT* + LYM* + MON/ХС ЛВП*	0,74	0,75	0,78	0,75
9	Возраст* + ХС ЛВП/ХС ЛНП* + SII* + NEUT/LYM* + HCT* + LYM* + MON/ХС ЛВП* + NEUT/ХС ЛВП*	0,76	0,78	0,80	0,79

Примечание: * — обозначены значения показателей в категориальной форме.

Сокращения: МЛР — многофакторная логистическая регрессия, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, Ac — accuracy (точность), AUC — площадь под ROC кривой, HCT — гематокрит, LYM — лимфоциты, MON — моноциты, NEUT — нейтрофилы, Se — sensitivity (чувствительность), SII — иммуно-воспалительный индекс (systemic immune-inflammation index), Sp — specificity (специфичность), WBC — лейкоциты.

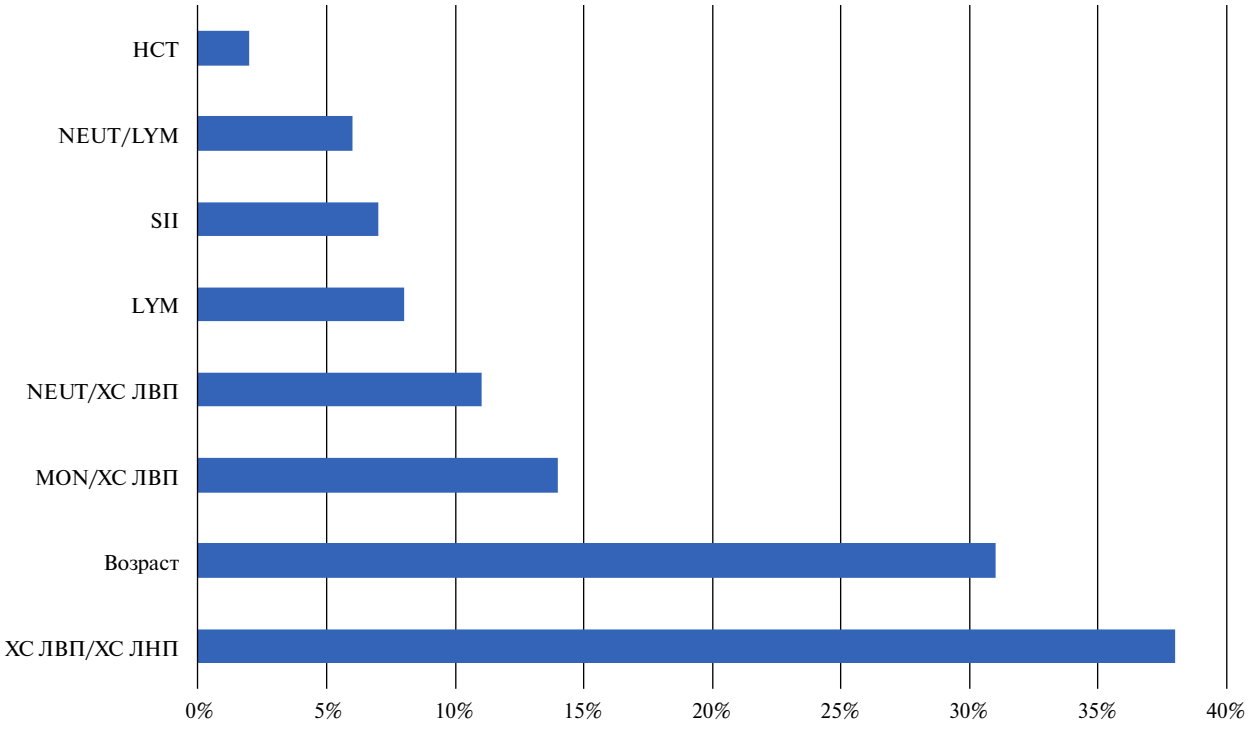


Рис. 1. Относительный вклад отдельных предикторов в реализацию конечной точки, (%).

Сокращения: ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ХС — холестерин, HCT — гематокрит, LYM — лимфоциты, MON — моноциты, NEUT — нейтрофилы, SII — иммуно-воспалительный индекс (systemic immune-inflammation index).

ОПКА существенно возрастал при увеличении MON/ХС ЛВП >0,8 усл. ед. (ОШ =3,6, p=0,001), NEUT/ХС ЛВП >5,7 усл. ед. (ОШ =3,7, p=0,0007), LYM/ХС ЛВП >1,7 усл. ед. (ОШ =2,4, p=0,002) и SII ⩾1000 усл. ед. (ОШ =2,8, p=0,02).

На третьем этапе исследования на основе метода МЛР были разработаны прогностические модели для оценки вероятности ОПКА до выполнения инвазивной КАГ (табл. 3). При построении моделей применяли алгоритм отбора лучших подмножеств (Best Subset Selection), который позволил выделить комбинацию потенциальных предикторов ОПКА с наилучшим прогностическим потенциалом. Она включала 3 показателя в категориальной форме (возраст >55 лет для мужчин и >65 лет — для женщин, ХС ЛВП/ХС ЛНП <0,3 усл. ед. и SII ⩾1000 усл. ед.), которые использовались в качестве базовых предикторов во всех разработанных моделях. Пошаговое включение

в их структуру других факторов приводило к увеличению или снижению только отдельных метрик качества. Их максимальный подъем фиксировался в модели (9) при комбинации 8 категориальных признаков, где помимо базовых предикторов использовались показатели LYM <19%, HCT >49%, MON/ХС ЛВП >0,8 усл. ед., NEUT/ХС ЛВП >5,7 усл. ед. и NEUT/LYM >3 усл. ед. Эта модель имела наилучшее соотношение критериев качества: AUC — 0,80, Ac — 0,76, Se — 0,78 и Sp — 0,79. Прогностические алгоритмы, включающие комбинации других предикторов, обладали меньшей прогностической ценностью.

Относительный вклад различных предикторов в реализацию конечной точки исследования определяли путем последовательного исключения отдельных факторов из структуры лучшей модели и ее повторного построения на оставшихся. При этом выраженность снижения критерия AUC указывала на прогностическую ценность удаленного предиктора (рис. 1). Так, при исключении из структуры модели показателя ХС ЛВП/ХС ЛНП ее точность по метрике AUC снижалась на 38%. Удаление фактора возраста ограничивало точность модели на 31%, MON/ХС ЛВП — на 14%, NEUT/ХС ЛВП — на 11%, LYM — на 8%, а последовательное исключение признаков SII, NEUT/LYM и HCT сокращало уровень AUC на 7%, 6% и 2%, соответственно. Таким образом, наибольший вклад в прогностическую точность верификации ОПКА ассоциировался с показателем ХС ЛВП/ХС ЛНП <0,3 усл. ед.

Обсуждение

Показатели КАК и липидного спектра относятся к наиболее доступным индикаторам функционально-метаболического статуса больных ИБС, которые могут быть получены в условиях типовой клинико-диагностической лаборатории. Оценка их предиктивной ценности все чаще используется для прогностических исследований в клинической медицине. В настоящей работе на основе комплексного анализа данных КАК, липидного спектра и их индексированных значений осуществлен отбор потенциальных предикторов для прогнозирования ОПКА у больных с ОКСбпST до проведения инвазивной КАГ. В результате анализа было установлено, что среди показателей КАК наибольшей предиктивной ценностью обладали 3 фактора в изолированной форме (MON, LYM, HCT) и соотношение NEUT/LYM. Комбинированные индексы с аналогичным предиктивным потенциалом были представлены соотношением липидных показателей (ХС ЛВП/ХС ЛНП) и их сочетанием с индикаторами КАК (NEUT/ХС ЛВП, MON/ХС ЛВП, LYM/ХС ЛВП) (табл. 2).

Известно, что развитие ИБС обусловлено атеросклеротическим ремоделированием КА, патофизиологическими детерминантами которого являются атерогенные нарушения липидного обмена, хроническое системное воспаление, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, деградация внеклеточного матрикса, избыточный протеолиз и др. [10, 12, 14]. Повышение уровня WBC и дисбаланс в соотношении NEUT и LYM являются ключевыми индикаторами интенсивности воспалительного ответа при различных патологических состояниях, в т.ч. ОКС [12, 17]. Соотношение NEUT/LYM относится к наиболее известным индикаторам эндогенной интоксикации различного генеза и прогностическим маркером неблагоприятных событий при сердечно-сосудистых заболеваниях [17]. В недавно опубликованной работе показатели NEUT >4,3 x10^9/л (ОШ =13,44, p=0,037) и NEUT/LYM >3,5 усл. ед. (ОШ =2,21, p<0,001) были определены как предикторы смертности у больных ИБС после коронарного шунтирования [18]. В другом исследовании снижение уровня LYM до критериального значения <1,06 x10^9/л являлось предиктором летального исхода от любых причин у больных, находящихся в отделении интенсивной терапии (p<0,001) [19]. Одна из гипотез, объясняющих повышение индекса NEUT/LYM у больных с патологией кровообращения, связана с транслокацией LYM из периферической крови в миокард с последующей инфильтрацией очагов некроза и воспаления, что было доказано на когортах больных с обширным ИМ и острой сердечной недостаточностью [10]. Прогностическое значение дисбаланса NEUT и LYM было установлено в отношении постперфузионных осложнений, в т.ч. для оценки риска острых повреждений легких у больных ИБС в послеоперационном периоде коронарного шунтирования с искусственным кровообращением [20]. В нашей работе уровни LYM <19%, NEUT >6,3 x10^9/л и NEUT/LYM >3 усл. ед. были предикторами ОПКА в моделях (4-8) и вошли в структуру прогностической модели (9) с лучшими метриками качества (табл. 3).

В последние годы опубликованы работы, в которых представлены данные о взаимосвязи функциональной активности PLT с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами у больных ОКС [21]. При этом тромбоцитарно-лимфоцитарные взаимодействия относят к патофизиологическим детерминантам тромбообразования, воспаления и атерогенеза [17]. Увеличение PLT/LYM >150 усл. ед. ассоциируется с неблагоприятным прогнозом у больных с патологией кровообращения [10]. Показано, в частности, прогностическое значение этого индекса при оценке риска смертности после перенесенного ИМ и у больных с окклюзирующими заболеваниями периферических артерий. В нашем исследовании показатели PLT и PLT/LYM на I этапе отбора предикторов были статистически незначи-

мыми (табл. 1). Однако PLT проявил свою прогностическую ценность при комбинации с NEUT и LYM в индексе SII (табл. 3). Показатель SII >953 усл. ед. (ОШ =3,26, p<0,001) был определен как предиктор неблагоприятных событий, включая ИМ и смерть на 5-летнем горизонте наблюдения у больных ИБС после коронарного шунтирования на работающем сердце [18]. В другом схожем по дизайну исследовании SII >694 усл. ед. обладал предиктивной ценностью для оценки вероятности фатальных осложнений после чрескожных коронарных вмешательств [12]. В нашей работе предиктивный потенциал SII в отношении ОПКА реализовался при его уровне >1000 усл. ед. в модели (9).

Увеличение вязкости цельной крови способствует снижению эндотелиальной скорости сдвига и повышению жесткости артерий, что, в свою очередь, ускоряет процессы их атеросклеротического ремоделирования [22]. Одним из предикторов избыточной вязкости крови является показатель НСТ. В работе [22] НСТ >44,3% был предиктором эндотелиальной дисфункции и ОПКА в группах больных с микроваскулярной стенокардией и ИБС с атеросклеротическим поражением эпикардиальных артерий (p<0,001). В нашем исследовании показатель НСТ >49% имел тесную взаимосвязь с ОПКА (ОШ =3,6, p=0,048) и вошел в структуру лучшей прогностической модели (9).

Результаты ряда исследований указывают на то, что комбинированные индексы, включающие показатели КАК и липидного спектра, более точно отражают интенсивность процессов атерогенеза, чем изолированные индикаторы [23]. К наиболее изученным прогностическим маркерам неблагоприятных исходов у больных с ОКС относят соотношения NEUT/ХС ЛВП, LYM/ХС ЛВП, MON/ХС ЛВП, ХС ЛВП/ХС ЛНП и ТГ/ХС ЛВП [14-16, 23]. Так, в работе [14] было показано, что показатель NEUT/ХС ЛВП ⩾10,4 усл. ед. обладал лучшим прогностическим потенциалом по сравнению с другими индексами в предсказании смерти на горизонте 1,4 лет у пациентов с ОКС на фоне окклюзии одной из эпикардиальных КА (AUC=0,83, p<0,001). В другом исследовании NEUT/ХС ЛВП ⩾5,74 усл. ед. (ОШ =3,2; p<0,001) и MON/ХС ЛВП ⩾0,67 усл. ед. (ОШ =2,2; p=0,001) являлись предикторами смерти пациентов старше 65 лет с ИМ на 2-летнем горизонте наблюдения [23]. В нашей работе индексированные соотношения, включающие комбинацию показателей КАК и липидного обмена, были статистически значимыми на всех этапах отбора предикторов, а индексы NEUT/ХС ЛВП >5,7 усл. ед., MON/ХС ЛВП >0,8 усл. ед. вошли в модель (9) с лучшими метриками качества. При этом показатель ХС ЛВП/ХС ЛНП <0,3 усл. ед. являлся базовым предиктором этой модели, что иллюстрировалось его максимальным вкладом (38%) в реализацию конечной точки. Этот факт подтверждает ведущую роль индикаторов атерогенной дислипидемии в прогнозировании ОПКА у больных с ОКСбпST.

Ограничения исследования связаны с необходимостью валидации моделей ОПКА на независимых выборках.

Заключение

В настоящее время не существует общепринятых моделей, предсказывающих ОПКА у больных с ОКСбпST. Используемые для данной категории больных шкалы стратифицируют риск смерти и ИМ на различных горизонтах наблюдения (GRACE, TIMI, PURSUIT, HEART и др.). В рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома (2019) для определения претестовой вероятности ОПКА предлагается использовать шкалу Consortium CAD [24]. В нашем исследовании предпринята попытка прогнозирования выраженности атеросклеротического ремоделирования КА у больных с ОКСбпST до проведения инвазивной КАГ. Разработанный прогностический алгоритм ОПКА включал 8 предикторов: возраст больных, соотношения ХС ЛВП/ХС ЛНП, MON/ХС ЛВП, NEUT/ХС ЛВП и NEUT/LYM, а также иммуно-воспалительный индекс, содержание в крови лимфоцитов <19% и гематокрит >49%. Наибольший вклад в реализацию конечной точки исследования ассоциировался с 3 факторами: ХС ЛВП/ХС ЛНП, возраст больных и MON/ХС ЛВП. Влияние на риск ОПКА других факторов было менее заметным.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при частичной поддержке грантов РФФИ в рамках научных проектов № 20-37-90081, № 19-29-01077.

Литература/References

1. Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateischikov DA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(4):4449. (In Russ.) Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затейщиков Д. А. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4449. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449.
2. Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/1560-4071-2020-4103.
3. Collet J, Thiele H, Barbato E, et al. ESC Scientific Document Group, 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2021;42(14):1289-367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575.
4. Geltser BI, Tsivanyuk MM, Kotelnikov VN, Karpov RS. Vasospastic angina: pathophysiology and clinical significance. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(1):99-105.

(In Russ.) Гельцер Б. И., Циванюк М. М., Котельников В. Н., Карпов Р. С. Вазоспастическая стенокардия: патофизиологические детерминанты и клиническое значение. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(1):99-105. doi:10.15829/1728-8800-2020-1-2391.

5. Sucato V, Testa G, Puglisi S, et al. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): Intracoronary imaging-based diagnosis and management. J Cardiol. 2021;77(5):444-51. doi:10.1016/j.jjcc.2021.01.001.
6. Sumin AN. The assessment of pretest probability in obstructive coronary lesion diagnostics: unresolved issues. Russian Journal of Cardiology. 2017;(11):68-76. (In Russ.) Сумин А. Н. Оценка предтестовой вероятности в диагностики обструктивных поражений коронарных артерий: нерешенные вопросы. Российский кардиологический журнал. 2017;(11):68-76. doi:10.15829/1560-4071-2017-11-68-76.
7. Wang ZJ, Zhang LL, Elmariah S, et al. Prevalence and Prognosis of Nonobstructive Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Coronary Angiography or Coronary Computed Tomography Angiography: A Meta-Analysis. Mayo Clin Proc. 2017;92(3):329-46. doi:10.1016/j.mayocp.2016.11.016.
8. Geltser BI, Tsivanyuk MM, Shakhgeldyan KI, et al. Machine learning for assessing the pretest probability of obstructive and non-obstructive coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(5):3802. (In Russ.) Гельцер Б. И., Циванюк М. М., Шахгельдян К. И. и др. Методы машинного обучения в оценке предтестовой вероятности обструктивных и необструктивных поражений коронарного русла. Российский кардиологический журнал. 2020;25(5):3802. doi:10.15829/1560-4071-2020-3802.
9. Qiu Z, Jiang Y, Jiang X, et al. Relationship between platelet to lymphocyte ratio and stable coronary artery disease: meta-analysis of observational studies. Angiology. 2020;000331972094381. doi:10.1177/0003319720943810.
10. Chaulin AM, Grigorieva YuV, Pavlova TV, et al. Diagnostic significance of complete blood count in cardiovascular patients. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(12):3923. (In Russ.) Чаулин А. М., Григорьева Ю. В., Павлова Т. В. и др. Диагностическая ценность клинического анализа крови при сердечно-сосудистых заболеваниях. Российский кардиологический журнал. 2020;25(12):3923. doi:10.15829/1560-4071-2020-3923.
11. Mamedova VG. Some features of peripheral blood composition in patients with coronary artery disease and arterial hypertension. Avicenna Bulletin. 2020;22(3):383-9. (In Russ.) Мамедова В. Г. Некоторые особенности состава периферической крови у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. Вестник Авиценны. 2020;22(3):383-9. doi:10.25005/2074-0581-2020-22-3-383-389.
12. Yang Y-L, Wu C-H, Hsu P-F, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. European journal of clinical investigation. 2020; e13230. doi:10.1111/eci.13230.
13. Haybar H, Pezeshki SMS, Saki N. Evaluation of complete blood count parameters in cardiovascular diseases: An early indicator of prognosis? Exp Mol Pathol. 2019;110:104267. doi:10.1016/j.yexmp.2019.104267.
14. Ozgeyik M, Ozgeyik MO. Long-term Prognosis after Treatment of Total Occluded Coronary Artery is well Predicted by Neutrophil to High-Density Lipoprotein Ratio: a Comparison Study. Kardiologiia. 2021;61(7):60-7. doi:10.18087/cardio.2021.7.n1637.
15. Zhang Y, Li S, Guo YL, et al. Is monocyte to HDL ratio superior to monocyte count in predicting the cardiovascular outcomes: evidence from a large cohort of Chinese patients undergoing coronary angiography. Ann Med. 2016;48(5):305-12. doi:10.3109/07853890.2016.1168935.
16. Geltser BI, Tsivanyuk MM, Shakhgeldyan KI, et al. Cardiometabolic risk factors in predicting obstructive coronary artery disease in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(11):4494. (In Russ.) Гельцер Б. И., Циванюк М. М., Шахгельдян К. И. и др. Факторы кардиометаболического риска в прогнозировании обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Российский кардиологический журнал. 2021;26(11):4494. doi:10.15829/1560-4071-2021-4494.
17. Sokolov DD, Kagramanyan MA, Kozlov IA. Calculated Hematological Indices as Predictors of Cardiovascular Complications in Noncardiac Surgery (Pilot Study). Messenger of Anesthesiology and Resuscitation. 2022;19(2):14-22. (In Russ.) Соколов Д. А., Каграманян М. А., Козлов И. А. Расчетные гематологические индексы как предикторы сердечно-сосудистых осложнений в некардиальной хирургии (пилотное исследование). Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2022;19(2):14-22. doi:10.21292/2078-5658-2022-19-2-14-22.
18. Urbanowicz T, Michalak M, Olasińska-Wiśniewska A, et al. Neutrophil Counts, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, and Systemic Inflammatory Response Index (SIRI) Predict Mortality after Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery. Cells. 2022;11(7):1124. doi:10.3390/cells11071124.
19. Wu X, Luo Q, Su Z, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of mortality in intensive care unit patients: a retrospective analysis of the Medical Information Mart for Intensive Care III Database. BMJ Open. 2021;11(11):e053548. doi:10.1136/bmjopen-2021-053548.
20. Sergeev EA, Geltser BI, Said Shokh SMKh, et al. Assessment of indicators of pulmonary volemia and systemic inflammatory response in patients with comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease after coronary artery bypass grafting. Bulletin Physiology and Pathology of Respiration. 2021;(80):8-17 (In Russ.) Сергеев Е. А., Гельцер Б. И., Саид Шох С. М. Х. и др. Оценка индикаторов легочной волемии и системной воспалительной реакции у пациентов с коморбидностью хронической обструктивной болезни лёгких и ишемической болезни сердца после коронарного шунтирования. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021;(80):8-17. doi:10.36604/1998-5029-2021-80-8-17.
21. Lomakin NV, Buryachkovskaya LI, Sumarokov AB, et al. Relation of Functional Activity of Platelets to Prognosis of Unfavorable Cardiovascular Events in Patients with Acute Coronary Syndrome. Results of a Registry Study. Kardiologiia. 2019;59(10):5-13. (In Russ.) Ломакин Н. В., Бурячковская Л. И., Сумароков А. Б. и др. Взаимосвязь функциональной Активности тромбоцитов с прогнозом неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных острым коронарным синдромом. Результаты регистрового исследования. Кардиология. 2019;59(10):5-13. doi:10.18087/cardio.2019.10.n678.
22. Cekirdekci EI, Bugan B. Whole blood viscosity in microvascular angina and coronary artery disease: Significance and utility. Revista Portuguesa de Cardiol. 2020;39(1):17-23. doi:10.1016/j.repc.2019.04.008.
23. Huang JB, Chen YS, Ji HY, et al. Neutrophil to high-density lipoprotein ratio has a superior prognostic value in elderly patients with acute myocardial infarction: a comparison study. Lipids health dis. 2020;19(1):59. doi:10.1186/s12944-020-01238-2.
24. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines on the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2019;1-71. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.

Российский кардиологический журнал 2022;27(8):5019
doi:10.15829/1560-4071-2022-5019
https://russjcardiol.elpub.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Клинические аспекты оценки высокочувствительного тропонина Т после операции аортокоронарного шунтирования

Семенюта В. В., Мыссыев М., Сотников А. В., Яковлев Д. А., Эльмаджи Р. В., Битиева А. М., Доленко О. В.

Для диагностики инфаркта миокарда во время кардиохирургических операций предложены различные пороги для высокочувствительных тропонинов (Тн). Однако, как показывают исследования, реальные пороги могут быть значительно выше. Остаются неизученными факторы, связанные с нарастанием Тн после аортокоронарного шунтирования (АКШ) и взаимосвязь данного маркера с результатами эхокардиографии.

Цель. Определить клиническую значимость высокочувствительного ТнТ после операции АКШ.

Материал и методы. Исследование выполнено с участием 50 пациентов после операции АКШ. До и после операции выполнялся анализ крови на высокочувствительный ТнТ (анализатор Cobas E411) и эхокардиография с определением конечно-систолического, конечно-диастолического объема левого желудочка и фракции выброса.

Результаты. Перед операцией у 21 (42%) пациента показатель маркера был выше верхней границы нормы (ВГН), максимум в 5,9 раз. После операции у 23 (46%) пациентов наблюдалось более чем 10-кратное, у 2 (4%) пациентов — более чем 35-кратное превышение относительно ВГН. При использовании искусственного кровообращения и кардиоплегии у всех пациентов показатели ТнТ в 10 и более раз превышали ВГН, что статистически значимо больше (p=0,003 и p=0,018, соответственно), чем у пациентов после операции на работающем сердце. Выявлена средняя положительная корреляция между количеством шунтов и концентрацией ТнТ после операции (r=0,40; p=0,004). В то же время, связь с продолжительностью операции несущественна (r=0,19; p=0,191). После операции наблюдалось умеренное снижение конечно-диастолического объема в среднем на 7,4 мл (p<0,001), снижение конечно-систолического объема на 3,5 мл (p=0,007) и повышение фракции выброса на 2,2% (p=0,020). Динамика данных показателей никак не коррелирует с показателем ТнТ после операции (|r|<0,2; p>0,05).

Заключение. Высокочувствительный ТнТ может изменяться в зависимости от тактики операции, вследствие чего отражает ишемическое повреждение миокарда, непосредственно связанное с хирургическими манипуляциями. Данное повышение маркера не является клинически значимым. Оценка высокочувствительного ТнТ без учета других методов исследования не может быть использована для дифференцированного подхода в определении периоперационного инфаркта миокарда и использоваться для принятия клинических решений у пациентов после АКШ.

Ключевые слова: повреждение миокарда, аортокоронарное шунтирование, высокочувствительные тропонины.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Семенюта В. В.* — врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-9402-3179, Мыссыев М. — врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: нет, Сотников А. В. — к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0003-1831-7025, Яковлев Д. А. — врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: нет, Эльмаджи Р. В. — врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: нет, Битиева А. М. — врач-кардиолог, ORCID: нет, Доленко О. В. — врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: нет.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
semenyuta0@gmail.com

АКШ — аортокоронарное шунтирование, ВГН — верхняя граница нормы, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, Тн — тропонин, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 16.04.2022
Рецензия получена 17.05.2022
Принята к публикации 23.05.2022

CC BY 4.0

Для цитирования: Семенюта В. В., Мыссыев М., Сотников А. В., Яковлев Д. А., Эльмаджи Р. В., Битиева А. М., Доленко О. В. Клинические аспекты оценки высокочувствительного тропонина Т после операции аортокоронарного шунтирования. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(8):5019. doi:10.15829/1560-4071-2022-5019. EDN BAEKGL

Clinical aspects of the assessment of high-sensitivity troponin T after coronary artery bypass surgery

Semenyuta V. V., Myssiev M., Sotnikov A. V., Yakovlev D. A., Elmadzhi R. V., Bitieva A. M., Dolenko O. V.

For the diagnosis of myocardial infarction during cardiac surgery, various thresholds for high-sensitivity troponins have been proposed. However, studies show that the actual thresholds can be much higher. The factors associated with increased troponins after coronary artery bypass grafting (CABG) and the relationship of this marker with echocardiographic data remain unexplored.

Aim. To determine the clinical value of high-sensitivity troponin T after CABG.

Material and methods. The study included 50 patients after CABG. Before and after the operation, a blood test for high-sensitivity troponin T (Cobas E411 analyzer) and echocardiography were performed to determine the left ventricular end-systolic (ESV), end-diastolic volume (EDV) and ejection fraction.

Results. Before surgery, in 21 (42%) patients, the marker was higher than the upper normal limit (UNL), by a maximum of 5,9 times. After surgery, 23 (46%) and 2 (4%) patients had more than 10-fold and 35-fold excess of UNL, respectively. When using cardiopulmonary bypass and cardioplegia in all patients, troponin T values were 10 or more times higher than ULN, which is significantly higher (p=0,003 and p=0,018, respectively) than in patients after off-pump surgery. An average positive correlation was found between the number of grafts and troponin T concentration after surgery (r=0,40; p=0,004). At the same time, the relationship with the operation duration was not significant (r=0,19; p=0,191). After the operation, there was a moderate decrease in EDV by an average of 7,4 ml (p<0,001), a decrease in ESV by 3,5 ml (p=0,007) and an increase in ejection fraction by 2,2% (p=0,020). The dynamics of these indicators does not correlate with the troponin T after surgery (|r|<0,2; p>0,05).

Conclusion. High-sensitivity troponin T may vary depending on surgery tactics, as a result of which it reflects myocardial ischemic injury directly related to surgical procedures. This elevation is not clinically significant. Evaluation of high-sensitivity troponin T, without taking into account other research methods, cannot be used for a differentiated approach in determining perioperative myocardial infarction and used to make clinical decisions in patients after CABG.

Keywords: myocardial injury, coronary artery bypass grafting, high-sensitivity troponins.

Relationships and Activities: none.

I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia.

Semenyuta V. V.* ORCID: 0000-0002-9402-3179, Myssiev M. ORCID: none, Sotnikov A. V. ORCID: 0000-0003-1831-7025, Yakovlev D. A. ORCID: none, Elmadzhi R. V. ORCID: none, Bitieva A. M. ORCID: none, Dolenko O. V. ORCID: none.

*Corresponding author: semenyuta0@gmail.com

Received: 16.04.2022 **Revision Received:** 17.05.2022 **Accepted:** 23.05.2022

For citation: Semenyuta V. V., Myssiev M., Sotnikov A. V., Yakovlev D. A., Elmadzhi R. V., Bitieva A. M., Dolenko O. V. Clinical aspects of the assessment of high-sensitivity troponin T after coronary artery bypass surgery. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(8):5019. doi:10.15829/1560-4071-2022-5019. EDN BAEKGL

Ключевые моменты

Что уже известно о предмете исследования?

- Повышение пороговых значений для тропонина I после кардиохирургических операций наблюдается у большинства пациентов.
- Разные тропонины могут иметь разную клиническую информативность.

Что нового?

- Повышение пороговых значений тропонина T после аортокоронарного шунтирования отличается от наблюдений относительно тропонина I.
- Высокочувствительный тропонин T может отражать ишемическое повреждение миокарда, непосредственно связанное с хирургическими манипуляциями, что не является клинически значимым.

Возможный вклад в клиническую практику

- Оценка тропонина T без учета других методов исследования не может быть использована для принятия клинических решений у пациентов после аортокоронарного шунтирования.

Key messages

What is already known about the subject?

- An increase in threshold values for troponin I after cardiac surgery is observed in most patients.
- Different troponins may have different informational content.

What might this study add?

- Elevation of troponin T thresholds after coronary artery bypass grafting differs from that of troponin I.
- High-sensitivity troponin T may reflect ischemic myocardial injury directly related to surgical procedures, which is not clinically significant.

Contribution to clinical practice

- Evaluation of troponin T without taking into account other research methods cannot be used to make clinical decisions in patients after coronary artery bypass grafting.

Инфаркт миокарда (ИМ) во время кардиохирургических операций является важным фактором риска избыточной летальности [1, 2]. Точная диагностика периоперационного ИМ может позволить своевременно провести необходимые лечебные меры и уменьшить размер зоны инфаркта [3]. Для реализации такого подхода необходимы достоверные и надежные критерии диагностики. В настоящее время достоверные диагностические лабораторные критерии периоперационного повреждения миокарда во время кардиохирургических операций не определены. Рекомендательными документами предложены различные пороги для высокочувствительных тропонинов (Тн) I и T — от >10 до >70 раз выше верхней границы нормы (ВГН) [4, 5]. Исследование VISION [6] показало, что такое повышение ТнI в крови в раннем послеоперационном периоде — частое и практически неизбежное явление. Прогностически значимые пороги для ТнI, связанные с избыточным риском, варьируются от 42 до 499 кратного увеличения относительно ВГН. Однако результаты нельзя экстраполировать на ТнT и другие маркеры повреждения миокарда, из-за их разной клинической значимости [7].

Остается открытым вопрос диагностического применения ТнT для определения ИМ после операции аортокоронарного шунтирования (АКШ). Не определены факторы риска значительного нарастания Тн после кардиохирургических операций. Неизвестна взаимосвязь данного показателя с результатами эхокардиографии (ЭхоКГ), вследствие чего отсутствует возможность дифференцировки повреждения миокарда от хирургической травмы.

Цель исследования: определить клиническую значимость высокочувствительного ТнT после операции АКШ.

Материал и методы

Одноцентровое наблюдательное исследование выполнено с участием 50 пациентов, которым была выполнена операция АКШ. Операция выполнялась на работающем сердце, при необходимости использовалось искусственное кровообращение и холо-

довая кровяная кардиоплегия. Всем пациентам до и после операции проводился анализ крови на высокочувствительный ТнТ с помощью иммунохимического электрохемилюминесцентного анализатора Cobas E411, ВГН для которого равна 14 пг/мл. До операции и на 7 день после операции всем пациентам выполнялась трансторакальная ЭхоКГ с определением конечно-систолического, конечно-диастолического объема левого желудочка (ЛЖ) и фракции выброса.

Статистический анализ выполнен в программе Statistica 12. Количественные переменные представлены в виде среднего арифметического (Mean), стандартного отклонения (SD) и 95% доверительного интервала, либо в виде медианы и межквартильного интервала (Q1-Q3). Номинальные переменные представлены как абсолютные и относительные частоты. Для оценки статистической значимости различий применялись непараметрические методы анализа: U-критерий Манна-Уитни и W-критерий Вилкоксона. Степень разницы представлена в виде r Коэна и разницы средних. Совместное распределение представлено в виде коэффициента корреляции Спирмена. Порог статистической значимости определен для $p<0,05$.

Таблица 1

Результаты определения ТнТ

Показатель	Абсолютные значения Median Q1-Q3	Относительно ВГН Median Q1-Q3
До операции	11,2 8,8-18,1	0,80 0,63-1,29
1-е сут. после операции	139,9 106,9-206,1	9,99 7,64-14,72

Сокращение: ВГН — верхняя граница нормы.

Результаты

Средний возраст пациентов составил 63±9 [60; 65] лет, среди них было 43 мужчины (86%) и 7 женщин (14%). Коронарное шунтирование у 43 пациентов выполнялось на работающем сердце, у 7 пациентов с использованием аппарата искусственного кровообращения, в т.ч. с тепловой кровяной кардиоплегией у 5 пациентов. Среднее время операции составило 3,7±0,8 [3,5; 3,9] ч. В зависимости от атеросклеротического поражения выполнялось шунтирование от 1 (2 пациента) до 4 (16 пациентов) коронарных артерий. Композитный У-образный шунт использовался у 18 пациентов (36%).

Результаты определения ТнТ до и после операции представлены в таблице 1. Перед операцией у 21 (42%) пациента показатель маркера был выше ВГН (максимум в 5,9 раз). После операции у всех пациентов наблюдалось превышение ТнТ относительно ВГН. У 25 (50%) пациентов наблюдалось менее чем 10-кратное, у 23 (46%) пациентов — более чем 10-кратное, и у 2 (4%) пациентов — более чем 35-кратное превышение относительно ВГН.

Оценка ТнТ после операции в зависимости от хирургической тактики представлена в таблице 2 и на рисунке 1. При использовании искусственного кровообращения и кардиоплегии у всех пациентов показатели ТнТ в 10 и более раз превышают ВГН, что статистически значимо больше ($p=0,003$ и $p=0,018$, соответственно), чем у пациентов после операции на работающем сердце. При шунтировании огибающей артерии наблюдается тенденция к более высокому показателю маркера в крови после операции ($p=0,089$). Это может быть связано с использованием искусственного кровообращения (в 31% случаев), а также с необходимостью экспозиции сердца для оптимального доступа к целевой артерии, что мо-

Таблица 2

Зависимость ТнТ после операции от хирургической тактики

Фактор	Наличие фактора		Отсутствие фактора		P-value	r Коэна
	n	Median Q1-Q3	n	Median Q1-Q3		
Шунтирование огибающей артерии	17	14,4 8-21	33	9,2 7,5-12,9	0,089	0,24
Шунтирование ветви тупого края	24	10 7,6-13,7	26	10 7-17,5	0,946	0,01
Шунтирование правой коронарной артерии	13	13 9,2-17,5	37	9,2 7,5-14,3	0,151	0,20
Шунтирование задней межжелудочковой артерии	17	11,7 7,7-18,9	33	9,2 7,6-14,4	0,401	0,12
Шунтирование диагональной артерии	10	13,2 8,4-17,5	40	9,8 7,3-14,3	0,338	0,14
Композитный У-образный шунт	18	13,7 8,4-21	32	9,1 7-12,7	0,054	0,27
Искусственное кровообращение	7	20,7 14,3-31,7	43	9,2 7-13	0,003	0,42
Кардиоплегия	5	20,7 14,7-21	45	9,2 7,5-14,3	0,018	0,33

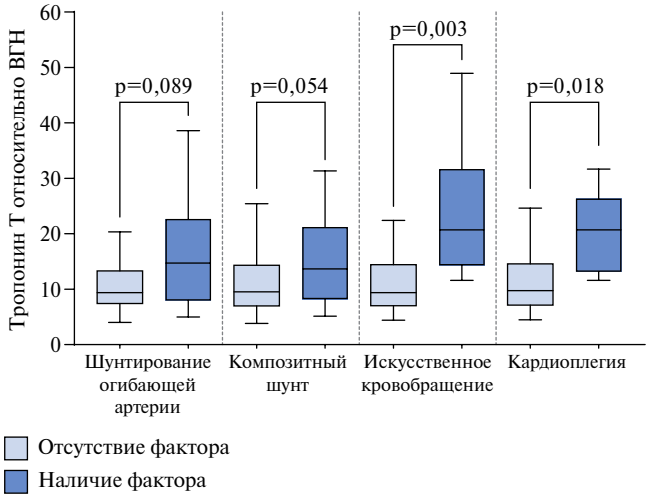


Рис. 1. Зависимость динамики ТнТ от тактики операции.
Сокращение: ВГН — верхняя граница нормы.

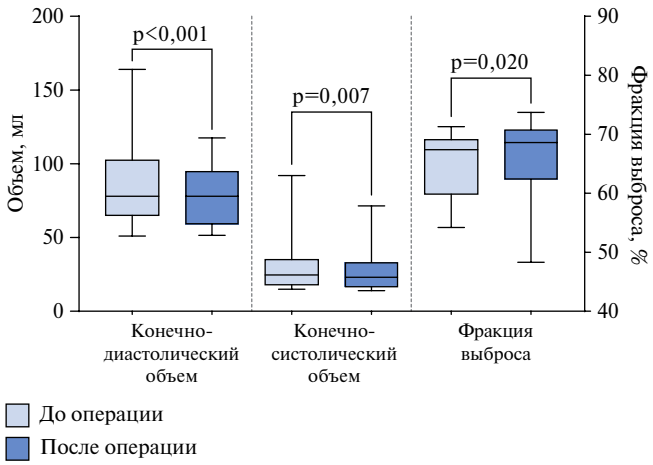


Рис. 2. Динамика ЭхоКГ показателей после операции.

Таблица 3

Динамика показателей ЭхоКГ

Показатель	До операции Mean±SD Median (Q1-Q3)	После операции Mean±SD Median (Q1-Q3)	P-value	Разница средних
Конечно-диастолический объем ЛЖ	88±34 78 (67-102)	80±25 78 (65-95)	<0,001	7,4 [-4,8; 19,6]
Конечно-систолический объем ЛЖ	32±22 25 (18-33)	28±19 23 (18-31)	0,007	3,5 [-4,9; 12]
Фракция выброса ЛЖ	64±8 68 (60-69)	66±9 69 (65-71)	0,020	-2,2 [-5,6; 1,3]

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, SD — standard deviation (стандартное отклонение).

Таблица 4

Корреляционный анализ между показателем ТнТ и динамикой показателей ЭхоКГ

Показатель	Коэффициент корреляции	P-value
Конечно-диастолический объем ЛЖ	0,09	0,578
Конечно-систолический объем ЛЖ	-0,17	0,257
Фракция выброса ЛЖ	0,17	0,248

Сокращение: ЛЖ — левый желудочек.

жет сказываться на системной гемодинамике и перфузии миокарда. Также обнаружена тенденция, что концентрация маркера больше при использовании У-образного композитного шунта (p=0,054), который в половине случаев выполнялся при шунтировании огибающей артерии. Шунтирование других артерий не сказывалось значимо на концентрации ТнТ в крови после операции.

Выявлена средняя положительная корреляция между количеством шунтов и концентрацией ТнТ после операции (r=0,40; p=0,004). В то же время связь с продолжительностью операции несущественна (r=0,19; p=0,191). После операции у пациентов наблюдается умеренная статистически значимая динамика ЭхоКГ показателей функции ЛЖ (табл. 3, рис. 2). Наблюдается снижение конечно-диастолического объема в среднем на 7,4 мл (p<0,001), снижение конечно-систолического объема на 3,5 мл (p=0,007) и повышение фракции выброса на 2,2% (p=0,020). Причем динамика данных показателей никак не коррелирует с показателем ТнТ после операции (табл. 4).

Обсуждение

Ряд исследователей ранее показали, что высокочувствительные ТнI и ТнТ не могут расцениваться как взаимозаменяемые маркеры [8]. Сердечные Тн слабо коррелируют между собой и различным образом связаны с сердечно-сосудистыми рисками. Как отмечается, ТнI в большей степени связан с рисками сердечно-сосудистой смертности [9], в то время как ТнТ связан также и с общей смертностью [10, 11]. В медицинских организациях могут использоваться разные анализаторы, что, в свою очередь, требует дифференцированного подхода к интерпретации результатов анализа [7].

В нашем исследовании пороги ТнТ, рекомендованные в консенсусных заявлениях (>10 и ⩾35 раз выше ВГН) [4, 5], были превышены у 46% и 4% пациентов, соответственно, что значительно отличается от результатов других исследований. В исследовании VISION ТнI был превышен у 97,5% и 89,4% пациентов, соответственно, в течение первого дня после операции. Это в очередной раз показывает разницу в клиническом использовании различных высокочувствительных Тн.

Показатели ТнТ значимо отличались только при проведении сеанса искусственного кровообращения, в т.ч. с кардиоплегией, а также имели более высокие значения с увеличением количества шунтируемых артерий. Показатель отношения ТнТ после операции к ВГН не связан с динамикой основных ЭхоКГ показателей функции ЛЖ, не зависит от выбора артерий для шунтирования и от продолжительности операции.

Следовательно, показатели высокочувствительных Тн и рекомендованные пороговые значения превышения относительно ВГН не могут интерпретироваться равнозначно для ТнI и ТнТ. Оценка маркеров изолированно без учета клинико-инструментальных данных, в особенности, ЭхоКГ, может быть малоинформативной и ненадежной [12]. Как следствие, не следует подходить к дифференцировке хирургической травмы и периоперационного ИМ только на основании высокочувствительных Тн.

Заключение

Высокочувствительный ТнТ может изменяться в зависимости от тактики операции, вследствие чего отражает ишемическое повреждение миокарда, непосредственно связанное с хирургическими манипуляциями. Данное повышение маркера не является клинически значимым. Отношение ТнТ к ВГН не коррелирует с динамикой ЭхоКГ показателей и не может являться предиктором дисфункции ЛЖ в раннем послеоперационном периоде. Следовательно, оценка высокочувствительного ТнТ без учета других методов исследования не может быть использована для дифференцированного подхода в определении периоперационного ИМ и использоваться для принятия клинических решений у пациентов после АКШ.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Domanski MJ. Association of Myocardial Enzyme Elevation and Survival Following Coronary Artery Bypass Graft Surgery. JAMA. 2011;305(6):585. doi:10.1001/jama.2011.99.
2. Lurati Buse GA, Koller MT, Grapow M, et al. The prognostic value of troponin release after adult cardiac surgery — a meta-analysis. Eur J Cardiothorac Surg. 2010;37(2):399-406. doi:10.1016/j.ejcts.2009.05.054.
3. de Lemos JA, Jessen M. High-Sensitivity Troponin after Cardiac Surgery — Is the VISION Any Clearer? N Engl J Med. 2022;386(9):890-1. doi:10.1056/NEJMe2119016.
4. Garcia-Garcia HM, McFadden EP, Farb A, et al. Standardized End Point Definitions for Coronary Intervention Trials. Eur Heart J. 2018;39(23):2192-207. doi:10.1093/eurheartj/ehy223.
5. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Eur Heart J. 2019;40(3):237-69. doi:10.1093/eurheartj/ehy462.
6. Devereaux PJ, Lamy A, Chan MTV, et al. High-Sensitivity Troponin I after Cardiac Surgery and 30-Day Mortality. N Engl J Med. 2022;386(9):827-36. doi:10.1056/NEJMoa2000803.
7. Apple FS, Sandoval Y, Jaffe AS, Ordonez-Llanos J. Cardiac Troponin Assays: Guide to Understanding Analytical Characteristics and Their Impact on Clinical Care. Clin Chem. 2017;63(1):73-81. doi:10.1373/clinchem.2016.255109.
8. Kimenai DM, Henry RM, van der Kallen CJ, et al. Direct comparison of clinical decision limits for cardiac troponin T and I. Heart. 2016;102(8):610-6. doi:10.1136/heartjnl-2015-308917.
9. Shalnova SA, Drapkina OM, Kontsevaya AV, et al. Pilot project to study the association of troponin I with cardiovascular events in the population of Russian region. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):2980. (In Russ.) Шальнова С. А., Драпкина О. М., Концевая А. В. и др. Пилотный проект по изучению ассоциации тропонина I с сердечно-сосудистыми осложнениями в популяции российского региона. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2980. doi:10.15829/1728-8800-2021-2980.
10. Welsh P, Preiss D, Shah ASV, et al. Comparison between High-Sensitivity Cardiac Troponin T and Cardiac Troponin I in a Large General Population Cohort. Clin Chem. 2018;64(11):1607-16. doi:10.1373/clinchem.2018.292086.
11. Welsh P, Preiss D, Hayward C, et al. Cardiac Troponin T and Troponin I in the General Population. Circulation. 2019;139(24):2754-64. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038529.
12. Schneider U, Mukharyamov M, Beyersdorf F, et al. The value of perioperative biomarker release for the assessment of myocardial injury or infarction in cardiac surgery. Eur J Cardio-Thoracic Surg. 2022;61(4):735-41. doi:10.1093/ejcts/ezab493.

Российский кардиологический журнал 2022;27(8):4744
doi:10.15829/1560-4071-2022-4744
https://russjcardiol.elpub.ru

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Роль антагонистов кальциевых каналов дигидропиридиновой группы при операции коронарного шунтирования с использованием лучевой артерии

Затолокин В. В., Вечерский Ю. Ю., Манвелян Д. В., Козлов Б. Н.

Цель. Оценить влияние фармакологического протокола профилактики спазма лучевой артерии, основу которого составляет системное и местное применение антагонистов кальциевых каналов дигидропиридиновой группы, на отдалённые результаты аутоартериального коронарного шунтирования.
Материал и методы. Согласно протоколу за 3 сут. до операции назначается нифедипин в таблетированной форме в дозе 5 мг/сут. Затем после выделения лучевой артерии осуществляется консервация сосуда в растворе нифедипина (адалата) до момента его использования. После снятия зажима с аорты начинается инфузия нифедипина (адалата) внутривенно в дозе 0,63 мг/ч. В послеоперационном периоде продолжается инфузия нифедипина в течение 6 ч. В дальнейшем пациентам рекомендуется прием антагонистов кальциевых каналов дигидропиридиновой группы в дозе 5 мг/сут. после выписки из стационара.
Результаты. Применение фармакологического протокола (n=225) в сроки до 5 лет сопряжено с меньшим количеством больших сердечно-сосудистых событий (летальность, инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения) в сравнении с группой контроля (n=230) (9,3% и 15,7%, p=0,031). Такой результат был достигнут в основном за счет снижения случаев инфаркта миокарда (6,2% и 12,6%, p=0,018). Также применение фармакологического протокола привело к уменьшению повторных реваскуляризаций (4,4% и 16,1%, p=0,0001) по сравнению с контрольной группой.
Заключение. Применение фармакологического протокола профилактики спазма лучевой артерии на основе системного применения блокаторов кальциевых каналов дигидропиридиновой группы улучшает результаты аутоартериального коронарного шунтирования в отдалённом сроке наблюдения за пациентами.

Ключевые слова: аутоартериальная реваскуляризация миокарда, ишемическая болезнь сердца, лучевая артерия.

Отношения и деятельность: нет.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр, отдел сердечно-сосудистой хирургии, Томск, Россия.

Затолокин В. В.* — к.м.н., н.с. отделения сердечнососудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-3952-9983, Вечерский Ю. Ю. — д.м.н., в.н.с. отделения сердечнососудистой хирургии, зав. кардиохирургическим отделением № 1, ORCID: 0000-0002-7175-4526, Манвелян Д. В. — к.м.н., м.н.с. отделения сердечнососудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-2001-8115, Козлов Б. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-0217-7737.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
zatolokin@cardio-tomsk.ru

ИМ — инфаркт миокарда.

Рукопись получена 25.10.2021
Рецензия получена 21.12.2021
Принята к публикации 17.01.2022

CC BY 4.0

Для цитирования: Затолокин В. В., Вечерский Ю. Ю., Манвелян Д. В., Козлов Б. Н. Роль антагонистов кальциевых каналов дигидропиридиновой группы при операции коронарного шунтирования с использованием лучевой артерии. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(8):4744. doi:10.15829/1560-4071-2022-4744. EDN AQKDVO

Role of dihydropyridine calcium channel blockers in coronary bypass surgery using the radial artery graft

Zatolokin V. V., Vechersky Yu. Yu., Manvelyan D. V., Kozlov B. N.

Aim. To assess the effect of a pharmacological protocol for the prevention of radial artery spasm, which is based on the systemic and local use of dihydropyridine calcium channel blockers, on the long-term outcomes of autoarterial coronary artery bypass grafting.
Material and methods. According to the protocol, oral nifedipine at a dose of 5 mg/day is prescribed 3 days before surgery. Then, after the radial artery is isolated, the vessel is preserved in a solution of nifedipine (adalat) until it is used. After releasing the clamp from the aorta, a nifedipine (adalat) is infused intravenously at a dose of 0,63 mg/h. In the postoperative period, the infusion of nifedipine continues for 6 hours. In the future, patients are recommended to take dihydropyridine calcium channel blockers at a dose of 5 mg/day after discharge from the hospital.
Results. The use of the pharmacological protocol (n=225) is associated with a lower number of major cardiovascular events (mortality, myocardial infarction, stroke) compared with the control group (n=230) (9,3% and 15,7%, p=0,031) during the 5-year follow-up. This result was achieved mainly by reducing the incidence of myocardial infarction (6,2% and 12,6%, p=0,018). Also, the use of the pharmacological protocol led to a decrease in repeated revascularizations (4,4% and 16,1%, p=0,0001) compared with the control group.
Conclusion. The use of a pharmacological protocol for the prevention of radial artery spasm based on the systemic use of dihydropyridine calcium channel blockers improves the long-term outcomes of autoarterial coronary artery bypass grafting.

Keywords: autoarterial myocardial revascularization, coronary artery disease, radial artery.

Relationships and Activities: none.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Zatolokin V. V.* ORCID: 0000-0003-3952-9983, Vechersky Yu. Yu. ORCID: 0000-0002-7175-4526, Manvelyan D. V. ORCID: 0000-0002-2001-8115, Kozlov B. N. ORCID: 0000-0002-0217-7737.

*Corresponding author:
zatolokin@cardio-tomsk.ru

Received: 25.10.2021 **Revision Received:** 21.12.2021 **Accepted:** 17.01.2022

For citation: Zatolokin V. V., Vechersky Yu. Yu., Manvelyan D. V., Kozlov B. N. Role of dihydropyridine calcium channel blockers in coronary bypass surgery using the radial artery graft. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(8):4744. doi:10.15829/1560-4071-2022-4744. EDN AQKDVO

Успех хирургического лечения ишемической болезни сердца во многом зависит от продолжительности функционирования коронарных шунтов [1]. Высокая работоспособность внутренних грудных и лучевой артерий по сравнению с венами в отдаленном послеоперационном периоде свидетельствуют в пользу аутоартериальной реваскуляризации миокарда [2]. Сообщения о низкой проходимости лучевой артерии в позиции коронарного шунта, связанные с высокой вероятностью спазма, заставляют многих хирургов с осторожностью относиться к данному сосудистому трансплантату [3]. Существует мнение, что функциональность шунтов из лучевой артерии значительно улучшает фармакологическая профилактика спастических реакций в периоперационном периоде и в первый год после операции, т.к. в это время артерия наиболее уязвима к воздействиям различного рода факторов (отек, перепады давления, влияние инотропных препаратов, температура тела) [4]. В настоящее время не существует рекомендаций по фармакологической протекции шунтов из лучевой артерии от спазма. Поэтому во всем мире бессистемно используются различные лекарственные средства с разными механизмами фармакологического действия [5, 6].

Целью настоящего исследования явилась оценка отдаленных результатов фармакологического протокола профилактики спазма шунтов из лучевой артерии при операции коронарного шунтирования, основанного на применении блокаторов кальциевых каналов дигидропиридиновой группы.

Материал и методы

В клиниках НИИ Кардиологии ТНИМЦ РАН лучевая артерия используется в качестве коронарного шунта с 2001г по настоящее время. В 2008г был внедрен протокол фармакологической профилактики спазма лучевой артерии, который включает в себя системное применение блокаторов кальциевых каналов дигидропиридиновой группы. Это в первую очередь назначение нифедипина в таблетированной форме в дозе 5 мг/сут. за 3 дня до операции. После выделения лучевой артерии кондуит консервируется в растворе адалата до момента его использования в качестве шунта. После снятия зажима с аорты начинается внутривенная инфузия адалата в дозе 0,63 мг/ч под контролем артериального давления. В послеоперационном периоде в палате интенсивной терапии продолжается инфузия адалата в течение 6 ч. В дальнейшем пациентам рекомендуется прием нифедипина по схеме — 5 мг в сутки в таблетках после выписки из стационара в течение 1 года [7]. Ретроспективному анализу подверглись пациенты, прооперированные в период с 2001 по 2008гг (n=230), в лечении которых не применялся описанный протокол профилактики спазма. Данные пациенты были включены в группу сравнения (контрольную группу). Пациенты, прооперированные в период с 2008 по 2016гг с применением предложенного фармакологического протокола (n=225), были включены в основную группу исследования.

Пациенты, включенные в настоящее исследование, перенесли полную аутоартериальную реваскуляризацию миокарда с использованием обеих внутренних грудных и лучевой артерий. Все операции были выполнены через срединную стернотомию в условиях искусственного кровообращения и кардиоплегии раствором “Кустодиол”. Во всех случаях лучевая артерия была использована для реваскуляризации целевого сосуда со степенью стеноза >75%. Ранее были опубликованы наши результаты 30-дневного и 3-летнего наблюдения за пациентами, получившими фармакологический протокол профилактики спазма антагонистами кальциевых каналов дигидропиридиновой группы при использовании лучевой артерии в качестве шунта [7]. Однако наибольший интерес представляет влияние применения предложенного протокола на послеоперационные клинические результаты в более продолжительном периоде наблюдения. В настоящей работе проведена клиническая оценка результатов наблюдения за этими пациентами в сроки до 5 лет.

Первичной композитной конечной точкой настоящего исследования являлись большие неблагоприятные сердечные и цереброваскулярные события (MACCE — major adverse cardiac and cerebrovascular events). Вторичными конечными точками в настоящем исследовании явились летальность, случаи инфаркта миокарда (ИМ), повторные реваскуляризации, случаи нарушения мозгового кровообращения.

Статистическая обработка проводилась с использованием IBM SPSS Statistics. Оценка частоты событий была основана на анализе Каплана-Мейера. Оценивалась разница между группами в частоте ключевых событий, которые происходили в течение 5-летнего периода наблюдения. Все переменные сравнивали с использованием критерия Уилкоксона, используемого для данных с неизвестным распределением. Значение “p” менее 0,05 указывало на статистическую значимость.

Результаты

Пациенты основной и контрольной группы были сопоставимы по сопутствующей патологии. Не было отмечено значимых отличий в наличии таких заболеваний, как сахарный диабет, фибрилляция предсердий, поражение периферических и брахиоцефальных сосудов у пациентов обеих групп (табл. 1).

По результатам послеоперационного наблюдения до 5 лет в контрольной группе значительно чаще встречались компоненты первичной комбинированной конечной точки по сравнению с пациентами

Таблица 1

Характеристика исследуемых пациентов

Критерий	Основная группа (n=225)	Контрольная группа (n=230)	Значимость
Сахарный диабет	25 (11,1%)	27 (11,7%)	p=0,78
Атеросклеротическое поражение сосудов нижних конечностей	17 (7,5%)	21 (9,1%)	p=0,66
Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных сосудов	13 (5,7%)	15 (6,5%)	p=0,73
Ожирение II-III ст.	27 (12%)	31 (13,5%)	p=0,81
Фибрилляция предсердий	19 (8,4%)	24 (10,4%)	p=0,68

Примечание: p<0,05 — статистически значимые различия.

Таблица 2

Клинические результаты до 5 лет после операции

	Основная группа (n=225)	Контрольная группа (n=230)	Значимость
Первичная конечная точка (MACCE)	21/225; 9,3%	36/230; 15,7%	0,031
Вторичные конечные точки:			
— инфаркт миокарда	14/225; 6,2%	29/230; 12,6%	0,018
— нарушения мозгового кровообращения (транзиторная ишемическая атака, острое нарушение мозгового кровообращения)	7/225; 3,1%	7/230; 3%	0,768
— повторные реваскуляризации	10/225; 4,4%	37/230; 16,1%	0,0001
— летальность	12/225; 5,3%	15/230; 6,5%	0,684

Примечание: p<0,05 — статистически значимые различия.

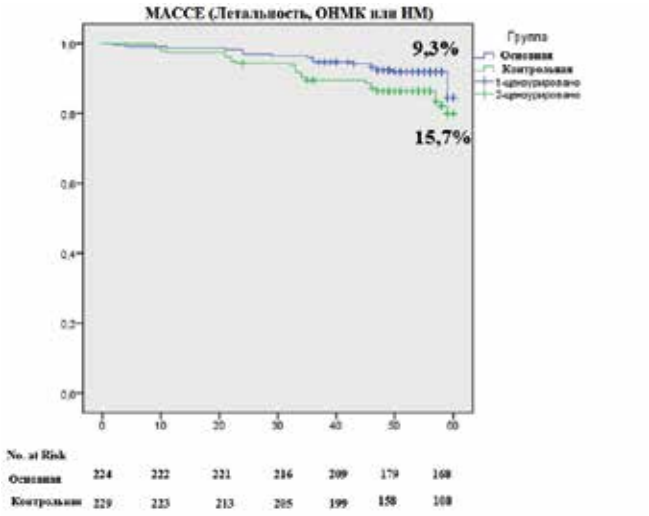


Рис. 1. Первичная конечная точка (MACCE) до 5 лет после операции.
Примечание: ось ординат — процент пациентов, ось абсцисс — месяцы наблюдения.
Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

основной группы, которым применяли протокол профилактики спастических реакций лучевой артерии (15,7% (n=36) и 9,3% (n=21), соответственно; p=0,031) (табл. 2, рис. 1). То есть у пациентов, которые не получали фармакологическую профилактику спазма лучевой артерии, чаще встречались большие неблагоприятные сердечные и цереброваскулярные события, такие как ИМ, нарушения мозгового кровообращения и летальность. При детальном анализе вторичных конечных точек в контрольной группе была отмечена высокая частота ИМ (12,6% (n=29) и 6,2% (n=14), соответственно; p=0,018) и повторных реваскуляризаций методом чрескожных коронарных вмешательств (16,1% (n=37) и 4,4% (n=10), соответственно; p=0,0001) по сравнению с пациентами основной группы (табл. 2, рис. 2). Однако не было отмечено статистически значимых различий во встречаемости нарушений мозгового кровообращения (3,1% (n=7) в основной группе и 3% (n=7) в группе контроля, p=0,768) и летальности (5,3% (n=12) в основной группе и 9% (n=25) в группе контроля, p=0,684) (табл. 2, рис. 2).

Обсуждение

Клинический успех применения внутренних грудных артерий в операции коронарного шунтирования поддерживает интерес многих исследователей и хирургов к другим аутоартериальным графтам, в частности, к лучевым артериям, которые могут быть использованы для достижения полной артериальной реваскуляризации миокарда. Опасным осложнением при полной аутоартериальной реваскуляризации миокарда является неконтролируемая спастическая реакция шунтов [8]. Дисфункция кондуитов из лучевой артерии спастической природы может достигать 10% [9]. Аутоартериальные сосудистые трансплантаты отличаются как по степени подверженности спазму, так и по степени вазодилататорных ответных реакций при воздействии различными лекарственными препаратами. Профилактика спазма обычно

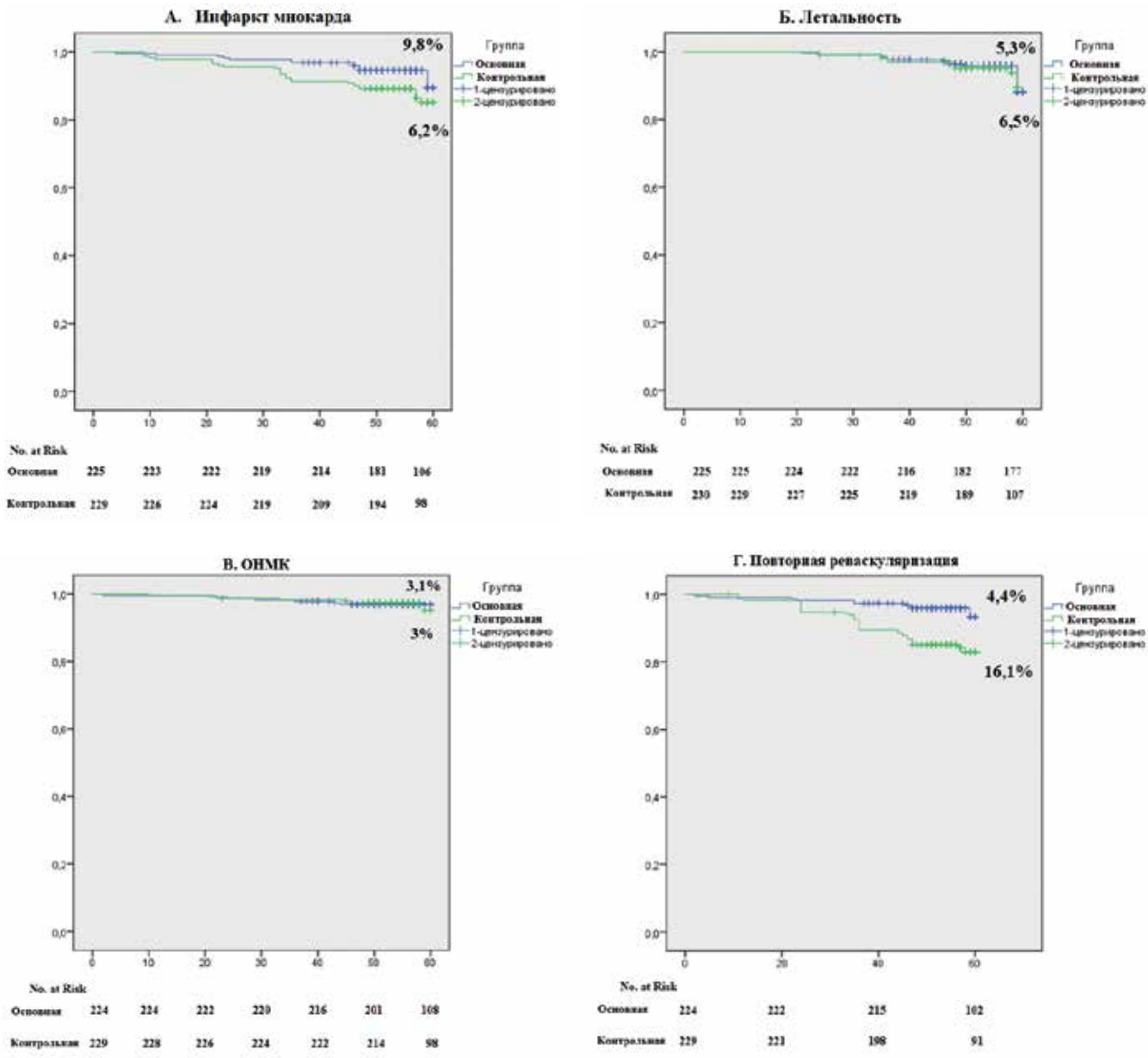


Рис. 2. Вторичные конечные точки до 5 лет после операции.
Примечание: ось ординат — процент пациентов, ось абсцисс — месяцы наблюдения.
Сокращение: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

состоит в местном и системном использовании различных спазмолитиков, таких как нитраты, ингибиторы фосфодиэстеразы, антагонисты кальция и даже нейролептики (аминазин) [8]. Параллельно с развитием коронарной хирургии продолжается разработка и изучение различных методов и подходов фармакологической протекции, позволяющих увеличить и сохранить адекватный кровоток в аутоартериальных шунтах на долгие годы.

Результаты проведенного исследования подтверждают безопасность и подчеркивают эффективность применяемого фармакологического протокола профилактики спазма коронарных шунтов из лучевых артерий в течение 5-летнего периода наблюдения за пациентами. Ключевым моментом в рассматриваемом протоколе является применение антагонистов кальциевых каналов дигидропиридиновой группы. Отличительной особенностью производных дигидропиридина является преимущественное воздействие на гладкую мускулатуру коронарных и периферических артерий и отсутствие неблагоприятной антиаритмической активности [10]. Отрицательному инотропному эффекту антагонистов кальциевых каналов дигидропиридиновой группы противостоит

уменьшение нагрузки на миокард за счет снижения общего периферического сопротивление сосудов, а рефлекторное повышение симпатического тонуса нивелирует влияние на атриовентрикулярный и синусовый узел, что исключает отрицательный хронотропный эффект [9].

В настоящее время не существует рекомендаций о сроках приёма препаратов для профилактики спазма лучевой артерии, а некоторые исследователи полностью игнорируют мероприятия по профилактике спазма аутоартериальных шунтов в послеоперационном периоде, не сообщая о клинических результатах такого подхода [11, 12]. Обычно профилактику спастических реакций проводят после операции эмпирически, основываясь на наблюдениях за отдельными случаями спазма лучевой артерии, которые разрешают с помощью введения в шунт нитроглицерина [13]. В нашем исследовании был обнаружен сравнительно высокий послеоперационный клинический статус пациентов после аутоартериального коронарного шунтирования с использованием лучевой артерии при профилактике спастических реакций блокаторами кальциевых каналов дигидропиридиновой группы на всех этапах оперативного лечения и в течение одного года после операции. Традиционная концепция прямой связи между проходимостью коронарных шунтов и выживаемостью является биологически обоснованной и косвенно подтверждается исследованиями [13, 14]. Современные клинические исследования показывают лучшую выживаемость среди пациентов, коронарные шунты которых обладают более высокой долгосрочной проходимостью [15]. Есть четкие доказательства того, что окклюзия трансплантатов к передней нисходящей артерии отрицательно влияет на выживаемость, однако несостоятельность шунтов к другим целевым коронарным сосудам с большей вероятностью приводит к нефатальным сердечным событиям, таким как повторные ИМ и последующие повторные реваскуляризации [13, 16, 17]. В результате настоящего 5-летнего наблюдения было продемонстрировано значимое снижение нефатальных сердечно-сосудистых событий, таких как ИМ и случаи повторных реваскуляризаций у пациентов, которым применён протокол профилактики спазма лучевой артерии в течение года после операции.

Заключение

Таким образом, для достижения успеха использования лучевой артерии в коронарной хирургии обязательная медикаментозная профилактика спастических реакций на всех этапах оперативного лечения, включая приём препаратов в течение года после операции, является важным критерием в достижении удовлетворительных отдаленных клинических результатов.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Torregrossa G, Amabile A, Williams EE, et al. Multi-arterial and total-arterial coronary revascularization: Past, present, and future perspective. J Card Surg. 2020;35:1072-81. doi:10.1111/jocs.14537.
2. Taggart DP. The Role of Multiple Arterial Grafts in CABG: All Roads Lead to ROMA. J Am Coll Cardiol. 2019;7418:2249-53. doi:10.1016/j.jacc.2019.09.016.
3. Ambrus N, Szolnoky J, Pollesello P, et al. Prolonged antispasmodic effect in isolated radial artery graft and pronounced platelet inhibition induced by the inodilator drug, levosimendan. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2012;110:269-74. doi:10.1111/j.1742-7843.2011.00801.x.
4. Achouha P, Isselmoua KO, Boutekadjirtb R, et al. Reappraisal of a 20-year experience with the radial artery as a conduit for coronary bypass grafting. Eur J Cardiothorac Surg. 2012;41:87-92. doi:10.1016/j.ejcts.2011.05.027.
5. Gaudino M, Benedetto U, Fremes SE, et al. Effect of Calcium-Channel Blocker Therapy on Radial Artery Grafts After Coronary Bypass Surgery. J Am Coll Cardiol. 2019;73:2299-306. doi:10.1016/j.jacc.2019.02.054.
6. Shipulin VM, Kozlov BN, Nasrashvili GG, et al. Intraoperative chlorpromazine treatment for prevention of radial artery spasm in aortocoronary bypass grafting. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery. 2017;25(3):493-495. doi:10.1093/icvts/ivx143.
7. Zatolokin VV, Vechersky YuYu, Andreev SL. Pharmacological protocol for the prevention of radial artery spasm. Siberian Medical Journal. 2013;3:52-4. (In Russ.) Затолокин В. В., Вечерский Ю. Ю., Андреев С. Л. Фармакологический протокол профилактики спазма лучевой артерии. Сибирский Медицинский Журнал. 2013;3:52-4.
8. He GW. Arterial grafts: clinical classification and pharmacological management. Ann Cardiothorac Surg. 2013;2:507-18. doi:10.3978/j.issn.2225-319X.2013.07.12.
9. Tranbaugh RF, Dimitrova KR, Lucido DJ, et al. The second best arterial graft: a propensity analysis of the radial artery versus the free right internal thoracic artery to bypass the circumflex coronary artery. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;47:133-40. doi:10.1016/j.jtcvs.2013.08.040.
10. Aronov DM, Lupanov VP. Antagonists are collected bypassing patients with cardiovascular diseases. Focus on amlodipine. Russian medical journal. 2007;4;275-8. (In Russ.) Аронов Д. М., Лупанов В. П. Антагонисты кальция в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Фокус на амлодипин. Русский медицинский журнал. 2007;4;275-8.
11. Schwann TA, Gaudino M, Baldawi M. Optimal management of radial artery grafts in CABG: Patient and target vessel selection and anti-spasm therapy. J Card Surg. 2018;5:205-12. doi:10.1111/jocs.13517.
12. Rehman SM, Yi G, Taggart DP. The radial artery: current concepts on its use in coronary artery revascularization. Ann Thorac Surg. 2013;96:1900-9. doi:10.1016/j.athoracsur.2013.06.083.
13. He GW, Taggart DP. Spasm in Arterial Grafts in Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. Ann Thorac Surg. 2016;101:1222-9. doi:10.1016/j.athoracsur.2015.09.071.
14. Shavadia J, Norris CM, Graham MM, et al. Symptomatic graft failure and impact on clinical outcome after coronary artery bypass grafting surgery: results from the Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease registry. Am Heart J. 2015;169:833-40. doi:10.1016/j.ahj.2015.02.022.
15. Garcia S, Sandoval Y, Roukoz H, et al. Outcomes after complete versus incomplete revascularization of patients with multivessel coronary artery disease: a meta-analysis of 89883 patients enrolled in randomized clinical trials and observational studies. J Am Coll Cardiol. 2013;62:1421-31. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.033.
16. Vechersky YY, Andreev SL, Zatolokin VV. Long-Term Patency Arterial Grafts Used For Coronary Artery Bypass Grafting by Angiographic Assessment. Siberian Medical Journal. 2013;25:43-9. (In Russ.) Вечерский Ю. Ю., Андреев С. Л., Затолокин В. В. Сравнительное исследование функционирования различных аутоартериальных и венозных графтов по данным шунтографии после изолированного коронарного шунтирования. Сибирский Медицинский Журнал. 2013;25:43-9.
17. Frolov AV, Zagorodnikov NI. Cardioprotective role of arterial conduits. Cardiological Bulletin. 2019;14:18-22. (In Russ.) Фролов А. В., Загородников Н. И. Кардиопротективная роль артериальных кондуитов. Кардиологический вестник. 2019;14:18-22. doi:10.17116/Cardiobulletin20191401118.

Российский кардиологический журнал 2022;27(8):5178
doi:10.15829/1560-4071-2022-5178
https://russjcardiol.elpub.ru

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Расширенные результаты применения лекарственного препарата Фортелизин® в исследовании ФРИДОМ1 и реальной клинической практике

Марков В. А.[1,2], Дупляков Д. В.[3], Константинов С. Л.[4], Клейн Г. В.[5], Аксентьев С. Б.[6], Платонов Д. Ю.[7], Вышлов Е. В.[1], Пономарев Э. А.[8], Рабинович Р. М.[7], Макаров Е. Л.[9], Кулибаба Е. В.[10], Юневич Д. С.[6], Крицкая О. В.[11], Баранов Е. А.[12], Талибов О. Б.[13], Куценко В. А.[14], Орловский А. А.[14,15], Вязова Н. Л.[16], Колединский А. Г.[16], Семенов А. М.[16,17], Семенов М. П.[17], Яровая Е. Б.[14], Ускач Т. М.[15,18], Шахнович Р. М.[15], Терещенко С. Н.[15,18], Маркин С. С.[17,19]

Цель. Изучить эффективность препарата Фортелизин® в подгруппах с различной массой тела у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) в исследовании ФРИДОМ1 и в реальной клинической практике.

Материал и методы. Фортелизин® вводился однократно болюсно в единой дозе 15 мг в течение 10 сек вне зависимости от массы тела пациентов. Препарат Метализе® вводился однократно болюсно в течение 10 сек в дозе 30-50 мг в зависимости от массы тела.

Однолетние результаты исследования ФРИДОМ1 оценивались клиническими центрами путем телефонного контакта.

Мониторинг применения препарата Фортелизин® осуществлялся врачами ЛПУ, врачами и фельдшерами скорой медицинской помощи (СМП) путем заполнения листа мониторинга в период с июня 2013 по декабрь 2021гг у 19243 пациентов с ОИМпST.

Результаты. В исследовании ФРИДОМ1 распределение пациентов в зависимости от массы тела в группах препаратов Фортелизин® (n=190) и Метализе® (n=191) составило: до 60 кг — по 4 человека (p=1,00); от 60 до 70 кг — 21 и 23 (p=0,87); от 70 до 80 кг — 39 и 43 (p=0,71), от 80 до 90 кг — 63 и 47 (p=0,07); от 90 до 100 кг — 30 и 41 (p=0,19); свыше 100 кг — по 33 человека (p=1,00) в каждой из групп.

Эффективность тромболизиса по данным электрокардиографии в группах Фортелизина® и Метализе® составила: до 60 кг — по 75% (p=1,00); от 60 до 70 кг — 76% vs 83% (p=0,72); от 70 до 80 кг — 82% vs 86% (p=0,76); от 80 до 90 кг — 81% vs 77% (p=0,64); от 90 до 100 кг — 80% vs 81% (p=1,00); свыше 100 кг — 79% vs 76% (p=1,00); всего 80% vs 80% (p=0,87).

Эффективность тромболизиса по данным коронарной ангиографии (КАГ) (TIMI 2-3) в группах Фортелизина® и Метализе® составила: до 60 кг — 100% vs 50% (p=0,43); от 60 до 70 кг — 81% vs 67% (p=0,48); от 70 до 80 кг — 74% vs 84% (p=0,41); от 80 до 90 кг — 70% vs 72% (p=1,00); от 90 до 100 кг — 67% vs 66% (p=1,00); свыше 100 кг — 58% vs 64% (p=0,80); всего — 70% vs 71% (p=0,76). Однолетняя выживаемость в исследовании ФРИДОМ1 в группах Фортелизина® и Метализе® составила 94% (p=0,91). По данным мониторинга при введении Фортелизина® у пациентов с ОИМпST восстановление кровотока по данным электрокардиографии отмечено у 14624 из 19243 пациентов (76%), по данным КАГ (TIMI 2-3) — у 3422 из 4805 пациентов (71%). Госпитальная летальность составила 5% (962 из 19243 пациентов), внутричерепное кровоизлияние развилось у 0,5% (92 из 19243 пациентов).

Заключение. Применение препарата Фортелизин® в исследовании ФРИДОМ1 и реальной клинической практике в виде однократного быстрого (10 сек) болюса в единой дозе 15 мг у пациентов с ОИМпST с любой массой тела показало свою высокую эффективность и безопасность, в т.ч. и на догоспитальном этапе в условиях СМП.

Ключевые слова: тромболизис, Фортелизин®, ОИМпST, однократный болюс, ФРИДОМ1.

Отношения и деятельность. Марков В. А., Вышлов Е. В., Макаров Е. Л., Клейн Г. В. получали спонсорские гонорары за исследования от Берингер Ингельхайм, СупраГен и лекторские вознаграждения от АстраЗенека, Берингер Ингельхайм, Байер, Санофи, СупраГен. Аксентьев С. Б. получал спонсорские гонорары за исследования от Санофи, НМИЦ Кардиологии, СупраГен и лекторские вознаграждения от АстраЗенека, Байер, СупраГен. Дупляков Д. В., Платонов Д. Ю., Рабинович Р. М. получали спонсорские гонорары за исследования от Пфайзер, СупраГен и лекторские вознаграждения от Берингер Ингельхайм, Байер, Санофи, СупраГен. Константинов С. Л., Кулибаба Е. В. получали лекторские вознаграждения от АстраЗенека, Берингер Ингельхайм, СупраГен. Баранов Е. А., Крицкая О. В., Пономарев Э. А., Юневич Д. С. получали спонсорские гонорары за исследования от СупраГен. Талибов О. Б. получал гонорары за консультации по разработке дизайна и статистическую обработку результатов исследований от Берингер Ингельхайм, СупраГен, Колединский А. Г. получал лекторские вознаграждения от АстраЗенека, Байер, СупраГен. Терещенко С. Н. получал гранты от Пфайзер, Новартис, Сервье, спонсорские гонорары за исследования от Амджен, АстраЗенека, Байер, Сервье, Санофи, Вифор, Пфайзер, Такеда, Берлин Хеми, лекторские вознаграждения от Амджен, АстраЗенека, Байер, Сервье, Санофи, Вифор, Пфайзер, Такеда, Берлин Хеми, Берингер Ингельхайм, Евросервис, Аспен, СупраГен. Шахнович Р. М. получал лекторские вознаграждения от Амджен, АстраЗенека, Пфайзер, Байер, Берингер Ингельхайм, Новартис, Санофи, Сервье, Берлин Хеми, КРКА, Аспен, Эбботт, СупраГен. Ускач Т. М. получала лекторские вознаграждения от Акрихин, АстраЗенека, Берингер Ингельхайм, Гедеон Рихтер, Новартис, Пфайзер, Сервье, СупраГен. Яровая Е. Б., Куценко В. А., Орловский А. А., Вязова Н. Л. — конфликт интересов не заявляется.

[1]Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск; [2]ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск; [3]ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара; [4]ОГБУЗ Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, Белгород; [5]ГОБУЗ Мурманская областная клиническая больница им. П. А. Баяндина, Мурманск; [6]ГБУ Рязанской области Областная клиническая больница, Рязань; [7]ГБУЗ Тверской области Областная клиническая больница, Тверь; [8]ГУЗ Волгоградской области Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25, Волгоград; [9]ГБУЗ Нижегородской области Станция скорой медицинской помощи г. Нижнего Новгорода, Нижний Новгород; [10]ГБУЗ Владимирской Области Городская Больница № 4 г. Владимира, Владимир; [11]ГУЗ Забайкальского края Краевая клиническая больница, Чита; [12]ГБУЗ Нижегородской области Городская клиническая больница № 5, Нижний Новгород; [13]ФГБОУ ВО Московский государственный медикостоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва; [14]МГУ им. М. В. Ломоносова, Механико-математический факультет, Москва; [15]ФГБУ Национальный медицинский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва; [16]ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва; [17]"СупраГен", Москва; [18]ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва; [19]ФГБНУ Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича, Москва, Россия.

Марков В. А. — д.м.н., профессор, в.н.с. отделения неотложной кардиологии, профессор кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0002-5959-2771, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор, зам. главного врача, ORCID: 0000-0002-6453-2976, Константинов С. Л. — зав. отделением неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0001-8876-0343, Клейн Г. В. — зав. отделением кардиореанимации, ORCID: 0000-0002-9042-7969, Аксентьев С. Б. — к.м.н., зав. отделением неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-0507-520X, Платонов Д. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0003-0635-3571, Вышлов Е. В. — д.м.н., в.н.с. отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-3699-4807, Пономарев Э. А. — д.м.н., профессор, зам. главного врача, ORCID: 0000-0001-8391-6193, Рабинович Р. М. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением с ПРИТ, ORCID: 0000-0002-1562-6212, Макаров Е. Л. — к.м.н., зам. главного врача, ORCID: 0000-0002-7435-2653,

Кулибаба Е. В. — к.м.н., доцент, зав. кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0001-9094-8716, Юневич Д. С. — к.м.н., сотрудник отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-4306-1925, Крицкая О. В. — зам. главного врача, руководитель регионального сосудистого центра, ORCID: 0000-0002-9334-5678, Баранов Е. А. — зав. отделением ОРИТ ОКС, ORCID: 0000-0002-9127-6365, Талибов О. Б. — к.м.н., доцент кафедры терапии клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, ORCID: 0000-0001-6381-2450, Куценко В. А. — аспирант кафедры теории вероятностей, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Орловский А. А. — аспирант кафедры теории вероятностей, ORCID: 0000-0002-0794-4683, Вязова Н. Л. — ассистент кафедры кардиологии, рентгенэндоваскулярных и гибридных методов диагностики и лечения факультета непрерывного медицинского образования медицинского института, ORCID: 0000-0002-3525-3951, Колединский А. Г. — д.м.н., зав. кафедрой кардиологии, рентгенэндоваскулярных и гибридных методов диагностики и лечения факультета непрерывного медицинского образования медицинского института, ORCID: 0000-0001-5112-3068, Семенов А. М.* — сотрудник, ORCID: 0000-0003-1247-4978, Семенов М. П. — сотрудник, ORCID: 0000-0002-6877-4817, Яровая Е. Б. — д.ф.-м.н., профессор кафедры теории вероятностей отделения математики механико-математического факультета, ORCID: 0000-0002-6615-4315, Ускач Т. М. — д.м.н., в.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, профессор кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0003-4318-0315, Шахнович Р. М. — д.м.н., в.н.с. отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0003-3248-0224, Терещенко С. Н. — д.м.н., руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, зав. кафедрой кардиологии, ORCID: 0000-0001-9234-6129, Маркин С. С. — д.м.н., профессор, сотрудник, г.н.с. научно-производственного отдела, ORCID: 0000-0002-0242-0282.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
gendirector@supergene.ru

ДИ — доверительный интервал, ИИ — ишемический инсульт, КАГ — коронарная ангиография, ОИМпST — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, СМП — скорая медицинская помощь, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТЛТ — тромболитическая терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиография, TIMI — Thrombolysis in Myocardial Infarction — тромболитическая терапия инфаркта миокарда.

Рукопись получена 22.07.2022
Рецензия получена 01.08.2022
Принята к публикации 15.08.2022

CC BY 4.0

Для цитирования: Марков В. А., Дупляков Д. В., Константинов С. Л., Клейн Г. В., Аксентьев С. Б., Платонов Д. Ю., Вышлов Е. В., Пономарев Э. А., Рабинович Р. М., Макаров Е. Л., Кулибаба Е. В., Юневич Д. С., Крицкая О. В., Баранов Е. А., Талибов О. Б., Куценко В. А., Орловский А. А., Вязова Н. Л., Колединский А. Г., Семенов А. М., Семенов М. П., Яровая Е. Б., Ускач Т. М., Шахнович Р. М., Терещенко С. Н., Маркин С. С. Расширенные результаты применения лекарственного препарата Фортелизин® в исследовании ФРИДОМ1 и реальной клинической практике. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(8):5178. doi:10.15829/1560-4071-2022-5178. EDN ACEJCO

Advanced results of Fortelyzin® use in the FRIDOM1 study and real clinical practice

Markov V. A.[1,2], Duplyakov D. V.[3], Konstantinov S. L.[4], Klein G. V.[5], Aksentiev S. B.[6], Platonov D. Yu.[7], Vyshlov E. V.[1], Ponomarev E. A.[8], Rabinovich R. M.[7], Makarov E. L.[9], Kulibaba E. V.[10], Yunevich D. S.[6], Kritskaya O. V.[11], Baranov E. A.[12], Talibov O. B.[13], Kutsenko V. A.[14], Orlovsky A. A.[14,15], Vyazova N. L.[16], Koledinsky A. G.[16], Semenov A. M.[16,17], Semenov M. P.[17], Yarovaya E. B.[14], Uskach T. M.[15,18], Shakhnovich R. M.[15], Tereshchenko S. N.[15,18], Markin S. S.[17,19]

Aim. To study the effectiveness of Fortelyzin® in subgroups with different body weights in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (STEMI) in the FRIDOM1 study and real clinical practice.

Material and methods. Fortelyzin® was administered in a single-bolus dose of 15 mg over 10 seconds, regardless of the body weight of patients. Metalyse® was administered in a single-bolus dose of 30-50 mg over 10 seconds, depending on body weight.

The one-year results of the FRIDOM1 study were evaluated by the clinical centers using telephone contact.

Monitoring of Fortelyzin® use was carried out by inpatient physicians, emergency doctors and paramedics by filling out a monitoring sheet in the period from June 2013 to December 2021 in 19243 patients with STEMI.

Results. In the FRIDOM1 study, the distribution of patients depending on body weight in the Fortelyzin® (n=190) and Metalyse® (n=191) drug groups was as follows: up to 60 kg — 4 people each (p=1,00); from 60 to 70 kg — 21 and 23 (p=0,87); from 70 to 80 kg — 39 and 43 (p=0,71), from 80 to 90 kg — 63 and 47 (p=0,07); from 90 to 100 kg — 30 and 41 (p=0,19); over 100 kg — 33 people (p=1,00) in each group. The effectiveness of thrombolysis according to electrocardiographic (ECG) data in the Fortelyzin® and Metalyse® groups was as follows: up to 60 kg — 75% each (p=1,00); from 60 to 70 kg — 76% vs 83% (p=0,72); from 70 to 80 kg — 82% vs 86% (p=0,76); from 80 to 90 kg — 81% vs 77% (p=0,64); from 90 to 100 kg — 80% vs 81% (p=1,00); over 100 kg — 79% vs 76% (p=1,00); in total — 80% vs 80% (p=0,87). The effectiveness of thrombolysis according to coronary angiography (CAG) (TIMI 2-3) in the Fortelyzin® and Metalyse® groups was as follows: up to 60 kg — 100% vs 50% (p=0,43); from 60 to 70 kg — 81% vs 67% (p=0,48); from 70 to 80 kg — 74% vs 84% (p=0,41); from 80 to 90 kg — 70% vs 72% (p=1,00); from 90 to 100 kg — 67% vs 66% (p=1,00); over 100 kg — 58% vs 64% (p=0,80); in total — 70% vs 71% (p=0,76).

The one-year survival rate in the FRIDOM1 study in the Fortelyzin® and Metalyse® groups was 94% (p=0,91). The administration of Fortelyzin® in patients with STEMI caused blood flow restoration according to ECG data in 14624 of 19243 patients (76%), while according to CAG (TIMI 2-3) — in 3422 of 4805 patients (71%). Inhospital mortality was 5% (n=962), while intracranial hemorrhage developed in 0,5% (n=92).

Conclusion. The use of Fortelyzin® in the FRIDOM1 study and in real clinical practice in a single-bolus (10 sec) dose of 15 mg in patients with STEMI with any body weight showed its high efficacy and safety, including at the prehospital stage.

Keywords: thrombolysis, Fortelyzin®, STEMI, single bolus, FRIDOM1.

Relationships and Activities. Markov V. A., Vyshlov E. V., Makarov E. L., Klein G. V. received sponsorship fees from Boehringer Ingelheim, SuperGene and lecture fees from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bayer, Sanofi, SuperGene. Aksentiev S. B. received sponsorship fees from Sanofi, National Medical Research Center of Cardiology, SuperGene and lecture fees from AstraZeneca, Bayer, SuperGene. Duplyakov D. V., Platonov D. Yu., Rabinovich R. M. received sponsorship fees from Pfizer, SuperGene and lecture fees from Boehringer Ingelheim, Bayer, Sanofi, SuperGene. Konstantinov S. L., Kulibaba E. V. received lecture fees from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, SuperGene. Baranov E. A., Kritskaya O. V., Ponomarev E. A., Yunevich D. S. received sponsorship fees from SuperGene. Talibov O. B. received fees for consultations on design and statistical processing of results from Boehringer Ingelheim, SuperGene, Koledinsky A. G. received lecture fees from AstraZeneca, Bayer, SuperGene. Tereshchenko S. N. received grants from Pfizer, Novartis, Servier, sponsorship fees from Amgen, AstraZeneca, Bayer, Servier, Sanofi, Vifor, Pfizer, Takeda, Berlin Chemie, lecture fees from Amgen, AstraZeneca, Bayer, Servier, Sanofi, Vifor, Pfizer, Takeda, Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, Euroservice, Aspen, SuperGene. Shakhnovich R. M. received lecture fees from Amgen, AstraZeneca, Pfizer, Bayer, Boehringer Ingelheim, Novartis, Sanofi, Servier, Berlin Chemie, Krka, Aspen, Abbott, SuperGene. Uskach T. M. received lecture fees from Akrikhin, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Gedeon Richter, Novartis, Pfizer, Servier, SuperGene. Yarovaya E. B., Kutsenko V. A., Orlovsky A. A., Vyazova N. L. declared no conflicts of interest.

[1]Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; [2]Siberian State Medical University, Tomsk; [3]Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara; [4]St. Joasaph Belgorod Regional Clinical Hospital, Belgorod; [5]P.A. Bayandin Murmansk Regional Clinical Hospital, Murmansk; [6]Ryazan Region Regional Clinical Hospital, Ryazan; [7]Tver Region Regional Clinical Hospital, Tver; [8]Volgograd City Clinical Emergency Hospital № 25, Volgograd; [9]Nizhny Novgorod Emergency Medical Setting, Nizhny Novgorod; [10]City Hospital № 4, Vladimir; [11]Territory Regional Clinical Hospital, Chita; [12]City Clinical Hospital № 5, Nizhny Novgorod; [13]Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow; [14]Lomonosov State University, Faculty of Mechanics and Mathematics, Moscow; [15]E.I. Chazova National Medical Center of Cardiology, Moscow; [16]Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; [17]SuperGene, Moscow; [18]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow; [19]V.N. Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russia.

Markov V.A. ORCID: 0000-0002-5959-2771, Duplyakov D.V. ORCID: 0000-0002-6453-2976, Konstantinov S.L. ORCID: 0000-0001-8876-0343, Klein G.V. ORCID: 0000-0002-9042-7969, Aksentiev S.B. ORCID: 0000-0002-0507-520X, Platonov D.Yu. ORCID: 0000-0003-0635-3571, Vyshlov E.V. ORCID: 0000-0002-3699-4807, Ponomarev E.A. ORCID: 0000-0001-8391-6193, Rabinovich R.M. ORCID: 0000-0002-1562-6212, Makarov E.L. ORCID: 0000-0002-7435-2653, Kulibaba E.V. ORCID: 0000-0001-9094-8716, Yunevich D.S. ORCID: 0000-0002-4306-1925, Kritskaya O.V. ORCID: 0000-0002-9334-5678, Baranov E.A. ORCID: 0000-0002-9127-6365, Talibov O.B. ORCID: 0000-0001-6381-2450, Kutsenko V.A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Orlovsky A.A. ORCID: 0000-0002-0794-4683, Vyazova N.L. ORCID: 0000-0002-3525-3951, Koledinsky A.G. ORCID: 0000-0001-5112-3068, Semenov A.M.* ORCID: 0000-0003-1247-4978, Semenov M.P. ORCID: 0000-0002-6877-4817, Yarovaya E.B. ORCID: 0000-0002-6615-4315, Uskach T.M. ORCID: 0000-0003-4318-0315, Shakhnovich R.M. ORCID: 0000-0003-3248-0224, Tereshchenko S.N. ORCID: 0000-0001-9234-6129, Markin S.S. ORCID: 0000-0002-0242-0282.

*Corresponding author: gendirector@supergene.ru

Received: 22.07.2022 **Revision Received:** 01.08.2022 **Accepted:** 15.08.2022

For citation: Markov V.A., Duplyakov D.V., Konstantinov S.L., Klein G.V., Aksentiev S.B., Platonov D.Yu., Vyshlov E.V., Ponomarev E.A., Rabinovich R.M., Makarov E.L., Kulibaba E.V., Yunevich D.S., Kritskaya O.V., Baranov E.A., Talibov O.B., Kutsenko V.A., Orlovsky A.A., Vyazova N.L., Koledinsky A.G., Semenov A.M., Semenov M.P., Yarovaya E.B., Uskach T.M., Shakhnovich R.M., Tereshchenko S.N., Markin S.S. Advanced results of Fortelyzin® use in the FRIDOM1 study and real clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(8):5178. doi:10.15829/1560-4071-2022-5178. EDN ACEJCO

Ключевые моменты

- В исследовании ФРИДОМ1 у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST препарат Фортелизин® в сравнении с препаратом Метализе® показал сопоставимую эффективность и безопасность, в т.ч. на догоспитальном этапе в условиях скорой медицинской помощи.
- Однолетние результаты смертности и выживаемости исследования ФРИДОМ1 в группах препарата Фортелизин® и препарата Метализе® показали сопоставимость результатов.
- Применение препарата Фортелизин® в реальной клинической практике показало высокую эффективность и безопасность.
- Отсутствие необходимости расчета дозы препарата в зависимости от веса пациента и однократное болюсное введение делают оригинальный отечественный препарат Фортелизин® препаратом выбора для догоспитального тромболизиса у пациентов с инфарктом миокарда.

Key messages

- In the FRIDOM1 study in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction, Fortelyzin® compared with Metalyse® showed comparable efficacy and safety, including at the prehospital stage of care.
- The one-year mortality and survival rate in the FRIDOM1 study in the Fortelyzin® and Metalyse® drug groups showed comparability of results.
- The use of Fortelyzin® in real clinical practice has shown high efficiency and safety.
- No need to calculate the dose depending on the patient's weight and a single bolus administration make the original domestic drug Fortelyzin® preferable for prehospital thrombolysis in patients with myocardial infarction.

В 2017-2020гг были опубликованы Рекомендации Европейского общества кардиологов, Евразийские клинические рекомендации и Клинические рекомендации Российского кардиологического общества по диагностике и лечению острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) электрокардиограммы [1-3].

В них подтверждены предыдущие рекомендации, что при невозможности выполнения первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в установленные сроки, единственным альтернативным методом реперфузии миокарда у пациентов ОИМпST продолжает оставаться тромболитическая терапия (ТЛТ) с последующим плановым или спасительным ЧКВ, так называемая фармакоинвазивная стратегия [1-3].

Указывается, что догоспитальный тромболизис существенно улучшает результаты лечения, а именно сокращение времени начала ТЛТ на 1 ч приводит к снижению смертности от всех причин на 17% [4].

Рекомендуется как можно раньше начать ТЛТ с применением фибринолитических препаратов: алтеплазы, тенектеплазы, проурокиназы, стафилокиназы [2, 3].

Определенное преимущество имеют фибринолитики, которые вводятся в виде однократного болюса (тенектеплаза, стафилокиназа).

Стафилокиназа, а также ее модификация — неиммуногенная стафилокиназа (лекарственный препарат Фортелизин®), являются единственными тромболитиками, которые имеют уникальный механизм фибринолитической активности, что определяет их эффективность при единой минимальной дозе, не зависящей от массы тела пациента [5, 6].

Ранее стафилокиназа была применена в 5 пилотных исследованиях у 202 пациентов с ОИМпST, вводилась болюсно и болюсно-инфузионно в дозах от 10 до 45 мг вне зависимости от массы тела. Был отмечен высокий уровень восстановления коронарного кровотока, не менее чем в 75% случаев по критерию Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 2-3, а риск геморрагических осложнений был минимальный [7].

Вместе с тем применение стафилокиназы у пациентов с ОИМпST приводило к появлению нейтрализующих антистафилокиназных антител, и, возможно, по этой причине ее дальнейшие исследования были остановлены.

Фортелизин® — отечественный лекарственный препарат неиммуногенной стафилокиназы с низким уровнем иммуногенности, высоким уровнем фибринселективности и тромболитической активности, зарегистрированный в Российской Федерации в 2012г для лечения пациентов с ОИМпST с международным непатентованным наименованием/химическим наименованием — рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы [8].

В многоцентровом клиническом исследовании ФРИДОМ1 изучалось применение препарата Фортелизин® vs Метализе® у пациентов с ОИМпST. Это исследование показало сравнимые результаты восстановления коронарного кровотока по данным электрокардиографии (ЭКГ) и TIMI критериям [9].

Вместе с тем эти результаты эффективности в исследовании ФРИДОМ1 были получены при применении препарата Фортелизин® в единой дозе 15 мг вне зависимости от массы тела, которая была в 2-3,3 раза меньше, чем доза препарата Метализе®, применявшаяся в зависимости от массы тела пациента.

В связи с этим целью настоящей работы было изучение результатов эффективности препарата Фортелизин® в единой дозе 15 мг в подгруппах с различной массой тела у пациентов с ОИМпST в исследовании ФРИДОМ1 и в реальной клинической практике.

Материал и методы

Протокол клинического исследования ФРИДОМ1 (Фортелизин® в Рандомизированном Исследовании ДОгоспитального (или раннего) тромболизиса в сравнении с Метализе®) (NCT02301910 Format 1) был одобрен Минздравом России и Советом по этике Минздрава России, локальными этическими комитетами клинических центров и полностью соответствует этическим нормам Хельсинкской декларации и ICH GCP (Разрешение Минздрава России № 261 от 16.05.2014).

Перед включением в исследование все пациенты подписали форму Информированного согласия на участие в Исследовании.

В исследовании ФРИДОМ1 приняло участие 382 пациента, с учетом возможности 10% выбывания, в 11 клинических центрах — по 191 пациенту в группах Фортелизина® и Метализе®. Все включенные в исследование ФРИДОМ1 пациенты получали лечение на догоспитальном и раннем госпитальном этапах, которое включало прием ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела, нефракционированного или низкомолекулярного гепарина в стандартных дозировках, Фортелизин® или Метализе®. Спасительное ЧКВ проводилось в случае неэффективного тромболизиса и плановое ЧКВ — через 3-24 ч после его проведения, сопровождающегося положительной ЭКГ-динамикой. При наличии показаний проводилось ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной коронарной артерии.

Фортелизин® вводился однократно болюсно в течение 10 сек в единой дозе 15 мг вне зависимости от массы тела пациентов. Препарат Метализе® вводился однократно болюсно в течение 10 сек в дозе 30-50 мг в зависимости от массы тела: 30 мг при массе <60 кг, 35 мг — при массе от 60 до 70 кг, 40 мг — при массе от 70 до 80 кг, 45 мг — при массе от 80 до 90 кг и 50 мг — при массе >90 кг.

Материал, методы и статистический анализ были подробно обозначены ранее [10]. Оценка различий между двумя независимыми выборками для непрерывных параметров проводилась при помощи критерия Манна-Уитни, для дискретных — при помощи точного критерия Фишера. Доверительные интервалы (ДИ) для частот построены методом Клоппера-Пирсона.

Наблюдательное исследование однолетних результатов ФРИДОМ1 проводилось с целью изучения и клинических исходов в группах препаратов Фортелизин® и Метализе®. Сбор и анализ данных осуществлялся клиническими центрами при содействии НИИ Кардиологии Сибирского отделения РАН (г. Томск) путем телефонного контакта. Оценивался однолетний статус пациента: однолетняя смертность от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), однолетняя выживаемость [10].

Мониторинг применения препарата Фортелизин® осуществлялся добровольно врачами, фельдшерами скорой медицинской помощи (СМП) и врачами лечебных учреждений путем заполнения листа мониторинга в период с июня 2013 по декабрь 2021гг.

Результаты

Ключевые характеристики и временные интервалы пациентов приведены в таблице 1 и позволяют говорить о том, что в исследование ФРИДОМ1 были включены сопоставимые пациенты.

Таблица 1

Ключевые характеристики и временные интервалы пациентов в группах Фортелизин® и Метализе®

Характеристики	Фортелизин® (n=191)	Метализе® (n=191)	p
Пол, м/ж	146/45	158/33	0,16
Возраст (лет) min-max	59,0±10,0 34-87	60,0±11,3 32-92	0,55
ИМТ min-max	28,5±4,5 19,4-40,7	28,9±4,6 20,2-46,3	0,45
ИМ в анамнезе, n (%)	23 (12)	22 (12)	>0,99
АГ, n (%)	144 (75)	146 (76)	>0,99
СД, n (%)	27 (14)	27 (14)	>0,99
ГЛП II типа, n (%)	165 (86)	173 (91)	0,26
Курение, n (%)	75 (39)	71 (37)	0,75
ЧКВ, n (%)	8 (4)	9 (5)	>0,99
АКШ, n (%)	2 (1)	1 (1)	>0,99
Передняя локализация ИМ, n (%)	81 (43)	87 (46)	0,61
Killip III	5 (3)	5 (3)	>0,99
Killip IV	3 (2)	2 (1)	>0,99
Шкала Grace, отн. ед.	138,2±28,0	138,7±29,5	0,81
Время “боль-игла”, мин min-max	205,8±104,7 40-630	203,7±89,9 50-533	0,50
Время от ТЛТ до КАГ, ч, min-max	7,0±2,4 1,3-23,1	5,8±2,6 0,8-23,8	0,70

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ГЛП — гиперлипопротеинемия, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КАГ — коронарная ангиография, СД — сахарный диабет, ТЛТ — тромболитическая терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательства.

Таблица 2

Распределение пациентов в группах Фортелизина® и Метализе® в зависимости от массы тела пациентов

Наименования показателя	Фортелизин® (n=190)		Метализе® (n=191)		p
	n (%) M±SD	95% ДИ	n (%) M±SD	95% ДИ	
Пациенты весом <60 кг	4 (2)	0,6-5,3	4 (2)	0,6-5,3	1,00
Вес (кг)	54,3±3,3	49,0-59,5	53,8±4,4	46,8-60,7	1,00
Пациенты весом ⩾60 — <70 кг	21 (11)	7,0-16,4	23 (12)	7,8-17,5	0,87
Вес (кг)	64,6±3,3	63,1-66,1	65,7±2,8	64,5-67,0	0,21
Пациенты весом от ⩾70 — <80 кг	39 (21)	15,0-27,0	43 (23)	16,8-29,1	0,71
Вес (кг)	73,1±2,8	72,2-74,0	74,3±3,1	73,4-75,3	0,07
Пациенты весом от ⩾80 — <90 кг	63 (33)	26,5-40,34	47 (25)	18,7-31,4	0,07
Вес (кг)	82,9±2,7	82,2-83,6	83,1±2,8	82,3-83,9	0,80
Пациенты весом ⩾90 — <100 кг	30 (16)	10,9-21,8	41 (22)	15,9-28,0	0,19
Вес (кг)	92,5±2,9	91,5-93,6	92,1±2,6	91,3-92,9	0,80
Пациенты весом ⩾100 кг	33 (17)	12,3-23,5	33 (17)	12,2-23,4	1,00
Вес (кг)	107,2±6,5	104,9-109,5	109,4±11,1	105,4-113,3	0,82

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

В таблице 2 дано распределение пациентов в группах Фортелизина® и Метализе® в зависимости от массы тела пациентов. Один пациент в группе Фортелизина® был исключен из исследования эффективности независимым экспертом по мониторингу данных ввиду отсутствия у пациента с ОИМпST.

Распределение пациентов в зависимости от массы тела в группах препаратов Фортелизин® и Метализе® было в целом равномерное: до 60 кг по 4 пациента, от 60 до 70 кг — 21 и 23, соответственно, от 70 до 80 кг — 39 и 43 пациента с преобладанием в группе Метализе®, от 80 до 90 кг пациентов было больше в группе Фортелизина®, чем в группе Метализе® — 63 и 47 человек, соответственно, в группе пациентов от 90 до 100 кг картина была обратная — преобладание было в группе Метализе® —

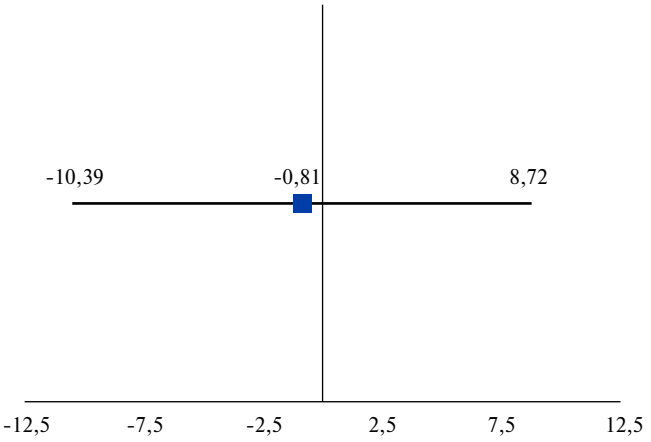


Рис. 1. Проверка гипотезы "не меньшей эффективности" препарата Фортелизин® (приведены двусторонние 95% ДИ).

41 пациент vs 30 в группе Фортелизина®. В подгруппе свыше 100 кг отмечено одинаковое число пациентов в обеих группах — по 33 человека.

Во всех подгруппах пациентов с различной массой тела разница между препаратами Фортелизин® и Метализе® была статистически недостоверной. Средняя масса тела во всех подгруппах с различной массой была сравнима в группах Фортелизина® и Метализе®. Разница между показателями была статистически недостоверна.

Результаты первичных и вторичных критериев эффективности в исследовании ФРИДОМ1 подробно описаны ранее [9].

В исследовании ФРИДОМ1 оценка "не меньшей эффективности" проводилась по разнице достижения реперфузии по критериям TIMI 2 + TIMI 3 в группах препаратов Фортелизин® и Метализе®.

Разница в достижении восстановления кровотока по данным коронарной ангиографии (КАГ) TIMI 2 + TIMI 3 с 95% ДИ в группах Фортелизина® и Метализе® (разница абсолютного риска) составила -0,81%, 95% ДИ от -10,39% до 8,72%, что подтвердило проверяемую в исследовании гипотезу "не меньшей эффективности", т.к. левый 95% ДИ разницы абсолютных рисков не выходил за пределы границы, равной 12,5% (рис. 1) ($p_{\text{не меньшей эффективности}}<0,0069$).

В таблице 3 представлены результаты эффективности препаратов Фортелизин® и Метализе® по динамике ЭКГ к 90 мин после тромболизиса. В группе Фортелизина® в подгруппе до 60 кг эффективность по ЭКГ составила 75%, от 60 до 70 кг — 76%, от 70 до 80 кг — 82%, от 80 до 90 кг — 81%, от 90 до 100 кг — 81%, свыше 100 кг — 79%.

В группе Метализе® в подгруппах с различной массой тела были получены аналогичные результаты эффективности по данным ЭКГ: в подгруппе до 60 кг — 75%, от 60 до 70 кг — 83%, от 70 до 80 кг — 86%, от 80 до 90 кг — 77%, от 90 до 100 — 81%, >100 кг — 76%. Разница между всеми подгруппами

Таблица 3

Эффективность препаратов Фортелизин® vs Метализе® в подгруппах с различной массой тела по данным ЭКГ (90 мин)

Наименования показателя	Фортелизин® (n=190)		Метализе® (n=191)		p
	n (%)	95% ДИ	n (%)	95% ДИ	
Пациенты весом <60 кг	n=4 3 (75)	19,4-99,4	n=4 3 (75)	19,4-99,4	1,00
Пациенты весом ⩾60 — <70 кг	n=21 16 (76)	52,8-91,8	n=23 19 (83)	61,2-95,1	0,72
Пациенты весом от ⩾70 — <80 кг	n=39 32 (82)	66,5-92,5	n=43 37 (86)	72,1-94,7	0,76
Пациенты весом от ⩾80 — <90 кг	n=63 51 (81)	69,1-89,8	n=47 36 (77)	62,0-87,7	0,64
Пациенты весом ⩾90 — <100 кг	n=30 24 (80)	61,4-92,3	n=41 33 (81)	65,1-91,2	1,00
Пациенты весом ⩾100 кг	n=33 26 (79)	61,1-91,0	n=33 25 (76)	57,7-88,9	1,00
Всего	152 (80)	73,6-85,4	153 (80)	73,7-85,5	0,87

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

Таблица 4

Эффективность препаратов Фортелизин® vs Метализе® в подгруппах с различной массой тела по данным КАГ (TIMI 2-3)

Наименования показателя	Фортелизин® (n=190)		Метализе® (n=185)		p
	n (%)	95% ДИ	n (%)	95% ДИ	
Пациенты весом <60 кг	n=4 4 (100)	39,8-100,0	n=4 2 (50)	6,8-93,2	0,43
Пациенты весом ⩾60 — <70 кг	n=21 17 (81)	58,1-94,6	n=21 14 (67)	43,0-85,4	0,48
Пациенты весом от ⩾70 — <80 кг	n=39 29 (74)	57,9-87,0	n=43 36 (84)	69,3-93,2	0,41
Пациенты весом от ⩾80 — <90 кг	n=63 44 (70)	57,0-80,8	n=46 33 (72)	56,5-84,0	1,00
Пациенты весом ⩾90 — <100 кг	n=30 20 (67)	47,2-82,7	n=38 25 (66)	48,7-80,4	1,00
Пациенты весом ⩾100 кг	n=33 19 (58)	39,2-74,5	n=33 21 (64)	45,1-79,6	0,80
Всего	133 (70)	62,9-76,4	131 (71)	63,7-77,2	0,76

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

была статистически недостоверной ($p_1=1,00$; $p_2=0,72$; $p_3=0,76$; $p_4=0,64$; $p_5=1,00$; $p_6=1,00$).

В таблице 4 представлены результаты эффективности препаратов Фортелизин® и Метализе® по данным КАГ (TIMI 2-3). В группе Фортелизина® в подгруппе пациентов до 60 кг кровоток в инфаркт-связанной коронарной артерии восстановился у всех 4 пациентов (100%), в подгруппе пациентов от 60 до 70 кг коронарный кровоток восстановился в 81% случаев, в подгруппе от 70 до 80 кг — у 74%, в подгруппе пациентов от 80 до 90 кг — у 70%, в подгруппе от 90 до 100 кг — в 67% случаев, в подгруппе >100 кг — в 58%.

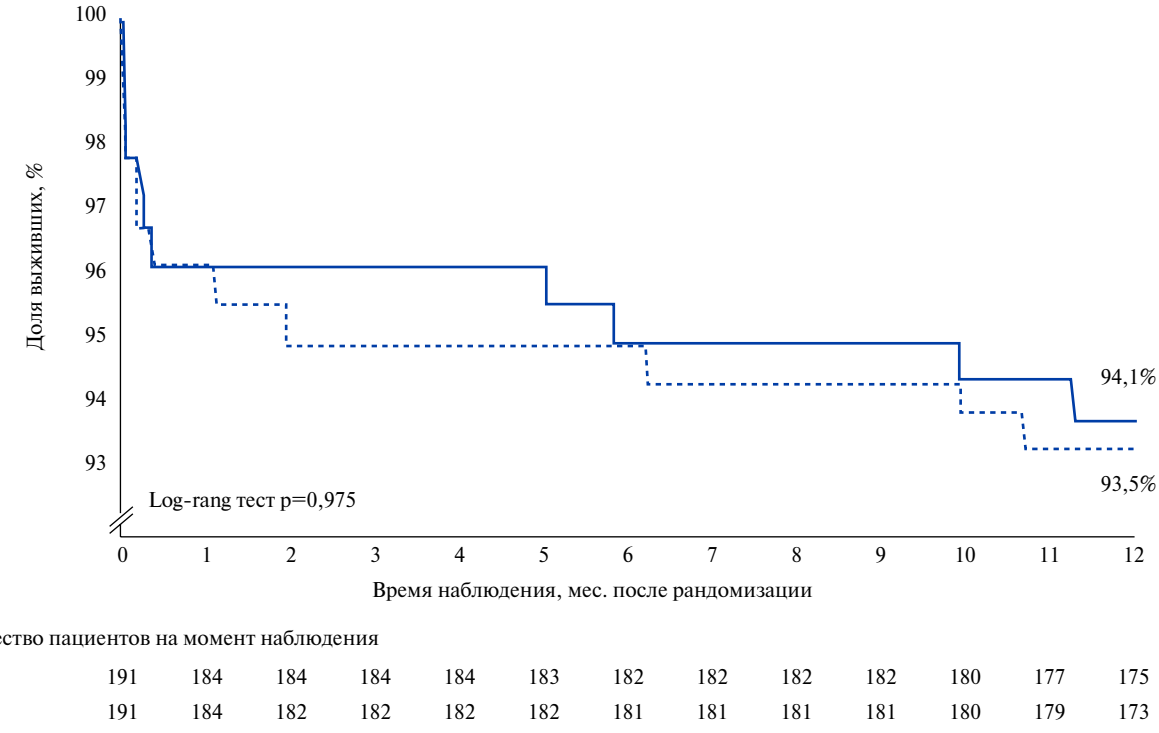
В группе Метализе® в подгруппах с различной массой тела были получены сравнимые результаты

Таблица 5

Однолетние результаты и клинические исходы исследования ФРИДОМ1

Наименование критерия	Фортелизин® (n=191), n (%)	Метализе® (n=191), n (%)	p
Однолетний статус пациента	186 (97)	185 (97)	>0,99
Статус не известен	5 (3)	6 (3)	>0,99
Однолетняя смертность от любой причины	11 (6)	12 (7)	0,83
Однолетняя смертность от ССЗ	10 (5)	12 (7)	0,67
Смертность от любой причины в течение 30 дней	7 (4)	7 (4)	>0,99
Смертность от ССЗ в течение 30 дней	7 (4)	7 (4)	>0,99
Смертность от любой причины между 30 днем и 1 годом, в т.ч.:	4 (2)	5 (3)	0,77
— от ССЗ	3 (2)	5 (3)	0,84
— от других причин	1 (1)	0 (0)	0,75
Однолетняя выживаемость	175 (94)	173 (94)	0,91

Сокращение: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.



Количество пациентов на момент наблюдения

Фортелизин	191	184	184	184	184	183	182	182	182	182	180	177	175
Метализе	191	184	182	182	182	182	181	181	181	181	180	179	173

Рис. 2. Кривые Каплан-Майера по однолетней выживаемости пациентов в группах Фортелизин® и Метализе®.

по данным КАГ: в подгруппе до 60 кг — 50%, от 60 до 70 кг — 67%, от 70 до 80 кг — 84%, от 80 до 90 кг — 70%, от 90 до 100 кг — 66%, >100 кг — 64%. Разница между всеми подгруппами Фортелизина® и Метализе® по данным эффективности по КАГ была статистически недостоверной (p_1=0,43; p_2=0,48; p_3=0,41; p_4=1,00; p_5=1,00; p_6=0,80).

Таким образом, применение препарата Фортелизин® в единой дозе 15 мг во всех подгруппах с массой тела <60 кг и >100 кг показывает сравнимую эффективность с препаратом Метализе®, вводимом в дозах: 1) 30 мг при массе тела <60 кг, 2) 35 мг — при массе тела от 60 до 70 кг, 3) 40 мг — при массе тела от 70 до 80 кг, 4) 45 мг — при массе тела от 80 до 90 кг, 5) 50 мг — при массе тела >90 кг.

В таблице 5 представлены однолетние результаты и клинические исходы применения препарата Фортелизин® в исследовании ФРИДОМ1.

Однолетний статус пациента был определен у 186 из 191 (97%) в группе Фортелизина® и у 185 из 191 (97%) пациента в группе Метализе®. Однолетняя смертность от любой причины составила 6% и 7% в группах Фортелизина® и Метализе®, соответственно (p=0,83).

Таблица 6

Основные характеристики пациентов, участвующих в мониторинге эффективности и безопасности применения препарата Фортелизин®

Количество пациентов	19243	%
Пол (М/Ж)	13374/5869	70/30
Возраст, mediana, Min-max (лет)	66 19-98	
Количество пациентов >75 лет	2583	13
Локализация инфаркта Передний Нижний Другая	 9234 8551 1458	 48 44 8
Время боль-игла, mediana, Min-max (мин)	182 20-720	
Признаки реперфузии (снижение подъема ST на 50%) на 90 мин	14624	76
TIMI (n=4805) 3 2 3+2	 1779 1643 3422	 37 34 71
Госпитальная летальность	962	5
Большие кровотечения В том числе: внутричерепное кровоизлияние	250 92	1,3 0,5
Малые кровотечения	461	2,4

Однолетняя смертность от ССЗ в группе Фортелизина® составила — 5%, в группе Метализе® — 7% (p=0,67).

Смертность от любой причины между 30 днем и 1 годом в группе Фортелизина® отмечена у 4 пациентов (2%), у 3 из них от ССЗ (2%), в группе Метализе® — у всех 5 пациентов (3%) от ССЗ. Разница была статистически недостоверна (p=0,77).

Однолетняя выживаемость была высокой и составила 94% в обеих группах (рис. 2).

Начиная с 2013г по настоящее время клиническое применение препарата Фортелизин®, вводимого в дозе 15 мг вне зависимости от массы тела, насчитывает >50 тыс. пролеченных пациентов.

Мониторинг эффективности и безопасности препарата Фортелизин® осуществляется постоянно с июня 2013г по декабрь 2021г. В этот период он охватил 19243 пациентов с ОИМпST. Средний возраст пациентов, которым вводился препарат Фортелизин®, составил 66 лет, старше 75 лет было 2583 человека (13%), мужчины составили 70% от общего числа пациентов. По локализации патологии преобладал передний инфаркт миокарда (табл. 6). Медиана времени от начала симптомов инфаркта миокарда до введения препарата Фортелизин® составила 182 мин. Признаки реперфузии миокарда, по данным ЭКГ, к 90 мин отмечались у 14624 пациентов, что составило 76%. По данным КАГ восстановление коронарного кровотока по критериям TIMI 3 наблюдалось у 1779 из 4805 пациентов (37%), по критерию TIMI 2 — у 1643 пациентов (34%), всего по сумме TIMI 2 + 3 — у 3422 пациентов (71%).

Госпитальная летальность составила 5%, большие кровотечения наблюдались у 250 пациентов (1,3%), из которых у 92 развилось внутричерепное кровоизлияние (0,5%), малые кровотечения, как правило из мест пункций, отмечались в 2,4% случаев.

Обсуждение

Приведенные выше результаты многоцентрового рандомизированного клинического исследования ФРИДОМ1, его однолетние клинические исходы показывают высокую выживаемость пациентов, которым применялся препарат Фортелизин® в рамках фармакоинвазивной стратегии. Широкий опыт применения препарата Фортелизин® в реальной клинической практике, начиная с 2013г, у более чем 50 тыс. пациентов, как на раннем госпитальном, так и, прежде всего, на догоспитальном этапах оказания медицинской помощи в Российской Федерации, говорит о высокой эффективности и безопасности препарата, а его однократное болюсное введение в течение 10-15 сек в единой дозе 15 мг при любой массе тела пациента делает удобным в применении в условиях СМП.

Вместе с тем необходимость определения дозы препарата Метализе® в зависимости от массы тела пациента может увеличивать вероятность ошибки медицинского персонала при определении (уточнении) достоверного веса пациента, что создает определенное неудобство при проведении догоспитального тромболизиса препаратом Метализе® в условиях СМП.

В литературе широко представлен опыт применения препарата Фортелизин® в дозе 15 мг вне зависимости от массы тела как на догоспитальном, так и госпитальном этапах в реальной клинической практике [11-25].

Под эгидой Общества специалистов по неотложной кардиологии результаты применения препарата Фортелизин® в единой дозе в 15 мг неоднократно обсуждались на Российских конгрессах кардиологов, Конгрессах неотложной кардиологии, СМП, представлялись на международных форумах. С 2015г по настоящее время препарат Фортелизин® входит в обновленный перечень “Жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов”, а курсовая стоимость тромболизиса препаратом Фортелизин® на 20% меньше, чем препаратом Метализе®.

В 2019г препарат Фортелизин® был включен в Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСпST).

С 2020г препарат Фортелизин® представлен в Клинических рекомендациях Российского кардиологического общества по “Острому инфаркту миокарда

с подъемом сегмента ST электрокардиограммы", одобренных научно-практическим советом Минздрава России.

Приказом Минздрава России № 1165н от 28.10.2020 препарат Фортелизин® входит в обновленные требования к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями укладок и наборов для оказания СМП.

Приказом Минздрава России № 612н от 10.06.2021г препарат Фортелизин® включен в "Стандарт медицинской помощи взрослым при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)", что в полной мере сняло существовавшие ранее административные барьеры для его широкого применения [26].

Препарат Фортелизин® является единственным отечественным тромболитическим препаратом для однократного болюсного введения и включен во все нормативные и регламентные документы Минздрава России, определяющие порядки и стандарты оказания медицинской помощи пациентам ОИМпST, и может применяться на любом ее этапе, включая догоспитальный, а также при осуществлении фармакоинвазивной стратегии лечения острого инфаркта миокарда.

В сентябре 2021г в Lancet Neurology были опубликованы результаты исследования ФРИДА — "Неиммуногенная рекомбинантная стафилокиназа в сравнении с альтеплазой у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) не позднее 4,5 ч от начала симптомов" [27], основанием проведения которого послужили приведенные выше результаты высокой эффективности и безопасности препарата Фортелизин® у пациентов с ОИМпST.

Исследование ФРИДА показало, что неиммуногенная стафилокиназа (препарат Фортелизин®, "СупраГен", Москва, Россия) является эффективным и безопасным тромболитическим средством для лечения пациентов с ИИ в первые 4,5 ч от начала симптомов. Быстрый и легкий способ введения препарата Фортелизин в виде однократного болюса в единой дозе 10 мг у всех пациентов без необходимости их взвешивания упрощает и расширяет возможности его клинического применения.

Таким образом, препарат Фортелизин® является единственным в мире разрешенным тромболитическим препаратом, применяемым однократно болюсно как при ОИМпST, так и при ИИ, в единой дозе вне зависимости от массы тела пациента.

Заключение

Применение препарата Фортелизин® в исследовании ФРИДОМ1 и реальной клинической практике в виде однократного быстрого (10 сек) болюса в единой дозе 15 мг у пациентов с ОИМпST с любой массой тела показало свою высокую эффективность и безопасность, в т.ч. и на догоспитальном этапе в условиях СМП.

Отношения и деятельность. Марков В. А., Вышлов Е. В., Макаров Е. Л., Клейн Г. В. получали спонсорские гонорары за исследования от Берингер Ингельхайм, СупраГен и лекторские вознаграждения от АстраЗенека, Берингер Ингельхайм, Байер, Санофи, СупраГен. Аксентьев С. Б. получал спонсорские гонорары за исследования от Санофи, НМИЦ Кардиологии, СупраГен и лекторские вознаграждения от АстраЗенека, Байер, СупраГен. Дупляков Д. В., Платонов Д. Ю., Рабинович Р. М. получали спонсорские гонорары за исследования от Пфайзер, СупраГен и лекторские вознаграждения от Берингер Ингельхайм, Байер, Санофи, СупраГен. Константинов С. Л., Кулибаба Е. В. получали лекторские вознаграждения от АстраЗенека, Берингер Ингельхайм, СупраГен. Баранов Е. А., Крицкая О. В., Пономарев Э. А., Юневич Д. С. получали спонсорские гонорары за исследования от СупраГен. Талибов О. Б. получал гонорары за консультации по разработке дизайна и статистическую обработку результатов исследований от Берингер Ингельхайм, СупраГен, Колединский А. Г. получал лекторские вознаграждения от АстраЗенека, Байер, СупраГен. Терещенко С. Н. получал гранты от Пфайзер, Новартис, Сервье, спонсорские гонорары за исследования от Амджен, АстраЗенека, Байер, Сервье, Санофи, Вифор, Пфайзер, Такеда, Берлин Хеми, лекторские вознаграждения от Амджен, АстраЗенека, Байер, Сервье, Санофи, Вифор, Пфайзер, Такеда, Берлин Хеми, Берингер Ингельхайм, Евросервис, Аспен, СупраГен. Шахнович Р. М. получал лекторские вознаграждения от Амджен, АстраЗенека, Пфайзер, Байер, Берингер Ингельхайм, Новартис, Санофи, Сервье, Берлин Хеми, КРКА, Аспен, Эбботт, СупраГен. Ускач Т. М. получала лекторские вознаграждения от Акрихин, АстраЗенека, Берингер Ингельхайм, Гедеон Рихтер, Новартис, Пфайзер, Сервье, СупраГен. Яровая Е. Б., Куценко В. А., Орловский А. А., Вязова Н. Л. — конфликт интересов не заявляется.

Литература/References

1. The task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European society of cardiology (ESC) 2017 ESC guidelines for the management of acutemyocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Russian Journal of Cardiology. 2018;(5):103-58. (In Russ.) Рабочая группа ЕОК. Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017. Российский кардиологический журнал. 2018;(5):103-58. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-103-158.

2. Staroverov II, Shakhnovich RM, Gilyarov MYu, et al. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of acute coronary syndrome with ST segment elevation (STEMI). Eurasian heart journal. 2020;(1):4-77. (In Russ.) Староверов И. И., Шахнович Р. М., Гиляров М. Ю. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСПST). Евразийский кардиологический журнал. 2020;(1):4-77. doi:10.38109/2225-1685-2020-1-4-77.

3. Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4103.
4. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, et al. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis. JAMA. 2000;283:2686-892.
5. Collen D. Staphylokinase: a potent, uniquely fibrin-selective thrombolytic agent. Nat Med. 1998;4:279-84. doi:10.1038/nm0398-279.
6. Markin SS, Semenov AM, Arzamascev EV, et al. Fortelizyn in patients with acute myocardial infarction. Medical Academic Journal. 2012;12(1):80-6. (In Russ.) Маркин С. С., Семенов А. М., Арзамасцев Е. В. и др. Доклинические и клиническое исследование фибринселективного тромболитического препарата Фортелизин®. Медицинский академический журнал. 2012;12(1):80-6.
7. Vanderschueren S, Dens J, Kerdsinchai P, et al. Randomized coronary patency trial of double-bolus recombinant staphylokinase versus front-loaded alteplase in acute myocardial infarction. Am Heart J. 1997;134:213-9.
8. Markin SS, Semenov AM, Markov VA, et al. Clinical trial of fibrinselective thrombolytic pharmaceutical agent FORTELYZIN (III Phase). Rudn J Med. 2012;(1):105-10. (In Russ.) Маркин С. С., Семенов А. М., Марков В. А. и др. Клиническое исследование отечественного фибринселективного тромболитического препарата Фортелизин® (III фаза). Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2012;(1):105-10.
9. Markov VA, Duplyakov DV, Konstantinov SL, et al. Fortelyzin® versus Metalyse® in ST-segment elevation myocardial infarction: results of multicenter randomized trial FRIDOM 1, Kardiologicheskij Vestnik. 2017;12(3):52-9. (In Russ.) Марков В. А., Дупляков Д. В., Константинов С. Л. и др. Фортелизин® в сравнении с Метализе® при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: результаты многоцентрового рандомизированного исследования ФРИДОМ1. Кардиологический вестник. 2017;12(3):52-9.
10. Markov VA, Duplyakov DV, Konstantinov SL, et al. Fortelyzin® in comparison with Metalyse® for ST-elevated myocardial infarction: one-year results and clinical outcomes of a multicenter randomized study FRIDOM1. Russian Journal of Cardiology. 2018;(11):110-6. (In Russ.) Марков В. А., Дупляков Д. В., Константинов С. Л. и др. Фортелизин® в сравнении с Метализе® при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: однолетние результаты и клинические исходы многоцентрового рандомизированного исследования ФРИДОМ1, Российский кардиологический журнал. 2018;(11):110-6. doi:10.15829/1560-4071-2018-11-110-116.
11. Vatutin NT, Kostogryz VB, Kostogryz AI, et al. Effectiveness of thrombolysis by non-immunogenic staphylokinase in patient with ST-elevation myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2016;(10):105-6. (In Russ.) Ватутин Н. Т., Костогрыз В. Б., Костогрыз А. И. и др. Эффективность тромболитической терапии с применением неиммуногенной стафилокиназы у больного острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Российский кардиологический журнал. 2016;(10):105-6.
12. Vatutin NT, Kostogryz VB, Stolika OI. Efficacy of the thrombolytic drug Fortelizin® in patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation. In the collection: Donetsk readings 2016. Education, science and modern challenges. Materials of the I International Scientific Conference. 2016. pp. 292-293. (In Russ.) Ватутин Н. Т., Костогрыз В. Б., Столика О. И. Эффективность тромболитического препарата Фортелизин® у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. В сборнике: Донецкие чтения 2016. Образование, наука и вызовы современности. Материалы I Международной научной конференции. 2016. сс. 292-293.
13. Kireev KA, Krasnopeev AV. Our experience of hospital thrombolytic therapy for acute myocardial infarction with ST-segment elevation in a regional vascular center. Siberian Scientific Medical Journal. 2016;36(2):74-8. (In Russ.) Киреев К. А., Краснопеев А. В. Наш опыт госпитальной тромболитической терапии при остром инфаркте миокарда с подъёмом сегмента ST в региональном сосудистом центре. Сибирский научный медицинский журнал. 2016;36(2):74-8.
14. Alekseeva YaV, Vyshlov EV, Markov VA. Recombinant nonximmunogenic staphylokinase in the treatment of patients with acute myocardial infarction. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2016;31(2):51-4. (In Russ.) Алексеева Я. В., Вышлов Е. В., Марков В. А. Рекомбинантная неиммуногенная стафилокиназа в лечении острого инфаркта миокарда. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2016;31(2):51-4.
15. Khripun AV, Malevanny MV, Kulikovskikh YaV, Kastanayan AA. In-patient outcomes of pharmacoinvasive reperfusion strategy for ST elevation. Rus J Cardiol. 2016;(3):99-104. (In Russ.) Хрипун А. В., Малеванный М. В., Куликовских Я. В., Кастанаян А. А. Госпитальные результаты фармако-инвазивной стратегии реперфузии в лечении пациентов с острым инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST. Российский кардиологический журнал. 2016;(3):99-104.
16. Kostogryz VB. Results of Hospital Use of Recombinant Non-Immunogenic Staphylokinase in Patients with ST-Elevated Myocardial Infarction. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(1):51-4. (In Russ.) Костогрыз В. Б. Результаты госпитального применения рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(1):51-4.
17. Rebrov BA, Bludova NG, Volkov ES, Rebrova OA. Experience of application of thrombolytic preparation fortelysin in the treatment of acute myocardial infarction. University Clinic scientific practical journal. 2017;(4-1):164-7. (In Russ.) Ребров Б. А., Блудова Н. Г., Волков Е. С., Реброва О. А. Опыт применения тромболитического препарата Фортелизин в лечении острого инфаркта миокарда. Университетская Клиника. 2017;(4-1):164-7.
18. Sudakova OA, Malygin AS, Maksimenko SA, Varpetyan EE. Pharmacoeconomical analysis of the use of Fortelizin in acute myocardial infarction. Tver Medical Journal. 2017;(1):48-50. (In Russ.) Судакова О. А., Малыгин А. С., Максименко С. А., Варпетян Э. Э. Фармакоэкономический анализ применения Фортелизина при остром инфаркте миокарда. Тверской медицинский журнал. 2017;(1):48-50.
19. Vishlov EV, Alekseeva YaV, Gerasimets EA, Markov VA. Experimental and clinical studies of staphylokinase and Fortelyzin®. Kardiologija. 2017;2:57-61. (In Russ.) Вышлов Е. В., Алексеева Я. В., Герасимец Е. А., Марков В. А. Экспериментальные и клинические исследования стафилокиназы и Фортелизина® "Кардиология. Новости. Мнения. Обучение" 2017;2:57-61.
20. Fedorov AV, Belova LP. The principles of organization of aid and pre-hospital thrombolysis patients with acute coronary syndrome in the Chuvash Republic. Emergency medical care. 2017;18(3):39-43. (In Russ.) Федоров А. В., Белова Л. П. Принципы оказания скорой медицинской помощи и роль тромболитической терапии при ОКС с подъемом сегмента ST в Чувашской Республике. Скорая медицинская помощь. 2017;18(3):39-43.
21. Mazur ES, Rabinovich RM, Mazur VV, et al. Comparative Results of Recombinant Non-Immunogenic Staphylokinase and Tenecteplase Use in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Real Clinical Practice. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(4):463-8. (In Russ.) Мазур Е. С., Рабинович Р. М., Мазур В. В. и др. Сравнительные результаты применения рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы и тенектеплазы при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в реальной клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(4):463-8. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-4-463-468.
22. Khripun AV, Kastanayan AA, Malevannyi MV, Kulikovskikh YaV. The short-term outcomes of pharmaco-invasive reperfusion strategy in STEMI depending on the choice of thrombolytic drug. Emergency Cardiology. 2018;(3):12-22. (In Russ.) Хрипун А. В., Кастанаян А. А., Малеванный М. В., Куликовских Я. В. Ближайшие результаты фармакоинвазивной стратегии реперфузии при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от выбора тромболитического препарата. Неотложная кардиология 2018;(3):12-22. doi:10.25679/EMERGCARDIOLOGY.2019.94..3..002.
23. Yunevich DS, Aksentiev SB. To the question of efficacy and safety of Fortelyzin® therapy on acute coronary syndrome: two clinical cases. Eurasian heart journal. 2018;(1):82-9. (In Russ.) Юневич Д. С., Аксентьев С. Б. К вопросу эффективности и безопасности Фортелизина® при остром коронарном синдроме: два клинических случая. Евразийский кардиологический журнал. 2018;(1):82-9.
24. Klein GV, Chukseev SE, Nikolaev MA, Timofeev AA. Prolonged Successful Cardiopulmonary Resuscitation with Thrombolysis in a Patient with Acute Coronary Syndrome. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(6):864-9. (In Russ.) Клейн Г. В., Чуксеев С. Е., Николаев М. А., Тимофеев А. А. Продолжительная успешная сердечно-легочная реанимация с использованием тромболизиса у пациента с острым коронарным синдромом. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(6):864-9.
25. Khripun AV, Kastanayan AA, Malevannyi MV, Kulikovskikh YaV. Long-Term Outcomes of Pharmacoinvasive Reperfusion Strategy Depending on the Choice of Thrombolytic Agent in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(2):180-90 (In Russ.) Хрипун А. В., Кастанаян А. А., Малеванный М. В., Куликовских Я. В. Отдаленные результаты фармако-инвазивной стратегии реперфузии при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от выбора тромболитического препарата. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2019;15(2):180-90. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-2-180-190.
26. Gorbacheva SM, Antipina LG, Gorbachev VI. Some legal issues of thrombolytics Fortelizin® n the Russian Federation in acute coronary syndromes. "Emergency Doctor". 2017;(4). (In Russ.) Горбачева С. М., Антипина Л. Г., Горбачев В. И. Некоторое нормативные вопросы применения тромболитика ФОРТЕЛИЗИН® в Российской Федерации при остром коронарном синдроме. Врач скорой помощи. 2017;(4).
27. Gusev EI, Martynov MYu, Nikonov AA, et al. the FRIDA Study Group. Non-immunogenic recombinant staphylokinase versus alteplase for patients with acute ischaemic stroke 4·5 h after symptom onset in Russia (FRIDA): a randomised, open label, multicentre, parallel-group, non-inferiority trial. The Lancet Neurology. 2021;20(9):721-8. doi:10.1016/S1474-4422(21)00210-6.

Российский кардиологический журнал 2022;27(8):5192
doi:10.15829/1560-4071-2022-5192
https://russjcardiol.elpub.ru

ПРЕСС-РЕЛИЗЫ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Совершенствование системы оказания медицинской помощи и лекарственного обеспечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью на территории Северо-Западного федерального округа. Пресс-релиз

Отношения и деятельность. Научно-практическое мероприятие проходило при поддержке ООО АстраЗенека.

Рукопись получена 16.08.2022
Принята к публикации 17.08.2022

CC BY 4.0

Для цитирования: Совершенствование системы оказания медицинской помощи и лекарственного обеспечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью на территории Северо-Западного федерального округа. Пресс-релиз. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(8):5192. doi:10.15829/1560-4071-2022-5192. EDN TYXFOQ

Improving the system of medical care and drug provision for patients with chronic heart failure in the North-Western Federal District. Press release

Relationships and Activities. The scientific and practical event was held with the support of AstraZeneca LLC.

Received: 16.08.2022 **Accepted:** 17.08.2022

For citation: Improving the system of medical care and drug provision for patients with chronic heart failure in the North-Western Federal District. Press release. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(8):5192. doi:10.15829/1560-4071-2022-5192. EDN TYXFOQ

В ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова" Минздрава России (далее НМИЦ им. В.А. Алмазова) 24 мая 2022г состоялось научно-практическое мероприятие Российского кардиологического общества под председательством генерального директора, главного внештатного специалиста-кардиолога Минздрава России по Северо-Западному, Южному, Северо-Кавказскому, Приволжскому федеральным округам **Шляхто Евгения Владимировича** с участием ведущих экспертов НМИЦ им. В.А. Алмазова **Звартау Надежды Эдвиновны** — заместителя генерального директора по работе с регионами, **Виллевальде Светланы Вадимовны** — начальника службы анализа и перспективного планирования, заведующей кафедрой кардиологии ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова, **Яковлева Алексея Николаевича** — начальника службы по развитию регионального здравоохранения. В работе мероприятия активное участие приняли главные внештатные специалисты по профилю кардиология, терапия и неврология субъектов Северо-Западного федерального округа (СЗФО), организаторы здравоохранения субъектов СЗФО, руководители медицинских организаций, оказывающих специализированную медицинскую помощь пациентам с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Е.В. Шляхто и эксперты НМИЦ им. В.А. Алмазова в ходе своих докладов актуализировали вопрос принятия пациент-ориентированных решений в сфере оказания медицинской помощи пациентам с ХСН, внедрения цифрового здравоохранения, организации лекарственной помощи для достижения стратегических задач — увеличения продолжительности жизни населения и снижения смертности от хронических сердечно-сосудистых заболеваний как на федеральном, так и на региональном уровнях. По словам **Е.В. Шляхто**, достижение целевых показателей федерального проекта "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" позволит дополнительно сохранить до 65 тыс. жизней в СЗФО, причем большая часть из них приходится именно на хронические заболевания: "Если бы мы выполнили все показатели федерального проекта по доле лиц, которые получают препараты в амбулаторных условиях, которые стоят на диспансерном учете, снизили летальность среди амбулаторных пациентов с болезнями системы кровообращения, то мы могли бы сохранить не менее 50 тысяч жизней".

По словам заместителя генерального директора по работе с регионами **Н.Э. Звартау**, в настоящее время в рамках льготного лекарственного обеспечения терапию получают большинство пациентов, однако ее качественный состав не оптимален по таким классам препаратов, как статины, антиагреганты, антикоагулянты, бета-блокаторы и т.д. Одним из основных направлений развития программы льготного обеспечения эксперт назвала расширение с включением категории больных ХСН. "*Хроническая сердечная недостаточность является тем заболеванием, о котором говорят больше всего в рамках расширения перечня препаратов для лечения пяти категорий па-*

циентов, которые в настоящее время включены в программу льготного лекарственного обеспечения пациентов с болезнями системы кровообращения высокого риска. Даже обсуждается возможность выделения их в отдельную категорию для более длительного обеспечения" — подчеркнула Надежда Звартау.

Ведущий специалист службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов НМИЦ им. В.А. Алмазова **А.Е. Соловьева** отметила, что важность организации медицинской помощи пациентам с ХСН обусловлена высоким риском неблагоприятных событий, а также наличием действенных стратегий снижения риска смерти, демонстрирующих эффект уже в краткосрочной перспективе. "*Даже при охвате небольшой группы в рамках пилотных проектов можно показать существенное улучшение прогноза пациентов путем назначения оптимальной медикаментозной терапии. Мы хорошо знаем, что комбинация современных препаратов для лечения пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса позволяет снизить риск смерти*", — отметила эксперт.

В ходе своего доклада **С.В. Виллевальде** уделила внимание значимости образовательных программ как для врачей, среднего медицинского персонала, так и для пациентов. Было подчёркнуто, что НМИЦ им. В.А. Алмазова подготовил все необходимые типовые материалы для организации помощи пациентам с ХСН на региональном уровне.

Н.С. Смирнова — юрист, эксперт Общественного совета Комитета Государственной Думы по охране здоровья в области медицинского права в ходе своего доклада подчеркнула важность региональных инициатив в вопросе внедрения программ льготного лекарственного обеспечения пациентов с ХСН, осветила существующие возможности регионального законодательства и актуализировала полномочия региональных органов исполнительной власти в сфере здравоохранения в разработке и внедрении таких программ.

Главные внештатные кардиологи Калининградской области **Д.Н. Язиков**, Ленинградской области **В.Э. Львов**, Псковской области **Н.С. Шкурина** выступили с докладами о статусе специализированных региональных программ для больных ХСН и планами по их развитию, в т.ч. с реализацией дополнительного льготного лекарственного обеспечения. Главные кардиолог и терапевт Республики Карелия **А.В. Малафеев** и **Н.Н. Везикова** поделились с участниками результатами программы льготного лекарственного обеспечения пациентов с ХСН, где в основе — пациент с диагнозом ХСН вне зависимости от наличия инвалидности. Программа уже второй год реализуется в Республике и вносит свой положительный вклад в увеличение продолжительности жизни у пациентов с ХСН и снижение смертности от болезней системы кровообращения.

Мероприятие завершила дискуссия, в ходе которой все участники подчеркнули важность развития региональных программ по ХСН и включения таких пациентов в программы льготного лекарственного обеспечения. Это способствует совершенствованию диспансерного наблюдения за таргетными группами пациентов, повышению образовательного уровня врачей, информированности пациентов о заболевании и их социальной ответственности, а также улучшению качества оказания медицинской помощи как в отдельной медицинской организации, так и в регионе в целом.

Российский кардиологический журнал 2022;27(8):5193
doi:10.15829/1560-4071-2022-5193
https://russjcardiol.elpub.ru

ПРЕСС-РЕЛИЗЫ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Совершенствование системы оказания медицинской помощи и лекарственного обеспечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью на территории Южного федерального округа. Пресс-релиз

Отношения и деятельность. Научно-практическое мероприятие проходило при поддержке ООО АстраЗенека.

Рукопись получена 16.08.2022
Принята к публикации 17.08.2022

CC BY 4.0

Для цитирования: Совершенствование системы оказания медицинской помощи и лекарственного обеспечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью на территории Южного федерального округа. Пресс-релиз. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(8):5193. doi:10.15829/1560-4071-2022-5193. EDN TWUBHT

Improving the system of medical care and drug provision for patients with chronic heart failure in the Southern Federal District. Press release

Relationships and Activities. The scientific and practical event was held with the support of AstraZeneca LLC.

Received: 16.08.2022 **Accepted:** 17.08.2022

For citation: Improving the system of medical care and drug provision for patients with chronic heart failure in the Southern Federal District. Press release. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(8):5193. doi:10.15829/1560-4071-2022-5193. EDN TWUBHT

В ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова" Минздрава России (далее НМИЦ им. В.А. Алмазова) 30 июня 2022г состоялось научно-практическое мероприятие Российского кардиологического общества под председательством генерального директора, главного внештатного специалиста-кардиолога Минздрава России по Северо-Западному, Южному, Северо-Кавказскому, Приволжскому федеральным округам **Шляхто Евгения Владимировича** с участием ведущих экспертов НМИЦ им. В.А. Алмазова **Звартау Надежды Эдвиновны** — заместителя генерального директора по работе с регионами, **Виллевальде Светланы Вадимовны** — начальника службы анализа и перспективного планирования, заведующей кафедрой кардиологии ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова, **Яковлева Алексея Николаевича** — начальника службы по развитию регионального здравоохранения. В работе мероприятия активное участие приняли главные внештатные специалисты по профилю кардиология, терапия и неврология субъектов Южного федерального округа (ЮФО), организаторы здравоохранения субъектов ЮФО, руководители медицинских организаций, оказывающих специализированную медицинскую помощь пациентам с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Е.В. Шляхто и эксперты НМИЦ им. В.А. Алмазова в ходе своих докладов актуализировали вопрос принятия пациент-ориентированных решений в сфере оказания медицинской помощи пациентам с ХСН, внедрения цифрового здравоохранения, организации лекарственной помощи для достижения стратегических задач — увеличения продолжительности жизни населения и снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний как на федеральном, так и на региональном уровнях. По словам **Е.В. Шляхто**, в ЮФО основной акцент необходимо сделать на хронические формы сердечно-сосудистых заболеваний, которые составляют 43% в структуре смертности от болезней системы кровообращения, с оптимизацией диспансерного наблюдения, льготного лекарственного обеспечения и совершенствованием маршрутизации пациентов. Достижение целевых показателей федерального проекта "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" позволит сохранить не менее 50 тысяч жизней в ЮФО, что в основном будет связано с предотвращением смертей от хронических заболеваний.

По словам заместителя генерального директора по работе с регионами **Н.Э. Звартау**, в настоящее время необходимо сделать акцент на качественном составе терапии и длительности нахождения пациентов в программе льготного лекарственного обеспечения, т.к. оптимальная лекарственная терапия — залог успеха оказания медицинской помощи пациентам, страдающими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Одним из основных направлений развития программы льготного обеспечения эксперт назвала расширение с включением категории больных ХСН. "*Хроническая сердечная недостаточность является тем заболеванием, о котором говорят больше всего в рамках расширения перечня препаратов для лечения пяти категорий пациентов, которые в настоящее время включены в программу льготного лекарственного обеспечения пациентов с болезнями системы кровообращения высокого риска. Даже обсуждается возможность выделения их в отдельную категорию для более*

длительного обеспечения" — подчеркнула Надежда Звартау.

В ходе своего доклада **С. В. Виллевальде** уделила внимание значимости образовательных программ как для врачей, среднего медицинского персонала, так и для пациентов. Было подчёркнуто, что НМИЦ им. В. А. Алмазова подготовил все необходимые типовые материалы для организации помощи пациентам с ХСН на региональном уровне.

Н. С. Смирнова — юрист, эксперт Общественного совета Комитета Государственной Думы по охране здоровья в области медицинского права в ходе своего доклада подчеркнула важность региональных инициатив в вопросе внедрения программ льготного лекарственного обеспечения пациентов с ХСН, осветила существующие возможности регионального законодательства и актуализировала полномочия региональных органов исполнительной власти в сфере здравоохранения в разработке и внедрении таких программ.

Главный внештатный кардиолог ЮФО и Министерства здравоохранения Ростовской области **А. В. Хрипун** отметил сложности с кодированием ХСН, и, как результат, отсутствие валидных статистических данных по заболеваемости. Специалист отметил важную роль среднего медицинского персонала в диспансерном наблюдении за пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно в условиях кадрового дефицита. В настоящее время в регионе разработан и внедряется порядок маршрутизации больных ХСН, что должно существенно улучшить ситуацию с оказанием помощи данной категории пациентов. Включение ХСН в программы льготного лекарственного обеспечения позволит существенно повысить эффективность диспансерного наблюдения таких пациентов и результаты лечения за счет назначения болезнь-модифицирующей терапии.

Главный внештатный кардиолог Министерства здравоохранения Краснодарского края **Е. Д. Космачёва** также затронула вопрос кодирования ХСН и отметила, что основная доля этих пациентов кодируется как ишемическая болезнь сердца. В регионе начата работа по совершенствованию специализированной медицинской помощи пациентам с ХСН, а также формируется структура межрайонных центров и отрабатывается порядок маршрутизации в целом. В субъекте ведётся работа по формированию регистра пациентов с ХСН. Специалист также отметила, что существуют сложности в отношении дополнительных программ льготного лекарственного обеспечения пациентов с ХСН, т.к. большинство из них являются федеральными льготниками — до 76%. В связи с этим при расширении действующей программы или инициации новых необходимо обеспечить возможность включения больных ХСН вне зависимости от наличия или отсутствия инвалидности.

Главный внештатный кардиолог Комитета по здравоохранению Волгоградской области **В. В. Иваненко** рассказал о развитии медицинской помощи пациентам с ХСН, работе регистра пациентов с ХСН, о пилотном проекте по реабилитации пациентов с ХСН. В субъекте работает 12 амбулаторных центров лечения ХСН, 3 из них в области и 8 в каждом районе города Волгограда. Активно внедряются цифровые технологии и привлекается средний медицинский персонал. Специалист отметил, что ограниченное финансирование пока не позволяет создать отдельную региональную программу льготного лекарственного обеспечения для пациентов с ХСН.

Главный внештатный кардиолог Министерства здравоохранения Астраханской области **М. А. Киселёва** рассказала о региональных подходах к организации медицинской помощи пациентам с ХСН. В зависимости от тяжести заболевания выстроен порядок маршрутизации в соответствии с этапностью оказания медицинской помощи. Помощь пациентам оказывается в региональном центре и районных центрах ХСН, где ежеквартально пациенты проходят обследование, по результатам которого формируется индивидуальный план лечения и профилактики развития осложнений, включающий различные мероприятия, в т.ч. вакцинацию. Индивидуальный план передаётся для выполнения лечащему врачу в поликлинику по месту жительства. Одной из лучших практик Астраханской области является разработка и утверждение 6 моделей тарифов для ведения пациентов с ХСН в амбулаторном звене, включая оплату работы среднего медицинского персонала. В регионе ведётся регистр в локальной информационной системе, который насчитывает уже более 2000 пациентов, проводится доработка РЕГИС3 для дальнейшей интеграции с федеральными вертикально-интегрированными системами. В связи с ограниченным финансированием специализированных программ льготного лекарственного обеспечения пациентов с ХСН на региональном уровне не доступно, в ближайшей перспективе обеспечение препаратами данной категории возможно при расширении федеральной программы.

Мероприятие завершила дискуссия, в ходе которой все участники подчеркнули важность развития региональных программ по ХСН и включения таких пациентов в программы льготного лекарственного обеспечения. Это способствует совершенствованию диспансерного наблюдения за таргетными группами пациентов, повышению образовательного уровня врачей, информированности пациентов о заболевании и их социальной ответственности, а также улучшению качества оказания медицинской помощи как в отдельной медицинской организации, так и в регионе в целом.

Российский кардиологический журнал 2022;27(8):5090
doi:10.15829/1560-4071-2022-5090
https://russjcardiol.elpub.ru

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Изменение показателя моментального резерва кровотока в “артерии-доноре” при многососудистом поражении коронарного русла

Шукуров Ф. Б., Баронец Т. П., Руденко Б. А., Васильев Д. К., Фещенко Д. А.

К пациентам с многососудистым поражением коронарного русла требуется индивидуальный подход при выборе тактики реваскуляризации миокарда. В отдельных случаях требуется использование дополнительных методов оценки функциональной значимости стенозов, таких как измерение фракционного или моментального резерва кровотока, для принятия решения о выборе наиболее оптимального и безопасного метода лечения пациента. В статье представлен клинический пример изменения функциональной значимости стенозирования передней межжелудочковой артерии (артерии-доноре) после проведения эндоваскулярного лечения в бассейнах правой коронарной артерии и огибающей ветви у пациентки с трехсосудистым поражением коронарного русла и сахарным диабетом.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, моментальный резерв кровотока, чрескожное коронарное вмешательство, SYNTAX score, клинический случай.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Шукуров Ф. Б.* — врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-7307-1502, Баронец Т. П. — ординатор второго года обучения по специальности “Терапия”, ORCID: 0000-0001-8228-0840, Руденко Б. А. — д.м.н., врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, руководитель отдела инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0346-9069, Васильев Д. К. — врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-2602-5006, Фещенко Д. А. — врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, зав. операционным блоком, ORCID: 0000-0003-3851-4544.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
fshukurov@gnicpm.ru

ВТК — ветвь тупого края, мРК — моментальный резерв кровотока, ОВ — огибающая ветвь, ПКА — правая коронарная артерия, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь.

Рукопись получена 03.06.2022
Рецензия получена 05.07.2022
Принята к публикации 19.07.2022

CC BY 4.0

Для цитирования: Шукуров Ф. Б., Баронец Т. П., Руденко Б. А., Васильев Д. К., Фещенко Д. А. Изменение показателя моментального резерва кровотока в “артерии-доноре” при многососудистом поражении коронарного русла. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(8):5090. doi:10.15829/1560-4071-2022-5090. EDN AEOZHB

Change in instantaneous wave-free ratio in the donor artery in multivessel coronary disease: a case report

Shukurov F. B., Baronets T. P., Rudenko B. A., Vasiliev D. K., Feshchenko D. A.

Patients with multivessel coronary artery disease require an individual approach when choosing tactics for myocardial revascularization. In some cases, additional methods for assessing the stenosis significance should be used, such as measuring the fractional or instantaneous wave-free ratio, in order to decide on the most optimal and safe management of a patient. The article presents a case report of a change in the functional significance of stenosis of the left anterior descending artery (donor artery) after endovascular treatment in the right coronary and circumflex artery systems in a patient with three-vessel coronary disease and diabetes.

Keywords: coronary artery disease, instantaneous wave-free ratio, percutaneous coronary intervention, SYNTAX score, case report.

Relationships and Activities: none.

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

Shukurov F. B.* ORCID: 0000-0001-7307-1502, Baronets T. P. ORCID: 0000-0001-8228-0840, Rudenko B. A. ORCID: 0000-0003-0346-9069, Vasiliev D. K. ORCID: 0000-0003-2602-5006, Feshchenko D. A. ORCID: 0000-0003-3851-4544.

*Corresponding author:
fshukurov@gnicpm.ru

Received: 03.06.2022 **Revision Received:** 05.07.2022 **Accepted:** 19.07.2022

For citation: Shukurov F. B., Baronets T. P., Rudenko B. A., Vasiliev D. K., Feshchenko D. A. Change in instantaneous wave-free ratio in the donor artery in multivessel coronary disease: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(8):5090. doi:10.15829/1560-4071-2022-5090. EDN AEOZHB

Ишемическая болезнь сердца является одной из ведущих причин смертности в развивающихся странах, несмотря на быстрое развитие эффективных методов диагностики и лечения данного заболевания [1]. Одной из основных актуальных проблем в лечении стабильной ишемической болезни сердца является выбор метода реваскуляризации миокарда при многососудистом поражении коронарного русла. Основополагающей стратегией выбора предпочтительного метода реваскуляризации миокарда

является анатомическая ангиографическая оценка тяжести поражения коронарных артерий с применением шкалы SYNTAX score [2]. Однако одна лишь визуальная оценка коронарных артерий при проведении коронароангиографии не позволяет полноценно оценить тяжесть и гемодинамическую значимость поражения коронарного русла [3, 4]. Определение функциональной значимости коронарных стенозов является важным аспектом, на основании которого решается вопрос о необходимости реваскуляризации [5, 6]. На сегодняшний день, согласно современным рекомендациям Российского кардиологического общества, для определения показаний к реваскуляризации миокарда необходима оценка функциональной значимости всех стенозов коронарного русла со степенью стенозирования >50% [2]. Фракционный резерв кровотока и вариант этого метода — определение моментального резерва кровотока (мРК), не требующего введения вазодилатирующих препаратов, являются наиболее часто используемыми методами оценки значимости атеросклеротического поражения [5]. Однако в случае многососудистого поражения коронарного русла показатели данных тестов могут быть вариабельными [7, 8]. Представленный клинический случай иллюстрирует динамику показателя мРК у пациентки с многососудистым поражением коронарного русла в результате этапного стентирования коронарных артерий.

Клиническое наблюдение

Пациентка Е., 76 лет, в ноябре 2020г госпитализирована в ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России с жалобами на давящие боли за грудиной, возникающие при минимальных физических нагрузках, проходящие самостоятельно в покое в течение 2-3 мин или после приема нитроглицерина в течение 1-2 мин. Из анамнеза известно, что пациентка более 20 лет отмечает повышение артериального давления максимально до 180/110 мм рт.ст., принимала комбинированную гипотензивную терапию без достижения целевого уровня артериального давления. Также пациентка длительно страдает сахарный диабетом 2 типа, принимала ситаглиптин. С июля 2020г — появление клинической картины стенокардии напряжения с постепенным прогрессированием до уровня III функционального класса. 26.07.2020 — развитие затяжного болевого синдрома за грудиной длительностью до нескольких часов. Госпитализирована в стационар по месту жительства. При поступлении: тропонин положительный, по данным электрокардиограммы — ишемические изменения верхушечно-боковой локализации. Диагностирован острый коронарный синдром без подъема сегмента ST. Проведена коронароангиография, по данным которой выявлено многососудистое поражение коронарного русла: протяженный стеноз передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) до 60%, стенозы огибающей ветви (ОВ) максимально до 99%, стеноз устья ветви тупого края (ВТК) до 90%, пролонгированный стеноз правой коронарной артерии (ПКА) 80-95%. SyntaxScore =24 балла. Эндоваскулярное лечение не проводилось. Консультирована кардиохирургом, рекомендовано проведение коронарного шунтирования, однако от операции пациентка отказалась. Госпитализирована в ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения.

При поступлении клиника стенокардии напряжения на уровне 3 функционального класса. Индекс массы тела — 20,8 кг/м^2. Артериальное давление — 130/80 мм рт.ст. Тоны сердца ритмичные, приглушенные, частота сердечных сокращений — 62 уд./мин. В общем анализе крови и мочи, биохимическом анализе крови, коагулограмме — без существенных особенностей. По данным липидного профиля на терапии аторвастатин 40 мг/сут.: общий холестерин 5,3 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности 3,65 ммоль/л, триглицериды 1,1 ммоль/л, индекс атерогенности 3,6 ммоль/л. Произведена коррекция гиполипидемической терапии, увеличена дозировка аторвастатина до 80 мг/сут.

По данным электрокардиограммы: ритм синусовый с частотой сердечных сокращений 51 уд./мин. Нормальное положение электрической оси сердца. Горизонтальная депрессия ST до 1 мм в отведениях V_5-V_6. Отрицательные зубцы Т в отведениях I, aVL, V_2-V_6 (рис. 1).

По данным эхокардиографии: камеры сердца не расширены, гипертрофия миокарда левого желудочка (индекс массы миокарда 137 г/м^2), сохранная систолическая функция левого желудочка (фракция выброса 62%), зоны нарушения локальной сократимости не выявлены, гемодинамически незначимая клапанная регургитация.

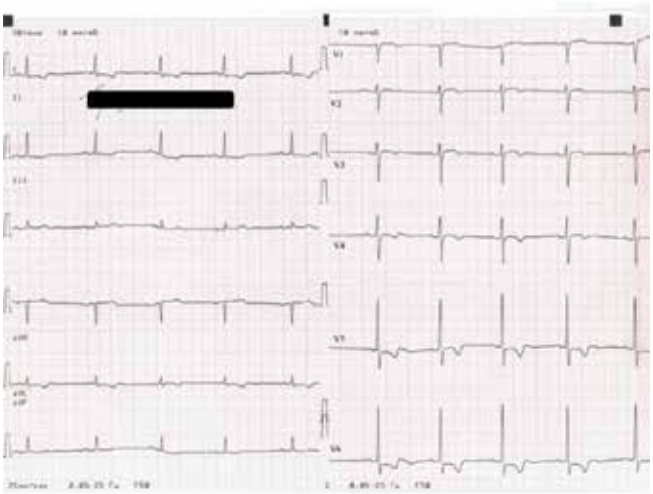
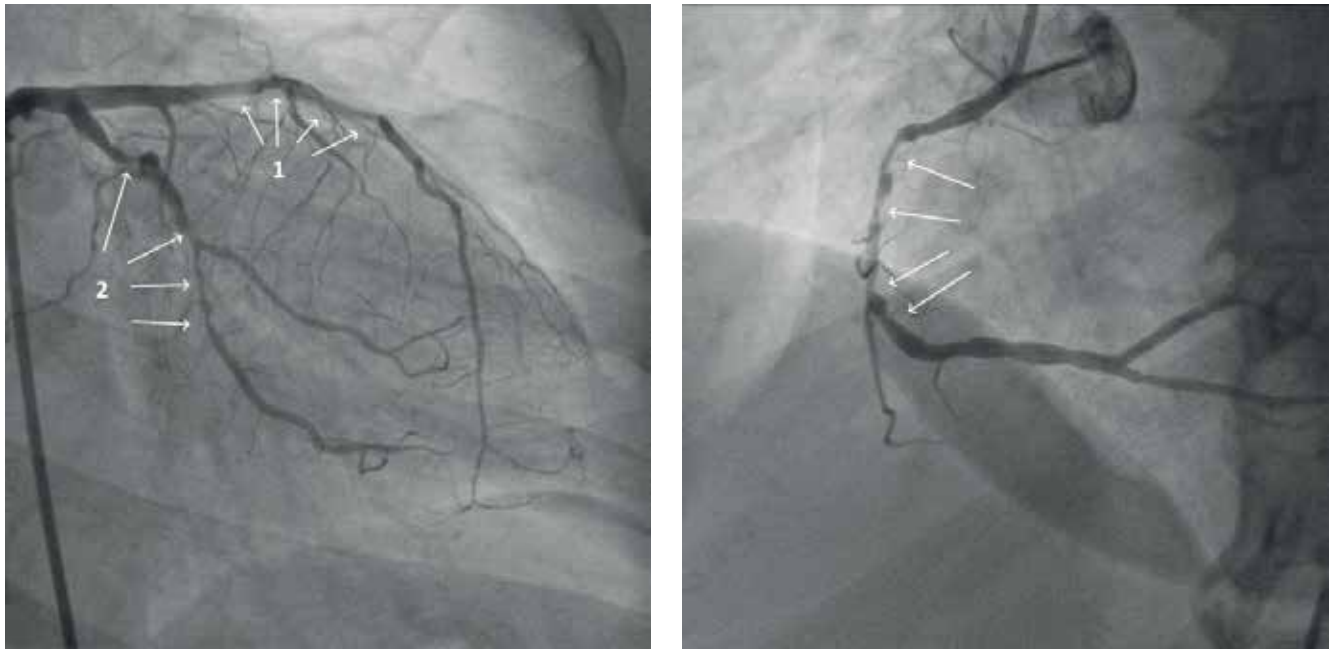
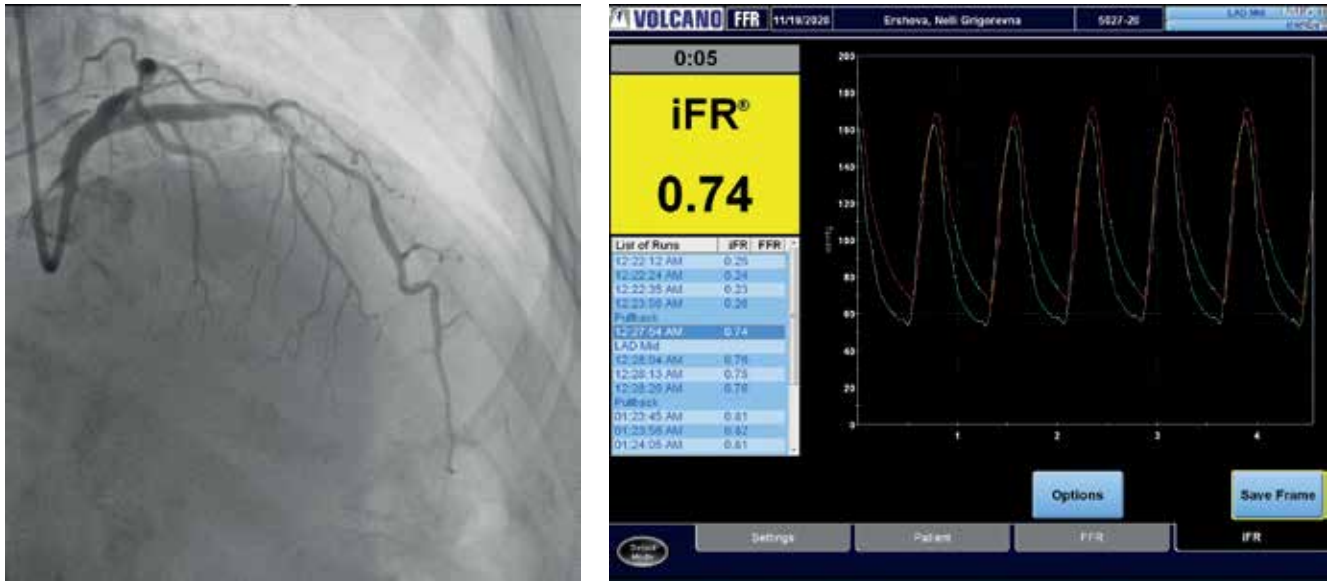


Рис. 1. Электрокардиограмма пациентки при поступлении в стационар.



А **Б**

Рис. 2. (**А**) Ангиограмма ПМЖВ, ОВ и ВТК: 1 — пограничный стеноз ПМЖВ, 2 — субтотальные стенозы ОВ и ВТК. (**Б**) Пролонгированное поражение ПКА с максимальным стенозированием до 95%.



А **Б**

Рис. 3. (**А**) Ангиограмма ПМЖВ, измерение мРК в зоне ангиографически-пограничного 60% стеноза передней межжелудочковой артерии. (**Б**) Результаты измерения мРК в зоне ангиографически-пограничного 60% стеноза передней межжелудочковой артерии до проведения реваскуляризации миокарда.

По данным коронарографии было подтверждено многососудистое поражение коронарного русла, анатомия поражения коронарного русла соответствует 24 баллам по шкале SYNTAX Score (рис. 2), что относит пациентку к группе среднего риска, соответственно, эффективность чрескожного коронарного вмешательства и коронарного шунтирования сопоставимы между собой. Риски неблагоприятных событий после открытого хирургического вмешательства по шкале EuroSCORE II составили 2,77%, что соответствует низкому риску.

Согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества по стабильной ишемической болезни сердца от 2020г, пациентам с сахарным диабетом, трёхсосудистым поражением коронарного русла, средним баллом по шкале SYNTAX, с низкой прогнозируемой хирургической смертностью, рекомендовано проведение коронар-

А **Б**

Рис. 4. (**А**) Ангиограмма правой коронарной артерии после проведения стентирования. (**Б**) Ангиограмма огибающей артерии после проведения стентирования.

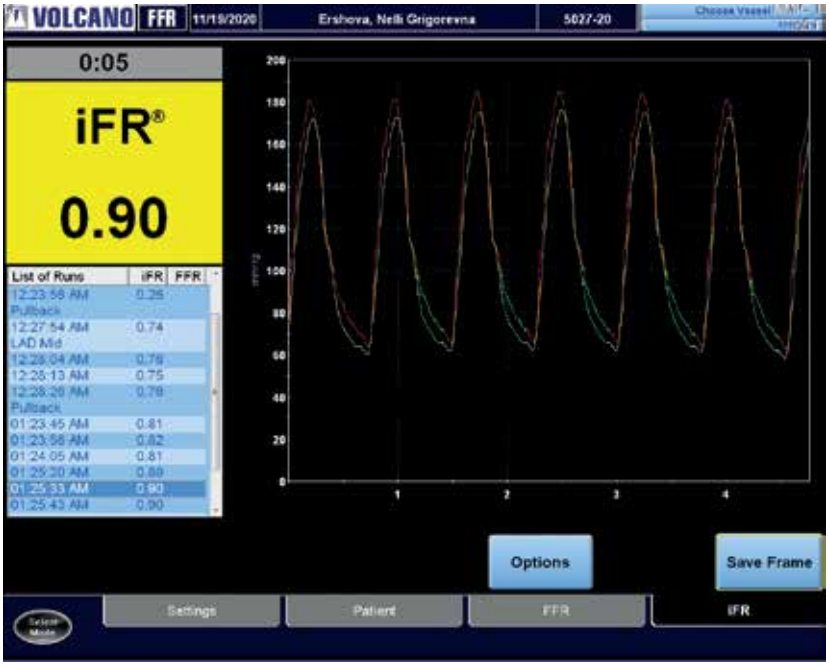


Рис. 5. Результаты измерения мРК в зоне ангиографически-пограничного 60% стеноза передней межжелудочковой артерии после проведения реваскуляризации миокарда.

ного шунтирования (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [2]. Однако, учитывая отказ пациентки от проведения “открытого” хирургического вмешательства, было принято решение о проведении эндоваскулярного вмешательства на коронарных сосудах.

Для вмешательства был выбран правый трансфеморальный доступ ввиду выраженных извитостей лучевых артерий. Первым этапом была произведена оценка мРК в зоне ангиографически-пограничного 60% стеноза передней межжелудочковой артерии (рис. 3). Выбор в пользу мРК был сделан ввиду того, что при сопоставимых показателях специфичности и чувствительности данных методик проведение оценки фракционного резерва кровотока сопряжено с интракоронарным введением гиперемических пре-

паратов, применение которых имеет повышенный риск развития жизнеугрожающих нарушений ритма, что в случае пациента с тяжелым многососудистым поражением коронарного русла может быть дополнительным фактором риска перипроцедурных осложнений.

Среднее значение данного показателя после трех измерений составило 0,74, что говорит о гемодинамической значимости поражения данного сегмента (рис. 3 Б). Затем было проведено одномоментное стентирование в бассейнах ПКА и ОВ с имплантацией 4 стентов, выделяющих лекарственное вещество с достижением хорошего ангиографического результата (рис. 4).

После чего было выполнено повторное измерение мРК в бассейне ПМЖВ. Среднее значение данного показателя после трех измерений составило 0,90, что говорит о гемодинамической незначимости поражения данного сегмента (рис. 5), и от стентирования в бассейне ПМЖВ было решено воздержаться.

В послеоперационном периоде ангинозные боли на фоне расширения двигательной активности не рецидивировали. С целью оценки эффективности вмешательства на коронарных сосудах через 1 мес. после вмешательства проведена стресс-эхокардиография на “чистом фоне”: проба отрицательная, на высоте нагрузки 14METs и достижения субмаксимальной частоты сердечных сокращений не возникло зон нарушения локальной сократимости миокарда и жалоб на стенокардию напряжения.

Обсуждение

Клинический случай иллюстрирует важность индивидуального подхода в лечении пациентов с многососудистым поражением коронарного русла. При наличии окклюзирующего поражения коронарного русла, либо поражениях со степенью стенозирования >95%, оценка внутрисосудистых показателей функциональной значимости стенозирующих поражений коронарного русла в артериях-донорах может быть затруднена вследствие перераспределения кровотока и наличия коллатерального кровоснабжения. Так, в данном клиническом примере гемодинамически значимое поражение коронарного русла в бассейне ПМЖВ после проведенной реваскуляризации в бассейне ПКА и ОВ оказалось гемодинамически незначимым, а само поражение коронарного русла из трехсосудистого может быть переквалифицировано в двухсосудистое с SYNTAX Score =18 баллов, и оптимальным методом реваскуляризации миокарда для такого клинического сценария является коронарное стентирование. Это может играть ключевую роль при переоценке значимости поражения коронарного русла, а исследование в данном направлении являются перспективными и могут улучшить стратегии лечения пациента.

Заключение

Таким образом, у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла и сопутствующим сахарным диабетом не всегда методом выбора реваскуляризации миокарда остается проведение коронарного шунтирования. При выборе метода реваскуляризации миокарда необходимо учитывать фактор коллатерального перераспределения кровотока и возможной переоценки показателя мРК.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Boitsov SA, Shalnova SA, Deev AD. Cardiovascular mortality in the Russian Federation and possible mechanisms for its change. Journal of Neurology and Psychiatry. C. C. Korsakov. 2018;118(8):98-103. (In Russ.) Бойцов С. А., Шальнова С. А., Деев А. Д. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской федерации и возможные механизмы ее изменения. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2018;118(8):98-103. doi:10.17116/jnevro201811808198.
2. Russian Society of Cardiology (RSC). Stable ischemic heart disease. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная шемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. doi: 10.15829/29/1560-4071-2020-4076.
3. Zimmermann FM, Omerovic E, Fournier S, et al. Fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention vs. medical therapy for patients with stable coronary lesions: meta-analysis of individual patient data. Eur Heart J. 2019;40(2):180-6. doi:10.1093/eurheartj/ehy812.
4. D'Ascenzo F, Barbero U, Cerrato E, et al. Accuracy of intravascular ultrasound and optical coherence tomography in identifying functionally significant coronary stenosis according to vessel diameter: a meta-analysis of 2,581 patients and 2,807 lesions. Am Heart J. 2015;169(5):663-73. doi:10.1016/j.ahj.2015.01.013.
5. Darenskiy DI, Gramovich VV, Zharova EA, et al. Comparison of diagnostic values of instantaneous wave-free ratio and fractional flow reserve with noninvasive methods for evaluating myocardial ischemia in assessment of the functional significance of intermediate coronary stenoses in patients with chronic ischemic heart disease. Kardiologiia. 2017;57(8):11-9. (In Russ.) Даренский Д. И., Грамович В. В., Жарова Е. А. и др. Сравнение методов моментального и фракционного резервов кровотока с неинвазивными методами выявления ишемии миокарда при оценке пограничных коронарных стенозов у больных с хронической формой ишемической болезни сердца. Кардиология. 2017;57(8):11-9. doi:10.18087/cardio.2017.8.10012.
6. Lotfi A, Jeremias A, Fearon WF, et al. Expert consensus statement on the use of fractional flow reserve, intravascular ultrasound, and optical coherence tomography: a consensus statement of the Society of Cardiovascular Angiography and Interventions. Catheterization and Cardiovascular Interventions 2014;83(4):509-18. doi:10.1002/ccd.25222.
7. Kayaert P, Coeman M, Drieghe B, et al. iFR uncovers profound but mostly reversible ischemia in CTOs and helps to optimize PCI results. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2021;97(4):646-55. doi:10.1002/ccd.29072.
8. Mohdnazri ShR, Karamasis GV, Al-Janabi F, et al. The impact of coronary chronic total occlusion percutaneous coronary intervention upon donor vessel fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio: Implications for physiology-guided PCI in patients with CTO. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2018;92(3):E139-E148. doi:10.1002/ccd.27587.

Российский кардиологический журнал 2022;27(8):5116
doi:10.15829/1560-4071-2022-5116
https://russjcardiol.elpub.ru

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Подкожный кардиовертер-дефибриллятор, отбор пациентов, техника имплантации, послеоперационное ведение в ФЦССХ г. Красноярска

Прокопенко А. В., Иваницкий Э. А.

Статья описывает методику отбора пациентов для имплантации подкожного имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора, технику имплантации и особенности послеоперационного наблюдения пациентов в стационаре и на амбулаторном этапе, ключевые особенности программирования на всех этапах лечения пациента.

Ключевые слова: кардиовертер-дефибриллятор, подкожный кардиовертер-дефибриллятор, внезапная сердечная смерть, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, фатальные аритмии, программирование имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Красноярск, Россия.

Прокопенко А. В.* — врач кардиолог КХО № 2, ORCID: 0000-0002-9686-6583, Иваницкий Э. А. — д.м.н., зав. отделением КХО № 2, ORCID: 0000-0002-4946-8005.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
aleksandra1001@gmail.com

ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ФЖ — фибрилляции желудочков, ЭКГ — электрокардиограмма, S-ICD — подкожный имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор.

Рукопись получена 14.06.2022
Рецензия получена 19.07.2022
Принята к публикации 18.08.2022

BY 4.0

Для цитирования: Прокопенко А. В., Иваницкий Э. А. Подкожный кардиовертер-дефибриллятор, отбор пациентов, техника имплантации, послеоперационное ведение в ФЦССХ г. Красноярска. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(8):5116. doi:10.15829/1560-4071-2022-5116. EDN TTBYHE

Subcutaneous cardioverter-defibrillator, patient selection, implantation, postoperative management in the Krasnoyarsk

Prokopenko A. V., Ivanitskiy E. A.

This article describes the patient selection procedure for subcutaneous cardioverter-defibrillator implantation, the implantation technique, and the features of postoperative follow-up of patients, the features of programming at all stages of patient treatment.

Keywords: cardioverter-defibrillator, subcutaneous cardioverter-defibrillator, sudden cardiac death, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, fatal arrhythmias, follow-up of cardioverter-defibrillator.

Relationships and Activities: none.

Federal Center for Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk, Russia.

Prokopenko A. V.* ORCID: 0000-0002-9686-6583, Ivanitskiy E. A. ORCID: 0000-0002-4946-8005.

*Corresponding author:
aleksandra1001@gmail.com

Received: 14.06.2022 **Revision Received:** 19.07.2022 **Accepted:** 18.08.2022

For citation: Prokopenko A. V., Ivanitskiy E. A. Subcutaneous cardioverter-defibrillator, patient selection, implantation, postoperative management in the Krasnoyarsk. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(8):5116. doi:10.15829/1560-4071-2022-5116. EDN TTBYHE

На сегодняшний день имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД) показали себя высокоэффективным средством в борьбе с внезапной сердечной смертью (ВСС) как в качестве первичной, так и в качестве вторичной профилактики ВСС. В России операции по имплантации ИКД проводятся с начала 1990-х годов, но количество операций не покрывает весь список нуждающихся. Потребность в ИКД на 1 млн населения составляет от 50 до 400 операций в год (по данным разных исследований), в 2006г в Российской Федерации было имплантировано 1,3 ИКД на 1 млн населения, в 2011г 9 ИКД на 1 млн населения, в 2013г чуть более 13 ИКД на 1 млн населения, в 2018г 18 ИКД на 1 млн населения [1].

На сегодняшний день в мире имплантировано 75 тыс. подкожных кардиовертеров-дефибрилляторов (S-ICD). S-ICD решает многие проблемы, обусловленные особенностями имплантации традиционных интравенозных систем ИКД, такие как эндокардиты, окклюзия верхней полой и подключичной вен, механическое повреждение трикуспидального клапана, сложности при имплантации интравенозных электродов не только при нестандартной анатомии, но и на оперированном ранее сердце (протезирование трикуспидального клапана, операция Mustard, Fonten и др.), трудности имплантации эпикардиально расположенных электродов, шоковой спирали, особенно с учетом анатомических особенностей де-

Рис. 1. Техника “двух разрезов”.

тей [2], высокие риски осложнений при имплантации системы, такие как пневмоторакс, гемоторакс, гемоперикард, перфорация стенки сердца, повреждение хордального аппарата и сосочковых мышц, ограничение двигательной активности пациента, механическое повреждение электродов как следствие активных движений. Достойное положение S-ICD в одном ряду с традиционными интравенозными однокамерными ИКД доказали крупные многоцентровые исследования по применению S-ICD: завершенные IDE и EFFORTLESS (в последствии ставшим регистром), PRAETORIAN, UNTOUCHED и незавершенные PRAETORIAN-DFT, MADIT-SICD.

Конечно, как и каждая методика лечения, S-ICD не лишен определенных особенностей, ограничивающих его применение. Так, у S-ICD отсутствует возможность длительной стимуляции, кроме первых 30 сек после шока, имеются особенности экстракардиальной детекции сердечных сигналов, большие размеры корпуса и вес, по сравнению с трансвенозными ИКД [3], отсутствует возможность антитахистимуляции, по-прежнему имеют место инфицирование и пролежни ложа ИКД и электродов.

Цель исследования: описать особенности отбора пациентов для имплантации S-ICD, описать технику имплантации и программирования S-ICD в операционной и после операции, описать особенности ведения пациентов на амбулаторном этапе после выписки из стационара. Примеры клинических случаев при наблюдении за пациентами на опыте ФЦССХ г. Красноярска.

Материал и методы

Проведен анализ историй болезни, амбулаторных карт, протоколов программирования пациентов с имплантированными S-ICD в ФЦССХ г. Красноярска за 3 года (с 2018 по 2021гг).

Результаты

Описание методики отбора пациента, техники имплантации. Учитывая особенности в технике имплантации S-ICD, при отборе пациента необходимо выполнить рентгенограмму органов грудной клетки с оценкой анатомических особенностей расположения сердца, костных структур. А также обязательным пунктом при отборе пациента является тест на программаторе Boston Scientific, суть которого заключается в записи электрокардиограммы (ЭКГ), приближенной к подкожной. Электроды подключаются следующим образом: черный в любую область на поверхности грудной клетки или передней брюшной стенки (земля), зеленый в пятом межреберье по передней подмышечной линии, желтый на линии прикрепления мечевидного отростка к грудине по латеральному краю, красный на 14 см выше желтого, также по латеральному краю грудины соответственно стороне расположения сердца [4]. Затем на программаторе в основном меню запускается программа тестирования для S-ICD. Тест выполняется в положении лежа. Программатор выполняет запись трех образцов ЭКГ по трем векторам восприятия, затем таким же образом, но в положении сидя или в положении стоя. По итогу и первого и второго теста образец ЭКГ должен быть одобрен программой, хотя бы по одному из векторов.

Изначально в процедуре имплантации S-ICD применялась техника имплантации “трех разрезов”, затем, с опытом, в практике прижилась техника “двух разрезов” (рис. 1). Корпус S-ICD располагается в межмышечном кармане (первый кожный разрез), сформированном тупым способом между зубчатой и широчайшей мышцами спины, между передней и средней подмышечными линиями в области пятого межреберья. Как показала практика, чем дорсальнее расположен аппарат, тем меньше порог дефибрилляции. Подкожный дефибриллирующий электрод, отходя от корпуса S-ICD, формирует угол 90 градусов в области мечевидного отростка (второй кожный разрез) и укладывается вдоль латерального края грудины, соответственно стороне расположения сердца (рис. 2). Ключевым моментом при имплантации S-ICD является позиция сердца на рентгенограмме: сердце должно полностью оказаться в треугольнике, образовавшемся между тремя векторами, сформированными электродом и корпусом S-ICD (рис. 3). Так формируются 3 вектора восприятия сердечного сигнала (3 стороны треугольника). S-ICD воспринимает сердечный сигнал по одному из 3-х сформировавшихся векторов, выбирает он его автоматически, ориентируясь на максимальную амплитуду комплекса QRS и “чистоту” сигнала [5]. Первичное программирование S-ICD в условиях операционной включает в себя внесение паспортных данных пациента, информации об имплантируемом

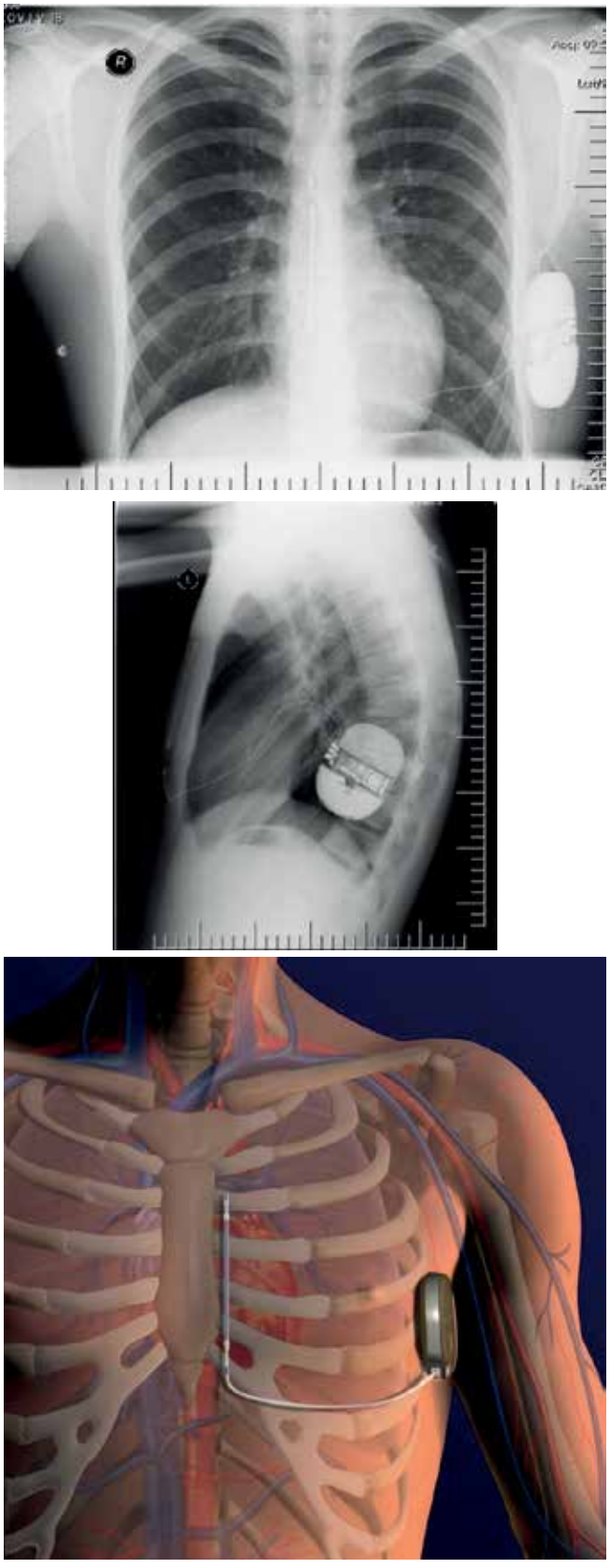


Рис. 2. Подкожный дефибриллирующий электрод, отходя от корпуса S-ICD, формирует угол 90 градусов в области мечевидного отростка (второй кожный разрез) и укладывается вдоль латерального края грудины, соответственно стороне расположения сердца.

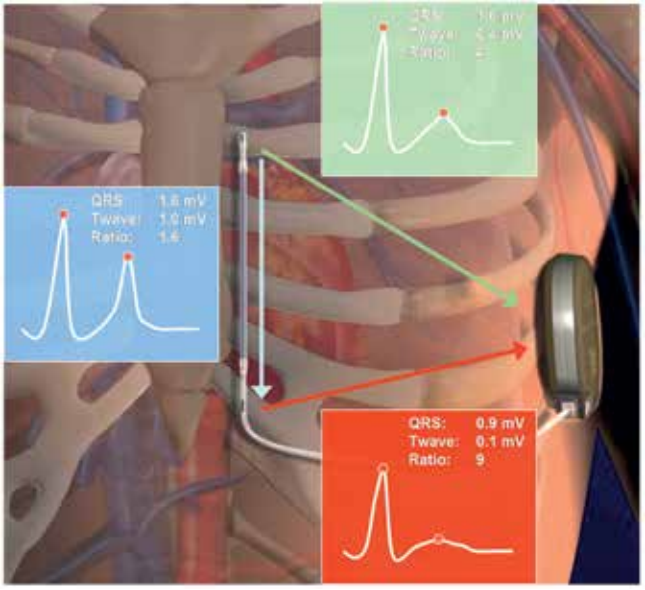


Рис. 3. Сердце должно полностью оказаться в треугольнике, образовавшемся между тремя векторами, сформированными электродом и корпусом S-ICD.

электроде, сбор образца подкожной ЭКГ, установку зоны желудочковой тахикардии (ЖТ)-фибрилляции желудочков (ФЖ), активацию шоковой терапии, дефибрилляционный тест с шоком 65 Дж, подтверждение запрограммированного вольтажа шока [6].

Ведение пациентов после имплантации S-ICD включает в себя несколько этапов. Программирование ИКД на следующий день после операции включает проверку корректности введенных паспортных данных пациента, корректность программы S-ICD, сбор образца подкожной ЭКГ, подтверждение активированной шоковой терапии в выбранных зонах. Через один месяц после операции в условиях поликлинического отделения на амбулаторном приеме (у нас это прием кардиолога с программированием имплантированного антиаритмического устройства) проводится сбор информации из записной книжки S-ICD о проведенных терапиях и зарегистрированных эпизодах нарушений ритма, тест на велоэргометре, направленный на подтверждение корректности восприятия S-ICD синусовой тахикардии при физических нагрузках и сбор образцов ЭКГ при синусовой тахикардии и, если имеет место, сбор образца ЭКГ с преходящей блокадой проведения импульса по миокарду желудочков (блокады ножек пучка Гиса) на фоне синусовой тахикардии, для исключения ошибок в детекции истинных ЖТ и ФЖ [7]. Контрольные follow-up 2 раза в год или после развившегося шока между контрольными визитами направлены на сбор информации из записной книжки S-ICD о имеющих место нарушениях ритма, оценки корректности детекции ЖТ/ФЖ и корректности на-

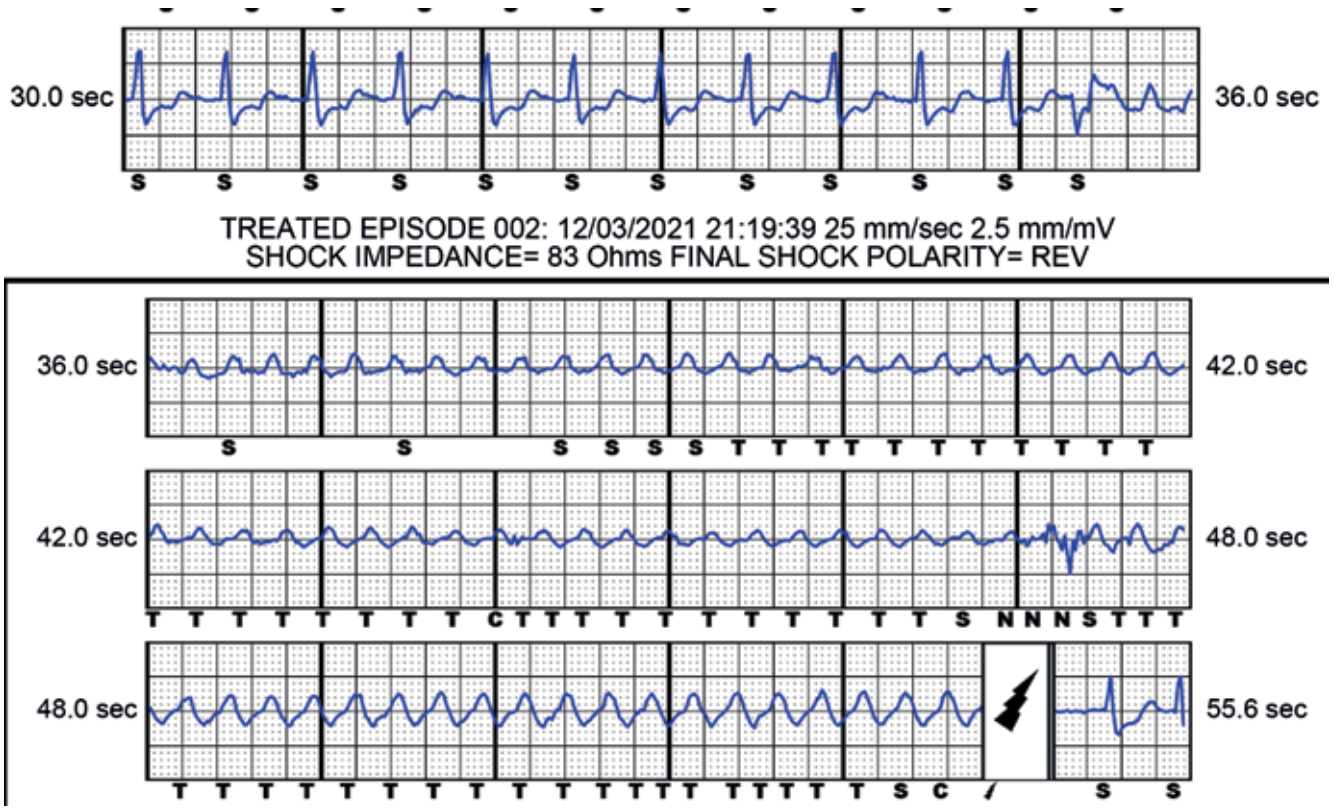


Рис. 4. Ранняя желудочковая экстрасистолия с эффективным первым шоком.

несенной кардиоверсии на тахикардию, при необходимости коррекция настроек S-ICD, контроль за состоянием заряда батареи.

Опыт применения S-ICD в ФЦССХ г. Красноярска. На сегодняшний день в России имплантировано 175 S-ICD, 12 из них имплантированы в ФЦССХ г. Красноярска (11 S-ICD имплантировано взрослым пациентам, 1 S-ICD имплантирован ребенку 12-ти лет). С июня 2018г у наблюдаемых нами пациентов были выявлены: 1 случай ложной детекции Т-волны с развившимся шоком у пациентки 20 лет на второй год после имплантации S-ICD, 1 случай шока на крепитацию воздуха в области электрода в первые сутки после имплантации S-ICD, 2 эпизода ЖТ были успешно купированы первым шоковым разрядом; 1 эпизод ЖТ купировался спонтанно, 2 шока у одного пациента были нанесены на тахиформу фибрилляции предсердий, этому пациенту позже была выполнена радиочастотная изоляция легочных вен, 3 эпизода с развившейся ФЖ после ранней желудочковой экстрасистолии с эффективным первым шоком (рис. 4), последующим в этом же эпизоде рецидивом в трепетания желудочков, также купировавшимся с первого шока. Смещения электродов, неэффективных шоков, инфицирования ложа электрода или устройства за обозначенный период наблюдения пациентов выявлено не было.

Обсуждение

Применение S-ICD в сравнении с интравенозным ИКД позволяет исключить или значимо снизить риски применения дефибриллирующих систем: ограничение двигательной активности пациента, механическое повреждение электрода (именно как следствие активных движений), эндокардиты, ассоциированные с внутрисердечной системой, окклюзию верхней полой и подключичной вен, механическое повреждение трикуспидального клапана, хордального аппарата и сосочковых мышц, пневмоторакс, гемоторакс, гемоперикард, перфорации стенки сердца, технические трудности при имплантации интравенозных электродов в условиях нестандартной анатомии сосудов пациента и на ранее оперированном сердце, трудности имплантации эпикардиальных электродов с шоковой спиралью, в частности с учетом анатомических особенностей детей. S-ICD показал себя ничуть не уступающим интравенозным системам ИКД в эффективности шоковой терапии, не менее корректно оценивал и тахиформу фибрилляции предсердий, и наджелудочковые тахикардии, корректно проводил дискриминацию Т-волны.

Заключение

Применение S-ICD на сегодняшний день приобретает все более широкое применение в клинической

практике. S-ICD показали себя достойной альтернативой интравенозным системам при имплантации с целью первичной профилактики ВСС, когда пациенту не показана антитахистимуляция и антибрадистимуляция. Приведенные данные нашего клинического опыта применения S-ICD для первичной и вторичной профилактики ВСС показали, что S-ICD является достойной заменой интравенозным системам ИКД при условии грамотного отбора пациентов. Таким образом, можно сделать вывод, что S-ICD имеет значительные перспективы применения в клинической практике, особенно у пациентов, находящихся в высокой степени риска по развитию инфекционного эндокардита, а также у пациентов с оперированным сердцем по поводу врожденных пороков.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Bogachevskaia SA, Bogachevskiy AN. A ten year overview of surgical and interventional arrhythmology in Russia. Service peculiar features in the Far East. Electronic scientific journal. Social aspects of population health. 2017. (In Russ.) Богачевская С. А., Богачевский А. Н. Развитие хирургической и интервенционной аритмологии в России за 10 лет. Особенности функциоирования службы в дальневосточном регионею. Электронный научный журнал Социальные аспекты здоровья населения. 2017г. doi:10.21045/2071-5021-2017-53-1-1.
2. Griksaitis MJ, Rosengarten JA, Gnanapragasam JP, et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy in paediatric practice: a single-centre UK experience with focus on subcutaneous defibrillation. Europace. 2013;15(4):523-30. doi:10.1093/europace/eus388.
3. Khanra D, Hamid A, Patel P, et al. A real-world experience of subcutaneous and transvenous implantable cardiac defibrillators-comparison with the PRAETORIAN study. J Arrhythm. 2022;38(2):199-212. doi:10.1002/joa3.12687.
4. Sanghera R, Sanders R, Husby M, Bentsen JG. Development of the subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator for reducing sudden cardiac death. Ann N Y Acad Sci. 2014;1329:1-17. doi:10.1111/nyas.12550.
5. Kamp NJ, Al-Khatib SM. The subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator in review. Am Heart J. 2019;217:131-9. doi:10.1016/j.ahj.2019.08.010.
6. Köbe J, Reinke F, Meyer C, et al. Implantation and follow-up of totally subcutaneous versus conventional implantable cardioverter-defibrillators: a multicenter case-control study. Heart Rhythm. 2013;10(1):29-36. doi:10.1016/j.hrthm.2012.09.126.
7. Tachibana M, Nishii N, MorimotoY, Kawada S. Complete right bundle branch block and QRS-T discordance can be the initial clue to detect S-ICD ineligibility. Journal of Cardiology. 2017;70(1):23-8.

Российский кардиологический журнал 2022;27(8):4973
doi:10.15829/1560-4071-2022-4973
https://russjcardiol.elpub.ru

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Клинический случай инфаркта миокарда, развившегося на фоне анафилактического шока (синдром Коуниса)

Гурбанова А. А., Переверзева К. Г., Бирюков С. А., Якушин С. С.

Введение. Аллергические реакции и побочные эффекты являются частым следствием применения лекарственных средств и составляют ~5% всех госпитализаций. Совместное возникновение анафилактического шока и острого инфаркта миокарда (ОИМ) носит название синдрома Коуниса (СК).
Краткое описание. В статье анализируется случай развития СК у пациентки 56 лет, имеющей в анамнезе анафилактический шок на прием ампициллина. Пациентка А. лечилась амбулаторно в связи с острой респираторной вирусной инфекцией. Ей был установлен диагноз “Острый бронхит”, начата антибиотикотерапия азитромицином, в связи с неэффективностью препарат был отменен и назначен цефтриаксон по 1 г в 3,5 мл 1% раствора лидокаина 2 раза/сут. После первой внутримышечной инъекции у пациентки были зафиксированы явления анафилактического шока, купированные внутривенным введением 120 мг преднизолона, 8 мг дексаметазона и 1,0 мл адреналина гидрохлорида. Практически одномоментно на электрокардиограмме был зарегистрирован подъем сегмента ST, в связи с чем была проведена тромболитическая терапия фортелизином 15 мг, а затем коронароангиография, на которой была обнаружена окклюзия передней межжелудочковой артерии в верхнем сегменте (тромбом). Дальнейшее обследование подтвердило наличие у пациентки ОИМ.
Дискуссия. Данный случай ОИМ патогенетически связан с анафилактическим шоком. Однако имеющиеся данные о состоянии коронарного русла пациентки и отсутствие данных о морфологии тромба не позволяют сделать вывод о типе СК.
Заключение. Данный клинический случай акцентирует внимание на необходимости проведения тщательного сбора аллергологического анамнеза врачами любых специальностей и назначения лекарственных средств с его учетом.

Ключевые слова: клинический случай, аллергический инфаркт миокарда, анафилактический шок, синдром Коуниса.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия.

Гурбанова А. А. — студентка, ORCID: 0000-0001-9767-1027, Переверзева К. Г.* — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0001-6141-8994, Бирюков С. А. — к.м.н., доцент кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, главный внештатный рентгенэндоваскулярный хирург Минздрава Рязанской области, ORCID: 0000-0002-5603-5400, Якушин С. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0002-1394-3791.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
pereverzevakg@gmail.com

АД — артериальное давление, КА — коронарная артерия, КАГ — коронароангиография, ЛЖ — левый желудочек, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, СК — синдром Коуниса, ТЛТ — тромболитическая терапия, ЭКГ — электрокардиограмма.

Рукопись получена 01.04.2022
Рецензия получена 24.04.2022
Принята к публикации 07.06.2022

CC BY 4.0

Для цитирования: Гурбанова А. А., Переверзева К. Г., Бирюков С. А., Якушин С. С. Клинический случай инфаркта миокарда, развившегося на фоне анафилактического шока (синдром Коуниса). *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(8):4973. doi:10.15829/1560-4071-2022-4973. EDN AUNRDU

Myocardial infarction in combination with anaphylactic shock (Kounis syndrome): a case report

Gurbanova A. A., Pereverzeva K. G., Biryukov S. A., Yakushin S. S.

Introduction. Allergic reactions and side effects are a common consequence of drug use and account for ~5% of all hospital admissions. The co-occurrence of anaphylactic shock and acute myocardial infarction (AMI) is called Kounis syndrome (KS).
Brief description. The article analyzes the case of ceftriaxone-induced KS in a 56-year-old female patient with a history of anaphylactic shock after ampicillin therapy. The patient was treated on an outpatient basis due to an acute upper respiratory infection. The patient was diagnosed with acute bronchitis, in connection with which antibiotic therapy with azithromycin was started. Due to inefficiency the drug was canceled and ceftriaxone 1 g in 3,5 ml of 1% lidocaine solution 2 times a day was prescribed. After the first intramuscular injection, the patient developed anaphylactic shock, which was stopped by intravenous administration of prednisolone 120 mg, dexamethasone 8 mg and adrenaline hydrochloride 1,0 ml. Almost immediately, the ST segment elevation was recorded, in connection with which thrombolytic therapy with fortelyzin 15 mg was performed. Coronary angiography revealed thrombotic occlusion of the left anterior descending artery in the upper segment. Further examination verified AMI in the patient.
Discussion. This case of AMI is pathogenetically associated with anaphylactic shock. However, the available data on the state of patient coronary system and no data on the morphologic characteristics of thrombus do not make it possibelr to define a type of KS.
Conclusion. This clinical case indicates the need for a thorough allergic anamnesis collection by physicians of any specialty and prescribing medications taking it into account.

Keywords: clinical case, allergic myocardial infarction, anaphylactic shock, Kounis syndrome.

Relationships and Activities: none.

I. P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.

Gurbanova A. A. ORCID: 0000-0001-9767-1027, Pereverzeva K. G.* ORCID: 0000-0001-6141-8994, Biryukov S. A. ORCID: 0000-0002-5603-5400, Yakushin S. S. ORCID: 0000-0002-1394-3791.

*Corresponding author:
pereverzevakg@gmail.com

Received: 01.04.2022 **Revision Received:** 24.04.2022 **Accepted:** 07.06.2022

For citation: Gurbanova A. A., Pereverzeva K. G., Biryukov S. A., Yakushin S. S. Myocardial infarction in combination with anaphylactic shock (Kounis syndrome): a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(8):4973. doi:10.15829/1560-4071-2022-4973. EDN AUNRDU

Ключевые моменты

- Внутримышечная инъекция цефтриаксона и лидокаина у пациентки с известной аллергической реакцией на прием ампициллина привела к развитию анафилактического шока и патогенетически связанного с ним острого инфаркта миокарда.
- Данный клинический случай акцентирует внимание на необходимости проведения тщательного сбора аллергологического анамнеза врачами любых специальностей и назначения лекарственных средств с его учетом.

Key messages

- Intramuscular injection of ceftriaxone and lidocaine in a patient with a prior allergic reaction to ampicillin resulted in the development of anaphylactic shock and pathogenetically related acute myocardial infarction.
- This clinical case indicates the need for a thorough allergic anamnesis collection by physicians of any specialty and prescribing medications taking it into account.

Введение

В структуре причин развития анафилаксии на долю медицинских препаратов и материалов, чаще лекарственных средств, приходится 31,2-46,5% случаев [1]. Нежелательные лекарственные реакции являются причиной 5% всех госпитализаций, среди них доля аллергических реакций на антибиотики — 2,2% [2, 3]. Частота развития анафилаксии с симптомами нарушения кровообращения составляет 7,9-9,6 на 100 тыс. жителей в год (кантон Берн, Швейцария) [4].

В исследовании, включавшем 7739 больных, совместное возникновение анафилактического шока и острого инфаркта миокарда (ОИМ) было выявлено в 226 случаях (2,92%) [5]. Оно носит название синдрома Коуниса (СК), характеризуемого группой симптомов, которые проявляются в виде нестабильной стенокардии или ОИМ, вызванных высвобождением медиаторов воспаления вследствие аллергической реакции. Часто СК имеет связь с приемом антибиотиков, к примеру — амоксициллина/клавуланата. По данным еще одного исследования, частота СК в отделении неотложной помощи среди всех поступивших и пациентов с аллергией составляет 19,4 на 100 тыс. и 3,4%, соответственно [4]. СК был впервые описан Коунисом и Заврасом в 1991г как синдром аллергической стенокардии [6].

На данный момент выделяют следующие типы СК:

Тип 1: пациенты с нормальными коронарными артериями (КА) без предрасполагающих к заболеваниям КА факторов, у которых острое высвобождение воспалительных медиаторов вызывает спазм КА без увеличения концентрации сердечных ферментов или тропонинов; либо вызывает спазм КА с развитием ОИМ с увеличением концентрации сердечных ферментов и тропонинов;

Тип 2: пациенты с предшествующим атеросклеротическим процессом без клинических проявлений, у которых острое высвобождение воспалительных медиаторов вызывает спазм КА без увеличения концентрации сердечных ферментов или тропонинов; либо вызывает эрозию или нарушение целостности бляшки, проявляющиеся в виде ОИМ;

Тип 3: пациенты с коронарным тромбозом с включением эозинофилов и тучных клеток в ткань тромба. К данному типу также относятся пациенты с установленным стентом, после внезапной смерти которых выявляется инфильтрация эозинофилами и тучными клетками тканей, прилегающих к стенту [5].

Клинический случай

Больная А., 56 лет, поступила 24.09.2021 в Государственное бюджетное учреждение Рязанской области “Областной клинический кардиологический диспансер” (ГБУ РО “ОККД”) с жалобами на давящие боли за грудиной в покое продолжительностью до 20 мин, незначительную одышку в покое, слабость, потливость. Направлена Государственным бюджетным учреждением Рязанской области “Новомичуринская межрайонная больница” с диагнозом “Ишемическая болезнь сердца: Острый инфаркт миокарда (24.09.2021). Тромболитическая терапия (ТЛТ) фортелизином 15 мг. Состояние после анафилактического шока на цефтриаксон и лидокаин”.

Из анамнеза заболевания: последние полгода отмечает повышение артериального давления (АД) до 142/98 мм рт.ст., адаптирована к АД 110-120/70-80 мм рт.ст., лекарственные препараты регулярно не принимала. С 07.09.2021 — острая респираторная вирусная инфекция: повышение температуры тела до 38° С, головные боли, сухой кашель, лечилась амбулаторно, с 14.09.2021 продолжила лечение с диагнозом “Острый бронхит” (антибиотикотерапия азитромицином 500 мг/сут.). 24.09.2021 в связи с неэффективностью препарат был отменен и назначен цефтриаксон по 1 г в 3,5 мл 1% раствора лидокаина 2 раза/сут. После первой внутримышечной инъекции цефтриаксона и лидокаина, приблизительно в 12:00 часов, резкая слабость, АД не определялось. По скорой медицинской помощи внутривенно были введены преднизолон 120 мг, дексаметазон 8 мг, адреналина гидрохлорид 1,0 мл. Явления шока были купи-

рованы. На электрокардиограмме (ЭКГ) — подъем сегмента ST по передне-боковой стенке левого желудочка (ЛЖ) (рис. 1). Проведена ТЛТ фортелизином 15 мг. Транспортирована в ОККД.

Из анамнеза жизни: наследственность не отягощена, аллергологический анамнез: анафилактический шок на ампициллин в 2009г, гинекологический анамнез: менструации с 14 лет, беременности — 12, роды — 2, менопауза с 50 лет.

При поступлении (24.09.2021 в 17:15) — общее состояние средней тяжести, рост — 160 см, вес — 92 кг, индекс массы тела — 35,9 кг/м^2. Дыхание везикулярное, единичные влажные мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах обоих легких, частота дыхательных движений 19-20 в мин. Частота сердечных сокращений 80 уд./мин. АД на правой руке 96/70 мм рт.ст., на левой руке 100/76 мм рт.ст. На ЭКГ — подъём сегмента ST по нижней и боковой стенкам ЛЖ, ритм синусовый.

24.09.2021 в 17:30 была экстренно выполнена коронароангиография (КАГ), на которой обнаружена окклюзия передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) в верхнем сегменте (тромбом) (рис. 2 А), проведена проводниковая реканализация, тромбоаспирация, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика и эндопротезирование ПМЖА стентом 3,5х28 мм (рис. 2 Б). Кровоток TIMI III. На контрольной КАГ просвет артерии восстановлен, имеет место дистальная эмболия в верхушечный сегмент ПМЖА, на ЭКГ — снижение подъёма сегмента ST ЭКГ (рис. 3).

Результаты общего анализа крови и динамика биомаркеров некроза миокарда представлены в таблицах 1 и 2, соответственно. Из таблицы 1 видно, что с 24.09.2021 по 05.10.2021 наблюдалась нормализация уровня лейкоцитов, не отмечалось значимого подъёма уровня эозинофилов. По данным таблицы 2 отмечалась характерная динамика биомаркеров некроза миокарда. Результаты липидограммы (25.09.2021) — общий холестерин 4,82 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности 2,81 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности 1,50 ммоль/л, триглицериды 0,86 ммоль/л.

По результатам эхокардиографии (25.09.2021) имеются дилатация левого и правого предсердия, гипертрофия межжелудочковой перегородки, умеренная легочная гипертензия (систолический градиент давления на трикуспидальном клапане 30 мм рт.ст.), атеросклероз аорты, фракция выброса ЛЖ 63%. Зоны гипо- и акинезии нижней стенки ЛЖ. По результатам контрольной эхокардиографии (06.10.2021), имеются зоны гипокинезии нижней стенки ЛЖ, дилатация левого предсердия, нарушение диастолической функции ЛЖ, фракция выброса ЛЖ 63%.

Лечение. Немедикаментозное — постельный режим, диета № 10и, лечебная физическая культура.

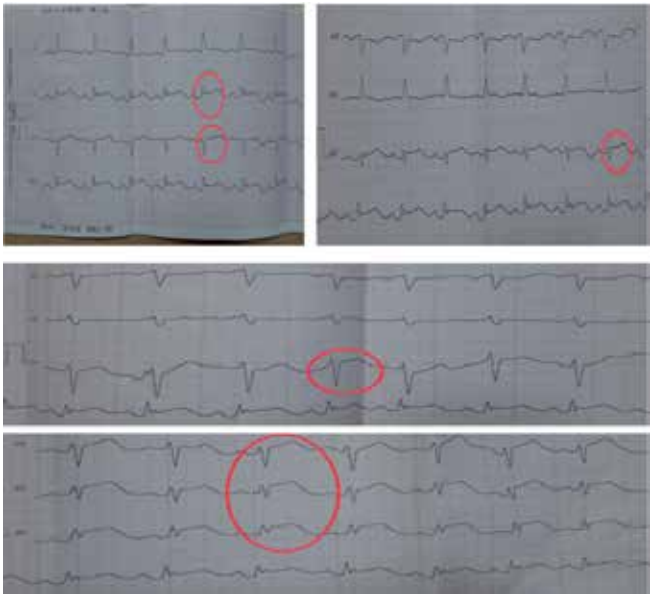


Рис. 1. ЭКГ до проведения КАГ, 12:37.

А **Б**

Рис. 2. Результаты КАГ до тромбаспирации (**А**) и после всех процедур (**Б**).

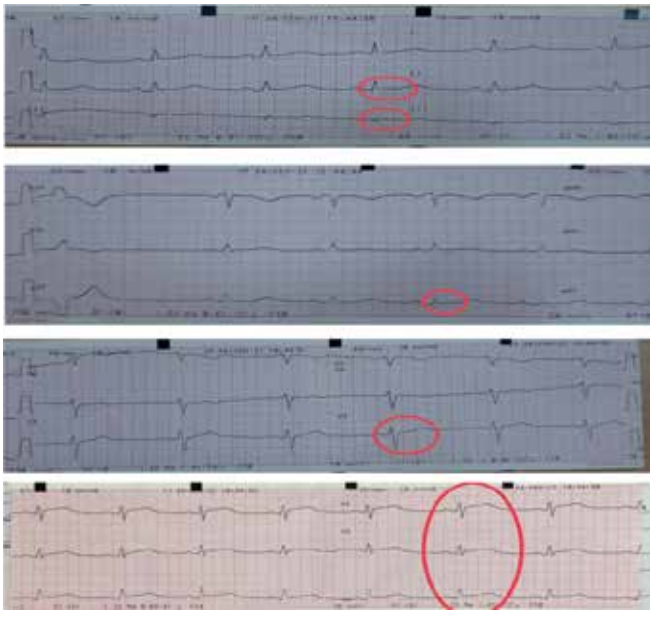


Рис. 3. ЭКГ после проведения КАГ, 18:44.

Таблица 1

Результаты общего анализа крови

Дата общего анализа крови	Эритроциты, *10^12/л	Гемоглобин, г/л	Гематокрит, %	Тромбоциты, *10^9/л	Лейкоциты, *10^9/л	Нейтрофилы, %	Лимфоциты, %	Моноциты, %	Эозинофилы, %	Скорость оседания эритроцитов, мм/ч
24.09.21	5,07	157	48,1	311	33,96	91,6	2,9	5,2	0,2	10
25.09.21	4,7	146	44,0	274	22,7	92,2	5,9	1,7	0,1	10
29.09.21	4,2	131	40,0	211	5,8	52,4	39,7	6,8	0,8	26
05.10.21	3,94	123	37,2	225	5,25	47,0	43,7	8,2	0,7	35

Таблица 2

Динамика биомаркеров некроза миокарда

Дата	Тропонин I, высокочувствительный, нг/мл	Креатининфосфокиназа, МВ-фракция, Е/л
24.09.21	2,3	-
25.09.21	10,5	200
26.09.21	4,6	54

Медикаментозное: внутрь — клопидогрел 75 мг вечером, ацетилсалициловая кислота 100 мг утром, метопролол 12,5 мг утром и вечером, лизиноприл 5 мг утром и вечером, на третьи сутки заменен на валсартан 80 мг утром и вечером, аторвастатин 40 мг вечером, пантопразол 20 мг в обед, внутривенно через инфузомат гепарин натрия в течение суток после чрескожного коронарного вмешательства под контролем активированного частичного тромбопластинового времени. На фоне лечения состояние улучшилось: боли ангинозного характера не беспокоят. Гемодинамика стабильная: АД 120/70 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 66 уд./мин, ритм правильный. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Отеков нет. Выписана 06.10.2021.

Диагноз. Основной: Ишемическая болезнь сердца: Q-инфаркт миокарда нижне-боковой стенки ЛЖ от 24.09.2021. ТЛТ фортелизином 15 мг от 24.09.2021. КАГ, реканализация, тромбоаспирация, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика и эндопротезирование ПМЖА от 24.09.2021. Фоновое: Анафилактический шок на цефтриаксон и лидокаин от 24.09.2021. Гипертоническая болезнь III стадии. Контролируемая. Ожирение 2 степени. Гипертрофия ЛЖ. Риск сердечно-сосудистых осложнений очень высокий. Целевое АД 120-130/70-79 мм рт.ст. Осложнения: Killip II. Хроническая сердечная недостаточность II А стадии, II функциональный класс. Синкопе от 24.09.2021. Сопутствующий: Острый бронхит.

Рекомендовано следующее лечение. Немедикаментозное: коррекция диеты с ограничением поваренной соли, жиров, углеводов. Оптимальный режим труда и отдыха, ограничение физических нагрузок. Медикаментозное: ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз/сут., клопидогрел 75 мг утром в течение 12 мес., метопролол 12,5 мг 2 раза/сут., валсартан 80 мг 2 раза/сут., аторвастатин 40 мг вечером, пантопразол 20 мг.

Обсуждение

В рассматриваемом случае пусковым фактором развития острого коронарного синдрома стала аллергическая реакция на инъекцию цефтриаксона и лидокаина. Затруднение в определении типа СК обусловлено отсутствием четких данных о состоянии КА пациентки (в частности, не проведено внутрисосудистое ультразвуковое исследование КА) и морфологии тромба.

Отсутствие значимого повышения уровня эозинофилов можно объяснить следующим образом: 1) при развитии СК не всегда повышается количество эозинофилов [7]; 2) кровь на общий анализ была взята после инъекций преднизолона и дексаметазона через некоторое время от начала заболевания, таким образом, уровень эозинофилов ко времени забора крови мог уже нормализоваться [8].

Лечение пациентки проводилось согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению “ОИМ с подъемом сегмента ST электрокардиограммы” [9], за исключением назначения опиоидных анальгетиков, как препаратов, способных усугублять течение аллергической реакции [8].

Заключение

Данный случай ОИМ, развившегося у женщины среднего возраста с традиционными факторами риска [10] (артериальная гипертония, ожирение), патогенетически связан с анафилактическим шоком. Имеющиеся данные о состоянии коронарного русла пациентки и отсутствие данных о морфологии тромба не позволяют сделать вывод о типе СК. Демонстрируемый клинический случай акцентирует внимание на необходимости проведения тщательного сбора аллергологического анамнеза врачами лю-

бых специальностей и назначения лекарственных средств с его учетом (в отношении как известной аллергии, так и перекрестной).

Прогноз для пациента — благоприятный.

Информированное согласие. От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая (24.09.2021).

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Ilyina NI, Zabolotskikh IB, Astafieva NG, et al. Anaphylactic shock. Clinical guidelines of Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists and the All-Russian Public Organization “Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists”. Annals of Critical Care. 2020;3:15-26. (In Russ.) Ильина Н. И., Заболотских И. Б., Астафьева Н. Г. и др. Анафилактический шок. Клинические рекомендации Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов и Общероссийской общественной организации “Федерация анестезиологов и реаниматологов”. Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. 2020;3:15-26. doi:10.21320/1818-474X-2020-3-15-26.
2. Kazakov AS, Lepakhin VK, Astakhova AV. Drug-drug interactions like a reason of adverse drug reactions. I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2013;21(3):70-6. (In Russ.) Казаков А. С., Лепахин В. К., Астахова А. В. Осложнения фармакотерапии, связанные с взаимодействием лекарственных средств. Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова. 2013;21(3):70-6. doi:10.17816/PAVLOVJ2013370-76.
3. Bogun LV, Bereznyakov IG. Adverse drug reactions and interactions with antibiotic therapy: allergic reactions. Emergency Medicine, 2015;7:137-46. (In Russ.) Богун Л. В., Березняков И. Г. Нежелательные лекарственные реакции и взаимодействия при антибиотикотерапии: аллергические реакции. Медицина неотложных состояний. 2015;7:137-46.
4. Li J, Zheng J, Zhou Y, et al. Acute coronary syndrome secondary to allergic coronary vasospasm (Kounis Syndrome): a case series, follow-up and literature review. BMC Cardiovasc Disord. 2018;18(1):42. doi:10.1186/s12872-018-0781-9.
5. Fassio F, Losappio L, Antolin-Amerigo D, et al. Kounis syndrome: A concise review with focus on management. European journal of internal medicine. 2016;30:7-10. doi:10.1016/j.ejim.2015.12.004.
6. Renda F, Marotta E, Landoni G, et al. Kounis syndrome due to antibiotics: A global overview from pharmacovigilance databases. International journal of cardiology. 2016:224;406-11. doi:10.1016/j.ijcard.2016.09.066.
7. Kounis NG. Kounis syndrome: an update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapeutic management. Clin Chem Lab Med. 2016;54(10):1545-59. doi:10.1515/cclm-2016-0010.
8. Svistunov AA, Tarasov VV. Pharmacology. M.: Laboratoriya znaniy, 2017. p. 768. (In Russ.) Свистунов А. А., Тарасов В. В. Фармакология. М.: Лаборатория знаний, 2017. с. 768. ISBN: 978-5-00101-032-6.
9. Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/1560-4071-2020-4103.
10. Yakushin SS, Filippov EV. Risk factors of cardiovascular diseases among population of Ryazan region (according to MERIDIAN-RO study). Science of the Young (Eruditio Juvenium). 2013;4:89-103. (In Russ.) Якушин С. С., Филиппов Е. В. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в Рязанской области (по данным исследования МЕРИДИАН-РО). Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2013;4:89-103.

Российский кардиологический журнал 2022;27(8):4918
doi:10.15829/1560-4071-2022-4918
https://russjcardiol.elpub.ru

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Клинический случай рецидива рабдомиосаркомы левого предсердия

Антропова О. Н.[1], Вишнякова Т. В.[2], Осипова И. В.[1]

Опухоли сердца встречаются редко, а их диагностика составляет клиническую проблему, связанную со значительной гетерогенностью патологии. Целью описания клинического случая является сообщение о редкой известной болезни и анализ клинической ситуации с целью медицинского образования. В клиническом случае продемонстрированы характерные признаки опухоли сердца: быстрое прогрессирование симптомов сердечной недостаточности, системные проявления (анемия, выраженная слабость). Результаты трансторакальной и чреспищеводной эхокардиографии позволили интерпретировать внутрисердечное образование как рецидив опухоли. Данные гистологического обследования подтвердили диагноз рабдомиосаркомы левого предсердия. Особенностью клинического случая является рецидив опухоли через 2 года после операции.

Ключевые слова: клинический случай, рабдомиосаркома, злокачественные опухоли сердца.

Отношения и деятельность: нет.

[1]ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул; [2]КГБУЗ Краевая клиническая больница, Барнаул, Россия.

Антропова О. Н.* — профессор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней, ORCID: 0000-0002-6233-7202, Вишнякова Т. В. — зав. кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней, ORCID: 0000-0002-6845-6173, Осипова И. В. — врач-кардиолог, ORCID: нет.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
antropovaon@mail.ru

АД — артериальное давление, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МК — митральный клапан, ТК — трикуспидальный клапан, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 01.03.2022
Рецензия получена 22.04.2022
Принята к публикации 24.04.2022

BY 4.0

Для цитирования: Антропова О. Н., Вишнякова Т. В., Осипова И. В. Клинический случай рецидива рабдомиосаркомы левого предсердия. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(8):4918. doi:10.15829/1560-4071-2022-4918. EDN ATLUSE

Recurrent left atrial rhabdomyosarcoma: a case report

Antropova O. N.[1], Vishnyakova T. V.[2], Osipova I. V.[1]

Cardiac tumors are rare, and their diagnosis is a clinical problem associated with significant heterogeneity of pathology. The purpose of this publication is to report a rare known disease and analyze the problem for the purpose of medical education. In a case report, the following characteristic signs of a heart tumor were demonstrated: rapid progression of heart failure symptoms, systemic manifestations (anemia, severe weakness). The results of transthoracic and transesophageal echocardiography made it possible to interpret the intracardiac mass as a tumor recurrence. Histological examination confirmed the diagnosis of left atrial rhabdomyosarcoma. A specific of this case is the tumor recurrence 2 years after surgery.

Keywords: case report, rhabdomyosarcoma, heart cancer.

Relationships and Activities: none.

[1]Altai State Medical University, Barnaul; [2]Regional Clinical Hospital, Barnaul, Russia.

Antropova O. N.* ORCID: 0000-0002-6233-7202, Vishnyakova T. V. ORCID: 0000-0002-6845-6173, Osipova I. V. ORCID: none.

*Corresponding author:
antropovaon@mail.ru

Received: 01.03.2022 **Revision Received:** 22.04.2022 **Accepted:** 24.04.2022

For citation: Antropova O. N., Vishnyakova T. V., Osipova I. V. Recurrent left atrial rhabdomyosarcoma: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2022; 27(8):4918. doi:10.15829/1560-4071-2022-4918. EDN ATLUSE

Ключевые моменты

- Случай демонстрирует рецидив рабдомиосаркомы левого предсердия у пациентки с протезированным митральным клапаном через 2 года после резекции опухоли.
- Клиника состояла в появлении симптомов обструкции митрального клапана (нарастающей левожелудочковой недостаточности) без метастатического поражения.
- Случай был признан неоперабельным, пациентке назначено паллиативное лечение.

Key messages

- The case demonstrates recurrent left atrial rhabdomyosarcoma in a patient with a prosthetic mitral valve 2 years after tumor resection.
- The clinic performance included the symptoms of mitral valve stenosis (progressing left ventricular failure) without metastatic lesion.
- The case was declared incurable for surgery, in connection with which the patient was prescribed palliative treatment.

Введение

Опухоли сердца встречаются редко, заболеваемость находится в диапазоне от 1,38 до 30 на 100 тыс. человек в год [1], в 80% выявляются доброкачественные, в 20% злокачественные опухоли [2]. Их диагностика составляет клиническую проблему, связанную со значительной гетерогенностью патологии, сложностью получения биопсии и зависимости от характеристик визуализации [3].

Целью описания клинического случая является сообщение о редкой известной болезни и анализ клинической ситуации с целью медицинского образования.

Клинический случай

1.1. Информация о пациенте

Пациентка поступила в кардиологическое отделение в ноябре 2021г. Женщина в возрасте 70 лет, европеоидной расы. Жалобы предъявляла на периодическое ощущение нехватки воздуха при ходьбе до 100 м, ощущение перебоев в работе сердца в виде пауз и замирания, отеки на нижних конечностях, выраженную общую слабость. Отрицает боль в грудной клетке, головокружение и потерю сознания.

Из анамнеза заболевания известно, что в ноябре 2019г появились симптомы левожелудочковой сердечной недостаточности, которые быстро нарастали в течение месяца. При обследовании больной поставлен клинический диагноз: Опухоль левого предсердия (ЛП). Приобретенный порок сердца: Выраженная митральная недостаточность. Умеренный митральный стеноз. Умеренная трикуспидальная недостаточность. В декабре 2019г (30.12.2019) прооперирована в кардиохирургическом отделении краевой клинической больницы в объеме: протезирование митрального клапана (МК) механическим протезом и пластика трикуспидального клапана (ТК) на опорном кольце, резекция опухоли ЛП. При проведении биопсии опухоли диагностирована рабдомиосаркома. После проведения оперативного лечения состояние стабильное, регрессирование одышки и отечного синдрома. Регулярно наблюдалась у терапевта и кардиолога по месту жительства. Около 3 нед. назад стала отмечать ухудшение состояния в виде возобновления одышки с последующим прогрессированием в динамике и уменьшения дистанции ходьбы до 100 м, появление отеков на нижних конечностях до средней трети голени. Госпитализирована для обследования и определения тактики ведения.

Из анамнеза жизни: в течение 10 лет поставлен диагноз гипертонической болезни, регулярно принимает гипотензивные препараты. Наследственной предрасположенности не выявлено.

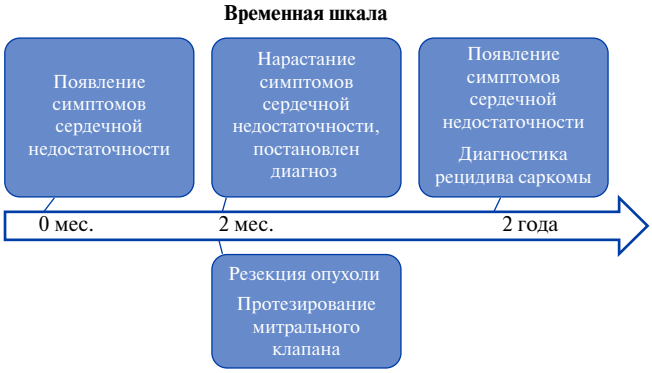
1.2. Результаты физикального осмотра

При осмотре положение ортопное, акроцианоз. Отеки нижних конечностей до нижней трети голеней. При сравнительной перкуссии над легкими ясный легочной звук, при аускультации дыхание везикулярное, в подлопаточной области справа ослаблено, дополнительных дыхательных шумов нет. Частота дыхательных движений 21/мин, сатурация — 96%. Границы сердца: правая по правому краю грудины, верхняя в III межреберье, левая в V межреберье по средне-ключичной линии. При аускультации тоны сердца приглушены, шум искусственного клапана. Пульсация периферических сосудов сохранена. Вены шеи без особенностей. Ритм правильный с частотой сердечных сокращений — 74 уд./мин. Артериальное давление (АД): правая рука — 150/90 мм рт.ст., левая рука — 148/90 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. При пальпации печень не увеличена, перкуторные размеры печени по Курлову 9х8х6 см. Мочевыделительная система без особенностей. Тест шестиминутной ходьбы — 240 метров.

1.3. Предварительный диагноз

Приобретенный порок сердца: состояние после протезирования МК механическим протезом, пластики ТК на опорном кольце (30.12.2019). Небольшая транспротезная недостаточность. Умеренная трикуспидальная недостаточность. Хроническая сердечная недостаточность 2 А стадии, фракция выброса не уточнена, 3 функциональный класс. Правосторонний гидроторакс. Тромб ? новообразование ? левого желудочка (ЛЖ).

Гипертоническая болезнь III стадия, неконтролируемая, риск 4. Целевой уровень АД <140/80 мм рт.ст.



1.4. Диагностическая оценка

При проведении лабораторного обследования: анемия (гемоглобин 100г/л), снижение скорости клубочковой фильтрации 59 мл/мин/1,73 м^2, NT-proBNP — 3272 пг/мл.

Электрокардиография: миграция водителя ритма: ритм синусовый и ритм нижнепредсердный с частотой сердечных сокращений 80 уд./мин. Смещение электрической оси сердца резко влево.

Чреспищеводная эхокардиография (ЭхоКГ) (рис. 1). В полости ЛЖ на уровне средних отделов

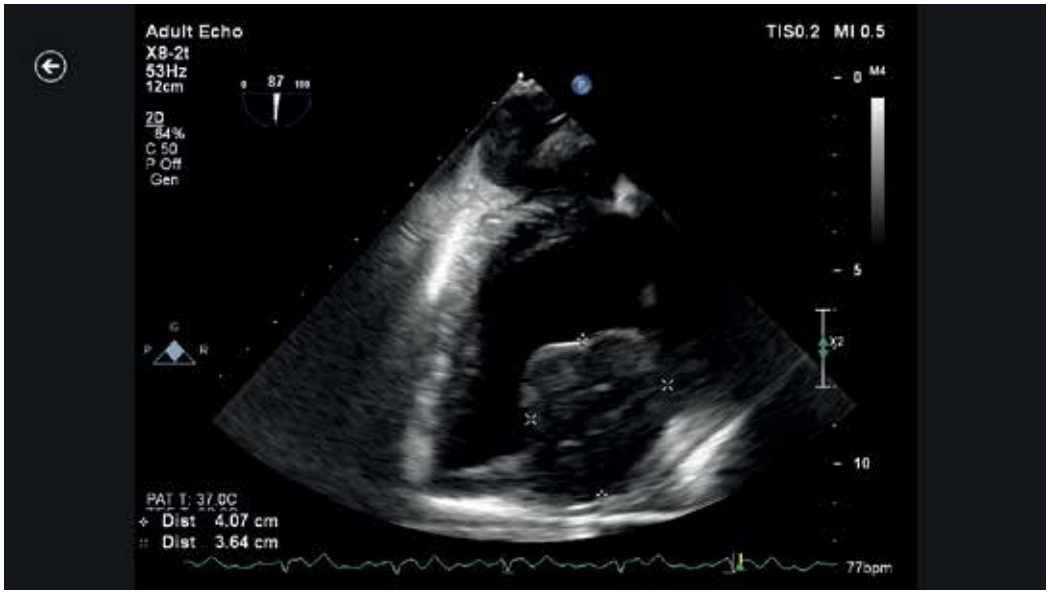


Рис. 1. Чреспищеводная ЭхоКГ. В полости ЛЖ лоцируется дополнительное гетерогенное образование неоднородной эхогенности, размерами 40х37 мм.

нижне-боковой стенки лоцируется дополнительное гетерогенное образование неоднородной эхогенности, размерами 40х38 мм. За нижне-боковой стенкой ЛЖ и ЛП лоцировано образование, больших размеров, не менее 10х10 см, вероятно с ростом в миокард ЛЖ и ЛП. В проекции структур ушка ЛП регистрируются кровеносные сосуды, с низким резистивным кровотоком. В проекции МК — тень механического протеза, экскурсия запирательного элемента ограничена за счет параклапанного образования. Диастолический градиент 35-40 мм рт.ст., средний 11-13 мм рт.ст. Небольшая транспротезная регургитация. Ушко ЛП расширено, в просвете — гетерогенные структуры, занимающие >60% просвета. В проекции ТК тень опорного кольца протеза. Тромбов в полости и ушке правого предсердия не выявлено.

Таким образом, результаты чреспищеводной ЭхоКГ позволили предполагать наличие злокачественной опухоли ЛП с ростом в миокард. При проведении тщательного обследования данных за метастазирование не обнаружено.

Пациентка консультирована онкологом: Злокачественное новообразование ЛП (2019г). Рецидив.

Проведена заочная консультация по системе Телемедицина с НМИЦ им. акад. Мешалкина г. Новосибирск и НИИ кардиологии г. Томска — неоперабельная рабдомиосаркома сердца, рекомендовано наблюдение и лечение у онколога по месту жительства.

1.5. Клинический диагноз

Диагноз основного заболевания: Рабдомиосаркома ЛП. Резекция опухоли ЛП (30.12.2019). Рецидив рабдомиосаркомы ЛП, ЛЖ с ростом в миокард. Обструкция протеза МК опухолью.

Состояние после протезирования МК механическим протезом, пластики ТК на опорном кольце (30.12.2019). Небольшая транспротезная недостаточность. Небольшая парапротезная фистула (1,5 мм). Умеренная трикуспидальная недостаточность. Умеренная-выраженная легочная гипертензия.

Осложнения основного заболевания: хроническая сердечная недостаточность 2 А, с сохраненной фракцией выброса, 3 функциональный класс.

Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь III стадия, неконтролируемая, риск 4. Целевое АД <140/80 мм рт.ст. Хроническая анемия легкой степени.

1.6. Дифференциальная диагностика

Клиника первичной опухоли сердца чаще всего состоит из обструктивных и системных симптомов. В данном случае имелись симптомы левожелудочковой сердечной недостаточности, анемия. Следует учитывать анамнез пациентки, возраст и предшествующий диагноз опухоли сердца, что предполагало рецидив рабдомиосаркомы. Но с учетом протезирования МК, тромботических факторов риска (возраст, артериальная гипертония) следовало учесть возможность тромбообразования. Идентификация внутрисердечного образования проводилась с помощью ЭхоКГ. ЭхоКГ картина злокачественных новообразований сердца не имеет специфичных признаков, но для рабдомиосаркомы характерно множественное поражение миокарда без предрасположенности к определенной локализации, малая подвижность опухоли, атипичная локализация, отсутствие у образования ножки, тесная взаимосвязь со структурами сердца или его клапанным аппаратом, интрамуральный рост, наличие экссудативного перикардита [4].

Чреспищеводная ЭхоКГ может обеспечить более четкие изображения и уточнить характер объемных поражений, что имеет большое преимущество перед трансторакальным исследованием. В ряде случаев дополнительная диагностическая информация может быть получена с помощью магнитно-резонансной томографии сердца и/или компьютерной томографии, но в этой клинической ситуации не проводились. Окончательный диагноз рабдомиосаркомы сердца был подтвержден гистологически.

1.7. Медицинские вмешательства

В данном случае опухоль была признана неоперабельной. Пациентке назначена химиотерапия.

Обсуждение

Общий прогноз саркомы сердца плохой, со средней общей выживаемостью от 6 до 12 мес. и частотой метастатического поражения на момент постановки диагноза от 26 до 48,2% [5]. Вопрос предикторов, влияющих на исход больных с саркомами сердца, остается не до конца ясным ввиду чрезвычайно редкой частоты заболевания и отсутствия крупных наблюдений. Есть данные о лучшем прогнозе саркомы после полной хирургической резекции опухоли, это требует как хирургического опыта, так и адекватного обнаружения опухоли *in situ* [6]. Кроме того, применение мультимодального лечения (неоадъювантная химиотерапия и хирургическая резекция) может улучшать выживаемость пациентов по сравнению с операцией или только химиотерапией — 36,5 мес. по сравнению с 14,1 мес. [7]. Следует отметить, что саркомы левых отделов сердца представляют серьезную хирургическую проблему по достижению полной резекции, полная хирургическая резекция может быть выполнена только у ограниченного количества больных [8].

Возможно, факторами, определившими исход, явились отсутствие наблюдения у онколога, планового контрольного проведения ЭхоКГ или магнитно-резонансной томографии сердца. Ввиду этого диагноз рецидива саркомы был поставлен уже при клинической манифестации и неоперабельности пациентки.

Заключение

Первичные саркомы сердца чрезвычайно редки, предвещают очень плохой прогноз и имеют ограниченные данные об исходах для прямого лечения. Представленный клинический случай демонстрирует рецидив рабдомиосаркомы ЛП у пациентки с протезированным МК через 2 года после резекции опухоли.

Информированное согласие. От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на использование его медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в научных целях.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. Primary tumors of the heart. Braunwald's heart disease. 9th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2011, pp. 1638-50.
2. Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ. Cardiac tumors. Cardiology. 3rd ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2010, pp. 1743-51.
3. Poterucha TJ, Kochav J, Daniel S. O'Connor, et al. Cardiac Tumors: Clinical Presentation, Diagnosis, and Management. Curr. Treat. Options in Oncol. 2019;20:66. doi:10.1007/s11864-019-0662-1.
4. Domnitskaya TM, Sakhno YuF, Sedov VP, Savina NM. Echocardiographic diagnosis of heart tumors. Kardiologiia. 2021;61(7):85-92. (In Russ.) Домницкая Т. М., Сахно Ю. Ф., Седов В. П., Савина Н. М. Эхокардиографическая диагностика опухолей сердца. Кардиология. 2021;61(7):85-92. doi:10.18087/cardio.2021.7.n1182.
5. Ramlawi B, Leja MJ, Abu Saleh WK, et al. Surgical treatment of primary cardiac sarcomas: review of a single-institution experience. Ann Thorac Surg. 2016;101:698-702. doi:10.1016/j.athoracsur.2015.07.087.
6. Randhawa JS, Budd GT, Randhawa M, et al. Primary cardiac sarcoma: 25-year Cleveland Clinic experience. Am J Clin Oncol. 2016;39(6):593-9. doi:10.1097/COC.0000000000000106.
7. Abu Saleh WK, Ramlawi B, Shapira OM, et al. Improved outcomes with the evolution of neoadjuvant chemotherapy approach to right heart sarcoma. Ann Thorac Surg. 2017;104(1):90-6. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.10.054.
8. Yanagawa B, Mazine A, Chan EY, et al. Surgery for Tumors of the Heart. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2018;30(4):385-97. doi:10.1053/j.semtcvs.2018.09.001.

Российский кардиологический журнал 2022;27(8):5138
doi:10.15829/1560-4071-2022-5138
https://russjcardiol.elpub.ru

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Новые и традиционные эхокардиографические показатели для выбора тактики ведения пациентов с дегенеративными заболеваниями митрального клапана

Терешина О. В., Дмитриев О. В.

Митральная недостаточность (МН) — второй по распространенности и частоте показаний к кардиохирургическим вмешательствам клапанный порок сердца. Тяжелая МН характеризуется значительным снижением толерантности к физической нагрузке и высокой смертностью. Наиболее распространенной органической патологией митрального клапана (МК) являются дегенеративные заболевания. Детальная и систематическая оценка аппарата МК и механизмов МН имеет решающее значение для ведения этих пациентов, планирования вида и сроков хирургического вмешательства. Ведущую роль среди современных методов визуализации у пациентов с патологией играет эхокардиография. При исследовании пациента с МН необходимо определить точный механизм развития регургитации, степень ее выраженности и гемодинамические последствия. Целью обзора является анализ возможностей применения традиционных и новых эхокардиографических показателей для выбора тактики ведения пациентов с дегенеративными заболеваниями МК.

Ключевые слова: митральный клапан, дегенеративная митральная недостаточность, эхокардиография, трехмерная чреспищеводная эхокардиография, стратегия хирургического лечения.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия.

Терешина О. В.* — доцент кафедры терапии Института профессионального образования, зав. отделением функциональной диагностики Клиник СамГМУ, ORCID: 0000-0003-0382-3363, Дмитриев О. В. — доцент кафедры факультетской хирургии, зав. отделением сердечно-сосудистой хирургии Клиник СамГМУ, ORCID: 0000-0003-2756-7536.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
ovpis@yandex.ru

ВСС — внезапная сердечная смерть, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, МК — митральный клапан, МН — митральная недостаточность, ПЖ — правый желудочек, ПМК — пролапс митрального клапана, ТК — трикуспидальный клапан, ТН — трикуспидальная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий, ЧП-ЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, 2D — двухмерный, 3D — трехмерный, VCA — *vena contracta area*, анатомическая площадь “шейки” потока регургитации в цветовом допплеровском картировании.

Рукопись получена 28.06.2022
Рецензия получена 12.08.2022
Принята к публикации 15.08.2022

BY 4.0

Для цитирования: Терешина О. В., Дмитриев О. В. Новые и традиционные эхокардиографические показатели для выбора тактики ведения пациентов с дегенеративными заболеваниями митрального клапана. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(8):5138. doi:10.15829/1560-4071-2022-5138. EDN BIMEOX

Novel and conventional echocardiographic parameters for choosing management tactics in patients with degenerative mitral valve diseases

Tereshina O. V., Dmitriev O. V.

Mitral regurgitation (MR) is the second most common valvular heart disease in terms of prevalence and frequency of indications for cardiac surgery. Severe MR is characterized by a significant decrease in exercise tolerance and high mortality. The most common cause of organic MR is degenerative diseases. A detailed and systematic assessment of mitral valve and MR mechanisms is critical for the management of these patients, planning the type and timing of surgical intervention. Echocardiography plays a leading role among modern imaging methods in such patients. Examination of a patient with MR should include determining the pathogenesis of regurgitation, its severity and hemodynamic consequences. The aim of the review was to analyze the potential for using conventional and novel echocardiographic parameters to select the management strategy for patients with degenerative mitral regurgitation.

Keywords: mitral valve, degenerative mitral regurgitation, echocardiography, three-dimensional transesophageal echocardiography, surgical treatment strategy.

Relationships and Activities: none.

Samara State Medical University, Samara, Russia.

Tereshina O. V.* ORCID: 0000-0003-0382-3363, Dmitriev O. V. ORCID: 0000-0003-2756-7536.

*Corresponding author: ovpis@yandex.ru

Received: 28.06.2022 **Revision Received:** 12.08.2022 **Accepted:** 15.08.2022

For citation: Tereshina O. V., Dmitriev O. V. Novel and conventional echocardiographic parameters for choosing management tactics in patients with degenerative mitral valve diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(8):5138. doi:10.15829/1560-4071-2022-5138. EDN BIMEOX

Ключевые моменты

- Появление новых технологий расширило возможности эхокардиографии в диагностике дегенеративных заболеваний митрального клапана.
- Трехмерная чреспищеводная эхокардиография является ведущей методикой оценки морфологии митрального клапана, определения механизма регургитации и степени ее выраженности.
- Применение современных эхокардиографических показателей играет ключевую роль в определении стратегии хирургического лечения пациентов с дегенеративной митральной недостаточностью.

Key messages

- The development of novel technologies has expanded the potential of echocardiography in the diagnosis of degenerative mitral valve diseases.
- Three-dimensional transesophageal echocardiography is the leading method for assessing the mitral valve morphology, determining the pathogenesis of regurgitation and its severity.
- The use of modern echocardiographic parameters plays a key role in determining the strategy for the surgical treatment of patients with degenerative mitral regurgitation.

Митральная недостаточность (МН) определяется как аномальный ретроградный поток крови из левого желудочка (ЛЖ) в левое предсердие (ЛП) во время сокращения желудочка. Незначительная МН выявляется почти у 50% здоровых людей [1]. Распространенность порока значимо увеличивается с возрастом. Так, тяжёлая МН относительно редко встречается до пятого десятилетия жизни, однако определяется уже у 13,3% людей в возрасте старше 75 лет [1]. Умеренная и тяжелая недостаточность часто прогрессирует с течением времени. Больные с тяжелой МН имеют значительно сниженную переносимость физической нагрузки и повышенный риск летального исхода [1]. Наилучшей стратегией лечения для пациентов с тяжелой первичной МН, особенно, при появлении симптомов, считается хирургическое вмешательство [2, 3]. Предоперационная эхокардиографическая оценка является важным этапом не только для выбора того или иного вмешательства, но и необходима для прогнозирования и предотвращения послеоперационных осложнений [4, 5]. В последние годы в связи с появлением новых технологий возможности эхокардиографии (ЭхоКГ) значительно расширились. Целью обзора является анализ возможностей применения традиционных и новых эхокардиографических показателей для выбора тактики ведения пациентов с дегенеративными заболеваниями митрального клапана (МК). Поиск литературы был выполнен с помощью электронных библиографических баз данных (Medline, PubMed, ScienceDirect, Elibrary) без ограничений по дате. Было проанализировано 354 резюме и изучены 104 полнотекстовые статьи.

Работоспособность МК зависит от механической и функциональной целостности всех его компонентов: передней и задней створок, кольца, хорд, обеих папиллярных мышц, ЛП и ЛЖ. К недостаточности МК может привести изолированная или комбинированная анатомическая и функциональная аномалия любого из этих элементов.

МН подразделяется на первичную, если поражены преимущественно створки МК, и вторичную, когда нарушение кооптации створок связано с расширением и дисфункцией ЛЖ и/или дилатацией ЛП. Первичное анатомическое поражение митрального аппарата, лежащее в основе первичной МН, наиболее часто связано с дегенеративными изменениями. У ряда пациентов первичная и вторичная МН могут сосуществовать (смешанное заболевание). В большинстве случаев ЭхоКГ позволяет дифференцировать функциональную и дегенеративную МН на основании наличия структурных изменений аппарата МК [1, 4, 5].

Пролапс МК (ПМК) является наиболее распространенной причиной первичной МН и имеет широкий спектр клинических проявлений, который варьирует от незначительных симптомов, до катастрофических осложнений, включая церебральную эмболию, инфекционный эндокардит и тяжелую клапанную регургитацию, требующую хирургической коррекции. У небольшого количества пациентов с повышенным риском внезапной сердечной смерти (ВСС) поражение клапана классифицируется как злокачественный ПМК [6, 7]. Из когорты пациентов, подвергающихся хирургическому вмешательству с МН, большинство имеют ПМК, вызванный первичным миксоматозом, первичным отрывом створок или кальцификацией кольца [8]. Другие, менее распространенные причины пролапса, включают острую ревматическую болезнь МК, синдром Марфана, инфекционный эндокардит, острый разрыв папиллярной мышцы или острую ишемию миокарда с вовлечением папиллярной мышцы.

Седловидная форма кольца МК создает сложности для двухмерной (2D) ЭхоКГ диагностики, вслед-

ствие чего физиологический легкий прогиб тела передней створки в апикальной четырехкамерной позиции в систолу может ошибочно трактоваться как ПМК [9, 10]. Пролапс следует диагностировать только в тех случаях, когда за пределы кольца МК в ЛП поднимается свободный край створки. Признание этого факта привело к мнению, что диагноз ПМК должен ставиться только на эхокардиографических изображениях по длинной оси ЛЖ, что находит подтверждение в актуальных рекомендациях [2, 4]. Однако этот подход не учитывает, что по длинной оси ЛЖ визуализируются только A2 и P2 сегменты МК. По мнению ряда исследователей, для диагностики ПМК возможно использовать любую проекцию, помня о том, что легкий прогиб тела передней створки (т.е. <5 мм над плоскостью кольца) является нормой. Этот прогиб может быть более выраженным у пациентов с маленьким желудочком, удлинёнными передними створками и в состоянии обезвоживания. Однако смещение свободного края створки любого сегмента МК над плоскостью кольца является явно патологическим, независимо от ЭхоКГ плоскости сечения [10]. Визуализация края створки над плоскостью кольца чаще всего связана с разрывом хорды, но у некоторых пациентов может наблюдаться и без отрыва, из-за выраженного удлинения хорд.

Описаны два основных фенотипа ПМК [4, 11]. Первая группа пациентов — это больные с тяжелой диффузной миксоматозной дегенерацией всего МК. При этом клапан характеризуется утолщением и избыточностью ткани створок, удлиненными хордами, значительной дилатацией кольца и, иногда, трансло-

Рис. 1. Патологическое прикрепление митрального кольца (желтая звездочка).

Примечание: измерение расстояния от места прикрепления задней створки к стенке ЛП до места соединения ЛП с миокардом желудочка (желтая двойная стрелка) в парастернальной позиции по длинной оси при 2D трансторакальной ЭхоКГ. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: ЛП — левое предсердие, ЭхоКГ — эхокардиография, 2D — двухмерный.

кацией задней части кольца МК в ЛП [12]. Данное состояние определяется как болезнь Барлоу. У другой группы больных ПМК возникает вследствие отрыва хорд. Эти пациенты, как правило, относятся к более старшей возрастной группе, а створки МК представляются тонкими и хрупкими. Эта патология описывается как фиброэластическая недостаточность. Однако патологоанатомические исследования подтверждают, что достоверно отличить фиброэластическую недостаточность от болезни Барлоу возможно только при количественной гистологической оценке [11]. Хотя не существует точного определения болезни Барлоу, есть основания полагать, что его следует использовать для описания пациентов с тяжелой миксоматозной дегенерацией МК, значительным увеличением всех сегментов створок, прогибом нескольких сегментов, с пролапсом или без пролапса края створок, и значительно расширенным кольцом. Расширение кольца является важным фактором, вызывающим митральную регургитацию [10].

Морфологические изменения, описанные при пролапсе, включают не только изменения створок. Все больше внимания привлекает патологическое изменение пространственного расположения кольца МК [12]. Патологическое прикрепление определяется как систолическая дислокация кольца МК в ЛП, вследствие чего кольцо функционально отделено от ЛЖ. В результате этой аномалии возникает парадоксальная динамика кольца МК, т.к. во время сердечного цикла кольцо движется с ЛП, а не с ЛЖ. В систолу происходит расширение и уплощение кольца, в результате чего задняя стенка ЛЖ смещается наружу в систолу и внутрь в диастолу [12]. Систолическое уплощение кольца МК увеличивает механическое напряжение створок и хорд МК, что может ускорить дегенеративный процесс [13]. Дислокация кольца встречается преимущественно в области задней створки, наиболее часто в области бокового (P1) и среднего (P2) сегментов [12, 13].

Выявление патологического соединения кольца требует тщательного покадрового анализа изображений. При трансторакальной ЭхоКГ оно оценивается путем измерения расстояния от места прикрепления задней створки к стенке ЛП (верхняя граница разобщения) до места соединения ЛП с миокардом ЛЖ (нижняя граница разобщения) [13]. Измерение должно выполняться в парастернальной позиции по длинной оси в конце систолы (рис. 1). При 2D чреспищеводной ЭхоКГ (ЧП-ЭхоКГ) лучше подходит измерение во время систолы в средне-пищеводной 4-камерной проекции на уровне P2 сегмента при угле 0° [13].

Трехмерная (3D) ЭхоКГ позволяет провести более детальный анализ размеров и динамики кольца МК [14-16]. При 3D ЧП-ЭхоКГ было продемонстрировано, что при патологическом прикреплении кольца

отсутствуют раннее систолическое углубление седловидной формы клапана и уменьшение площади кольца. В поздней систоле седловидная форма углубляется, но происходит значительное увеличение площади кольца [14, 16]. При использовании мультипланарной реконструкции при 3D можно исследовать пространственное соотношение прикрепления задней створки к стенке ЛП в нескольких плоскостях и оценить не только дистанцию расхождения, но и окружную протяженность патологического прикрепления кольца МК [17].

Появляется все больше доказательств связи дислокации кольца с желудочковыми аритмиями и ВСС [6, 18]. Предполагают, что злокачественный аритмогенный фенотип ПМК может привести к ВСС в результате сложных аритмий, вызванных повторяющимся натяжением и подтягиванием хордально-папиллярного аппарата, а также базальных и средних сегментов ЛЖ. Морфофункциональными характеристиками злокачественного пролапса, связанного с риском ВСС, являются: толщина створки МК ⩾5 мм, дислокация кольца МК в ЛП, парадоксальное систолическое увеличение диаметра кольца МК, увеличение скорости кольца МК при тканевой допплерографии, высокая механическая дисперсия при speckle-tracking ЭхоКГ и фиброз, определяемый по позднему гадолиниевому усилению при магнитно-резонансной томографии [18].

При планировании хирургического вмешательства необходимы обязательные дополнительные измерения: площадь кольца, длина хорды и створки, диаметр выносящего тракта ЛЖ, расстояние между передней створкой и межжелудочковой перегородкой (МЖП), митрально-аортальный угол, толщина МЖП. Важное значение имеют наличие кальцификации клапана и субаортального утолщения МЖП. В литературе описаны анатомические характеристики, связанные с повышенной вероятностью неудачи реконструкции: большая центральная струя регургитации, выраженная дилатация кольца (>50 мм), вовлечение ⩾3 сегментов клапана, обширная кальцификация клапана [19].

Одной из важных проблем послеоперационного периода является возникновение переднего систолического движения МК. Факторами риска возникновения этого осложнения при 2D являются расстояние между точкой кооптации и перегородкой <2,5 см, митрально-аортальный угол <120°, длина задней створки >15 мм и соотношение между длинами передней и задней створок <1,3, толщина МЖП >15 мм, не дилатированный и гипердинамический ЛЖ [20, 21].

Применение ЧП-ЭхоКГ позволяет детально оценить морфологию клапана, при этом могут быть лучше идентифицированы и сопоставлены с анатомическими данными эксцентричные потоки МН. Следует учитывать возникновение и направление потока МН, который обычно направлен в сторону, противоположную от пролабирующей створки. У пациентов с пролапсом обеих створок могут определяться два потока — “скрещенные мечи”, а в случае симметричного пролапса обоих створок может присутствовать центральная струя регургитации. Для подтверждения диагноза тяжелой МН при ЧП-ЭхоКГ рекомендуется использовать регистрацию обратного систолического потока в легочных венах [4, 5, 22].

3D визуализация МК при ЧП-ЭхоКГ превосходит 2D в идентификации сегментов, в определении точной морфологии и локализации поражений МК, оценке динамических изменений митрального кольца, в оценке распространённости патологического прикрепления кольца, а также в обнаружении расщеплений и перфораций створок [23-27]. 3D ЭхоКГ позволяет дополнительно оценить клапан в плане возможности выполнения реконструктивной операции. Установлено, что наличие обширной кальцификации створки или кольца, пролапс передней створки МК, пролапс обеих створок или болезнь Барлоу ставят возможность выполнения реконструкции под сомнение (рис. 2) [21, 27, 28].

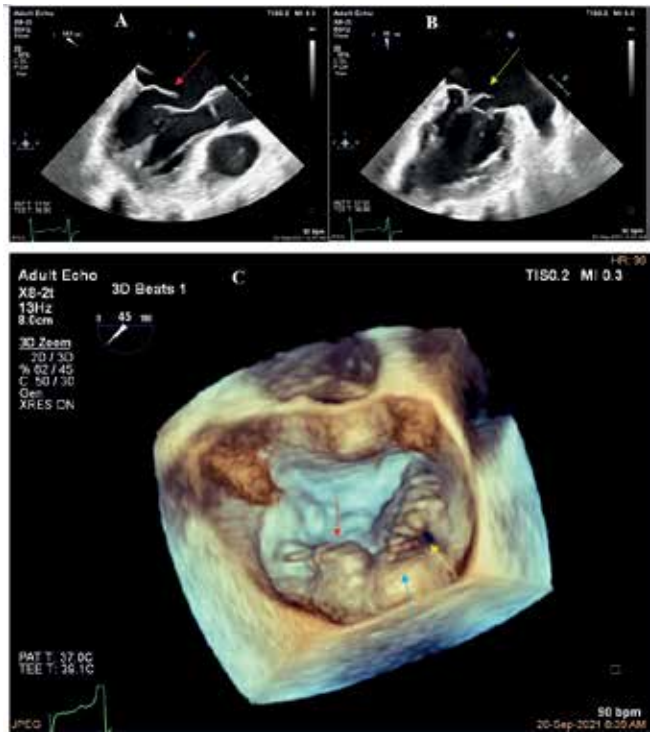


Рис. 2. Полисегментарный ПМК, отрыв P2 и A3 сегментов.
Примечание: (**A**) 2D-изображение, показывающее отрыв хорд P2 сегмента задней створки в сечении по длинной оси ЛЖ (красная стрелка), и (**B**) 2D-изображение, показывающее отрыв хорд A3 сегмента передней створки в комиссуральном сечении (желтая стрелка). (**C**) 3D-изображение по короткой оси митрального клапана (“хирургический вид”), отрыв P2 (красная стрелка), комиссуральный отрыв A3 (желтая стрелка), пролапс P3 (синяя стрелка). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.
Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, 2D — двухмерный, 3D — трехмерный.

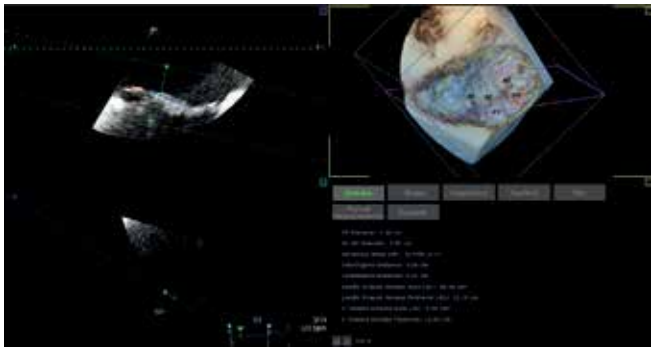


Рис. 3. Пример 3D моделирования МК при полисегментарном пролапсе, используемый для количественного анализа структур МК.

Рис. 4. Пример использования 3D с цветовым допплеровским картированием для расчета площади VCA.
Примечание: А — мульти-планарная реконструкция МК, **В** — измерение VCA по оси Z.
Сокращения: МК — митральный клапан, VCA — *vena contracta area*, анатомическая площадь "шейки" потока регургитации в цветовом допплеровском картировании.

3D ЧП-ЭхоКГ лучше подходит для оценки периметра и площади митрального кольца, которые необходимы для определения размера кольца или ленты для аннулопластики (рис. 3). При первичной МН должны быть измерены ширина и высота створки и оценено межтригональное расстояние [21, 27].

Большая площадь поверхности передней створки (>8 см^2), рассчитанная в 3D, увеличивает риск переднего систолического движения МК, особенно если используется кольцо меньшего размера [20, 21].

Мультипланарная реконструкция 3D изображений МК с цветовым допплеровским картированием позволяет произвести прямое измерение площади регургитационного отверстия (*vena contracta area*, VCA) [29]. При этом ортогональные плоскости визуализации (x и y) ориентируются через длинную ось потока регургитации, а плоскость z устанавливается перпендикулярно самой узкой области поперечного сечения потока на уровне *vena contracta*. VCA измеряется путем ручной планиметрии цветового доплеровского сигнала в плоскости z (рис. 4). Значение 3D VCA >0,4 см^2 предполагает тяжелую МН. Определение VCA имеет преимущества у пациентов с множественными потоками МН и расширенным ЛЖ [30].

ЭхоКГ представляет важную информацию о структурных и гемодинамических последствиях МН, что играет ключевую роль в принятии решения об оптимальном сроке хирургического вмешательства. Без своевременной хирургической коррекции перегрузки левых камер прогрессирует дисфункция ЛЖ, возникает фибрилляция предсердий (ФП), вторичная легочная гипертензия и, в конечном счете, дисфункция правого желудочка (ПЖ).

При хронической дегенеративной МН объемная перегрузка с увеличенной преднагрузкой приводит к увеличению ЛЖ, что является основным компенсаторным механизмом. При этом развивается эксцентрическое ремоделирование ЛЖ, с преимущественным увеличением объема при незначительном или нулевом увеличении толщины стенок. Диастолическая функция при таком типе ремоделирования обычно не нарушена. Сочетание повышенной преднагрузки с нормальной постнагрузкой и изначально сохраненной сократительной способностью ЛЖ приводит к более высокой фракции выброса ЛЖ по сравнению с нормой у этих пациентов. Поэтому при хронической МН фракция выброса ~70% должна рассматриваться как "нормальная", а фракция выброса <60% или неспособность ЛЖ сократиться до диаметра <40 мм в конце систолы [31] уже указывает на явную дисфункцию ЛЖ и ассоциируется с ухудшением прогноза [32].

Дисфункция ЛЖ может быть не только причиной вторичной МН, но и следствием первичной МН, вызванной хронической перегрузкой объемом. Для оценки объемов и функции ЛЖ рекомендуется использовать как 2D (метод Симпсона), так и 3D ЭхоКГ (рис. 5) [33]. Исследование деформации миокарда методом speckle-tracking может обеспечить раннее выявление поражения левых отделов сердца и дополнительную прогностическую информацию при хронической МН [34]. Предоперационный глобальный продольный стрейн ЛЖ у пациентов с тяжелой МН показал более высокую прогностическую значимость по сравнению с традиционными параметрами (дисфункция ЛЖ, ФП, тип операции) [34, 35].

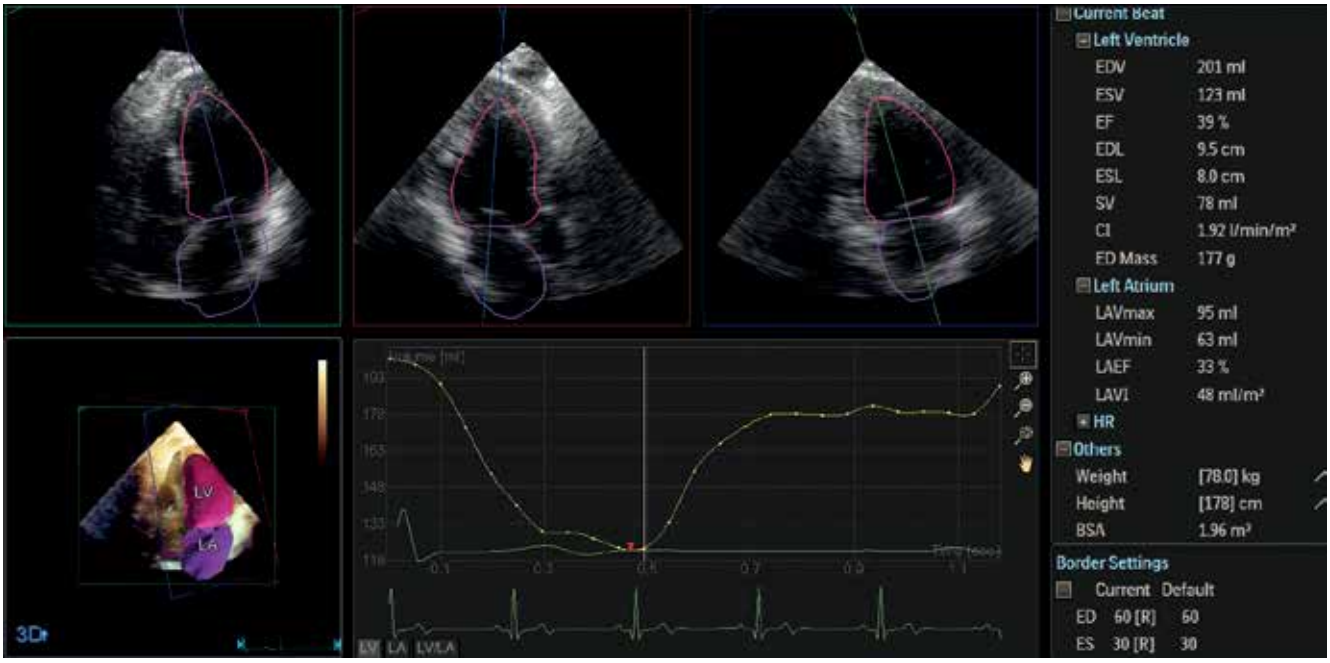


Рис. 5. 3D ЭхоКГ с расчетом объема ЛЖ и ЛП у пациента с МН.
Примечание: увеличение объемов ЛП (индекс объема ЛП 48 мл/м^2) и ЛЖ (конечно-диастолический объем 201 мл), снижение систолической функции ЛЖ (фракция выброса ЛЖ 39%).
Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие.

Увеличение ЛП является следствием хронической МН. Объем ЛП следует измерять в конце систолы, используя 2D метод дисков или 3D ЭхоКГ [33]. Объемная перегрузка ЛП, на которую указывает увеличение диаметра ЛП (⩾40 мм) и индекса объема ЛП (⩾40 мл/м^2), в значительной степени влияет на клинический исход и предсказывает возникновение ФП [31]. Из показателей деформации ЛП наиболее часто используют резервуарный и контрактильный стрейн (рис. 6). Было показано, что снижение деформации ЛП указывает на ухудшение функции ЛП и коррелирует с тяжестью МН у пациентов с бессимптомной МН, с фиброзом миокарда, вызванным тяжелой МН у пациентов с ПМК, и является достоверным предиктором исхода не только у пациентов с тяжелой МН, но и у пациентов с умеренной МН [36-38].

Не менее важной в плане ведения пациентов с МН является оценка функции ПЖ, трикуспидального клапана (ТК) и систолического давления в легочной артерии. При его повышении >50 мм рт.ст. риск смерти и сердечной недостаточности увеличивается почти вдвое, а благоприятный эффект от операции МК снижается [10]. Существующие структурные и функциональные повреждения ПЖ могут представлять повышенный риск неблагоприятного исхода после кардиохирургического вмешательства [39]. Учитывая сложную геометрию ПЖ и недостатки определения функции ПЖ традиционными методами, предпочтение следует отдавать новым технологиям, таким как исследование деформации свободной стенки ПЖ. Данный показатель обеспечивает более полную оценку глобальной продольной функции ПЖ, а также показал корреляцию с давлением в ПЖ и исходом у пациентов с сердечной недостаточностью [40]. Для определения необходимости сопутствующей аннулопластики ТК необходима тщательная оценка трикуспидальной недостаточности (ТН) и размеров кольца ТК. Современные руководства предлагают выполнять вмешательство на ТК у па-

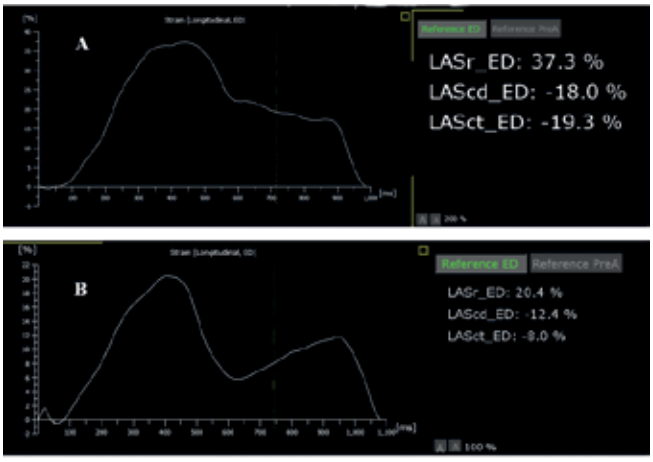


Рис. 6. Деформация ЛП у здорового (**A**) и у пациента с тяжелой митральной регургитацией (**B**).
Сокращения: LASr — резервуарный стрейн левого предсердия, LAScd — кондуитный стрейн левого предсердия, LASct — контрактильный стрейн левого предсердия.

циентов с тяжелой ТН, которым необходимо выполнение операций на МК независимо от симптомов (класс I). Кроме того, предлагается рассмотреть хирургическое вмешательство на ТК (класс IIa) у пациентов с легкой/умеренной вторичной ТН и/или значительной дилатацией кольца ТК (⩾40 мм или 21 мм/м^2) [2, 3].

Заключение

ЭхоКГ играет ключевую роль в оценке МН. Важно не только определить степень тяжести, но и описать морфологию клапана, механизм регургитации, а также ее гемодинамические последствия. Использование современных методов, таких как 3D ЭхоКГ и определение деформации, позволяет улучшить определение анатомических и функциональных показателей для установления оптимальных сроков и вида хирургической коррекции МН.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Bonow RO, O'Gara PT, Adams DH, et al. 2020 Focused Update of the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of Mitral Regurgitation: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2020;75(17):2236-70. doi:10.1016/j.jacc.2020.02.005.
2. ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(7):5160. (In Russ.) 2021 Рекомендации ESC/EACTS по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца. Российский кардиологический журнал. 2022;27(7):5160. doi:10.15829/1560-4071-2022-5160.
3. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2020;143(5):e72-e227. doi:10.1161/CIR.0000000000000923.
4. Lancellotti P, Pibarot P, Chambers J, et al. Scientific Document Committee of the European Association of Cardiovascular Imaging. Multi-modality imaging assessment of native valvular regurgitation: an EACVI and ESC council of valvular heart disease position paper. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2022;18;23(5):e171-e232. doi:10.1093/ehjci/jeab253.
5. Nicoara A, Skubas N, Ad N, et al. Guidelines for the Use of Transesophageal Echocardiography to Assist with Surgical Decision-Making in the Operating Room: A Surgery-Based Approach: From the American Society of Echocardiography in Collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists and the Society of Thoracic Surgeons. J Am Soc Echocardiogr. 2020;33(6):692-734. doi:10.1016/j.echo.2020.03.002.
6. Perazzolo Marra M, Basso C. Mechanical dispersion and arrhythmic mitral valve prolapse: substrate and trigger in electrical instability. Heart. 2019;105(14):1053-4. doi:10.1136/heartjnl-2019-314788.
7. Shirobokikh OE, Bylova NA. Mitral valve prolapse and sudden cardiac death: who is in the risk group? The Russian Archives of Internal Medicine. 2016;6(3):25-9. (In Russ.) Широбоких О.Е., Былова Н.А. Пролапс митрального клапана и внезапная сердечная смерть: кто в группе риска? Архивъ внутренней медицины. 2016;6(3):25-9. doi:10.20514/2226-6704-2016-6-3-25-29.
8. De Bonis M, Alfieri O, Dalrymple-Hay M, et al. Mitral Valve Repair in Degenerative Mitral Regurgitation: State of the Art. Prog Cardiovasc Dis. 2017;60(3):386-93. doi:10.1016/j.pcad.2017.10.006.
9. Malev EG, Reeva SV, Timofeev EV, Zemtsovsky E.V. Modern methods of mitral valve prolapse diagnostics and prevalence assessment in young people. Russian Journal of Cardiology. 2010;(1):35-41. (In Russ.) Малев Э.Г., Реева С.В., Тимофеев Е.В., Земцовский Э.В. Современные подходы к диагностике и оценке распространенности пролапса митрального клапана у лиц молодого возраста. Российский кардиологический журнал. 2010;(1):35-41.
10. Wunderlich NC, Beigel R, Rader F, et al. Degenerative Mitral Regurgitation: Assessment, Physical Examination, and Imaging. Curr Cardiol Rep. 2019; 22;21(8):85. doi:10.1007/s11886-019-1163-3.
11. van Wijngaarden AL, Kruithof BPT, Vinella T, et al. N. Characterization of Degenerative Mitral Valve Disease: Differences between Fibroelastic Deficiency and Barlow's Disease. J Cardiovasc Dev Dis. 2021;8(2):23. doi:10.3390/jcdd8020023.
12. Bennett S, Thamman R, Griffiths T, et al. Mitral annular disjunction: A systematic review of the literature. Echocardiography. 2019;36(8):1549-58. doi:10.1111/echo.14437.
13. Wunderlich NC, Ho SY, Flint N, et al. Myxomatous Mitral Valve Disease with Mitral Valve Prolapse and Mitral Annular Disjunction: Clinical and Functional Significance of the Coincidence. J Cardiovasc Dev Dis. 2021;24;8(2):9. doi:10.3390/jcdd8020009.
14. Topilsky Y. Mitral Regurgitation: Anatomy, Physiology, and Pathophysiology-Lessons Learned From Surgery and Cardiac Imaging. Front Cardiovasc Med. 2020;29;7:84. doi:10.3389/fcvm.2020.00084.
15. Grewal J, Suri R, Mankad S, et al. Mitral annular dynamics in myxomatous valve disease: New insights with real-time 3-dimensional echocardiography. Circulation. 2010;121:1423-31. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901181.
16. Lee AP, Jin CN, Fan Y, et al. Functional Implication of mitral annular disjunction in mitral valve prolapse: A quantitative dynamic 3D echocardiographic study. Jacc. Cardiovasc. Imaging. 2017;10:1424-33. doi:10.1016/j.jcmg.2016.11.022.
17. Dejgaard LA, Skjølsvik ET, Lie OH, et al. The mitral annulus disjunction arrhythmic syndrome. JAmColl Cardiol. 2018;72(14):1600-9. doi:10.1016/j.jacc.2018.07.070.
18. Muthukumar L, Jahangir A, Jan MF, et al. Association between Malignant Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death: A Review. JAMA Cardiol. 2020;1;5(9):1053-61. doi:10.1001/jamacardio.2020.1412.
19. Cimino S, Guarracino F, Valenti V, et al. Echocardiography and correction of mitral regurgitation: an unbreakable link. Cardiology. 2020;145:110-20. doi:10.1159/000504248.
20. Garbi M, Monaghan MJ. Quantitative mitral valve anatomy and pathology. Echo Res Pract. 2015;2:R63-72. doi:10.1530/ERP-15-0008.
21. Gheorghe LL, Mobasseri S, Agricola E, et al. Imaging for Native Mitral Valve Surgical and Transcatheter Interventions. JACC Cardiovasc Imaging. 2021;14(1):112-27. doi:10.1016/j.jcmg.2020.11.021.
22. El-Tallawi KC, Messika-Zeitoun D, Zoghbi WA. Assessment of the severity of native mitral valve regurgitation. Prog Cardiovasc Dis. 2017;60(3):322-33. doi:10.1016/j.pcad.2017.11.005.
23. Ovcharenko EA, Klyshnikov KYu, Sizova IN, et al. Numerical assessment of the anatomy of the annulus fibrosus of the mitral valve in health and disease as per three-dimensional echocardiography. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery. 2021;25(2):50-9. (In Russ.) Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю., Сизова И.Н. и др. Численная оценка анатомии фиброзного кольца митрального клапана в норме и при патологии по данным трехмерной эхокардиографии. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2021;25(2):50-9. doi:10.21688/1681-3472-2021-2-50-59.
24. Hirasawa K, Izumo M. Role of 3D Transesophageal Echocardiography for Transcatheter Mitral Valve Repair-A Mini Review. Front Cardiovasc Med. 2022;2;9:815304. doi:10.3389/fcvm.2022.815304.
25. Sugimoto T, Dulgheru R, Marchetta S, et al. What Does 3D Echocardiography Add to 2D Echocardiography in the Assessment of Mitral Regurgitation? Curr Cardiol Rep. 2017;24;19(10):90. doi:10.1007/s11886-017-0901-7.
26. Golukhova EZ, Mashina TV, Dzhanketova VS, et al. Three-dimensional transesophageal echocardiography in the topical diagnosis of mitral valve lesions in patients with hemodynamically significant mitral insufficiency. Kreativnaya kardiologiya. 2020;14(4):339-48. (In Russ.) Голухова Е.З., Машина Т.В., Джанкетова В.С. и др. Трехмерная чреспищеводная эхокардиография в топической диагностике поражений митрального клапана у больных с гемодинамически значимой митральной недостаточностью. Креативная кардиология. 2020;14(4):339-48. doi:10.24022/1997-3187-2020-14-4-339-348.
27. Pastore MC, Mandoli GE, Sannino A, et al. Two and Three-Dimensional Echocardiography in Primary Mitral Regurgitation: Practical Hints to Optimize the Surgical Planning. Front Cardiovasc Med. 2021;8:706165. doi:10.3389/fcvm.2021.706165.
28. Nishida H, Fukui T, Kasegawa H, et al. Causes of repair failure for degenerative mitral valve disease and reoperation outcomes. Eur J Cardiothorac Surg. 2018;53:1244-50. doi:10.1093/ejcts/ezx468.
29. Zeng X, Levine RA, Hua L, et al. Diagnostic value of vena contracta area in the quantification of mitral regurgitation severity by color Doppler 3D echocardiography. Circ Cardiovasc Imaging. 2011;4:506-13. doi:10.1161/CIRCIMAGING.110.961649.
30. Skoldborg V, Madsen PL, Dalsgaard M, et al. Quantification of mitral valve regurgitation by 2D and 3D echocardiography compared with cardiac magnetic resonance a systematic review and meta-analysis. Int J Cardiovasc Imaging. 2020;36:279-89. doi:10.1007/s10554-019-01713-7.
31. Bergstra A, Simsek C, van den Heuvel AFM. Mitral regurgitation: when to intervene? A historical perspective. Neth Heart J. 2020;28(5):266-71. doi:10.1007/s12471-020-01417-x.
32. El Sabbagh A, Reddy YNV, Nishimura RA. Mitral Valve Regurgitation in the Contemporary Era: Insights Into Diagnosis, Management, and Future Directions. JACC Cardiovasc Imaging. 2018;11(4):628-43. doi:10.1016/j.jcmg.2018.01.009.

33. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015;16:233-70. doi:10.1093/ehjci/jev014.
34. Kim HM, Cho GY, Hwang IC, et al. Myocardial strain in prediction of outcomes after surgery for severe mitral regurgitation. JACC Cardiovasc Imaging. 2018;11:1235-44. doi:10.1016/j.jcmg.2018.03.016.
35. Pastore MC, Mandoli GE, Dokollari A, et al. Speckle tracking echocardiography in primary mitral regurgitation: should we reconsider the time for intervention?. Heart Fail Rev. 2022;27(4):1247-60. doi:10.1007/s10741-021-10100-1.
36. Cameli M, Incampo E, Mondillo S. Left atrial deformation: Useful index for early detection of cardiac damage in chronic mitral regurgitation. Int J Cardiol Heart Vasc. 2017;3;17:17-22. doi:10.1016/j.ijcha.2017.08.003.
37. Yang LT, Liu YW, Shih JY, et al. Predictive value of left atrial deformation on prognosis in severe primary mitral regurgitation. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28:1309-17.e4. doi:10.1016/j.echo.2015.07.004.
38. Cameli M, Pastore MC, Righini FM, et al. Prognostic value of left atrial strain in patients with moderate asymptomatic mitral regurgitation. Int J Cardiovasc Imaging. 2019;35:1597-604. doi:10.1007/s10554-019-01598-6.
39. Mandoli GE, Cameli M, Novo G, et al. Right ventricular function after cardiac surgery: the diagnostic and prognostic role of echocardiography. Heart Fail Rev. 2019;24:625-35. doi:10.1007/s10741-019-09785-2.
40. Pastore MC, Mandoli GE, Aboumarie HS, et al. Basic and advanced echocardiography in advanced heart failure: an overview. Heart Fail Rev. 2019;25:937-48. doi:10.1007/s10741-019-09865-3.

Российский кардиологический журнал 2022;27(8):5150
doi:10.15829/1560-4071-2022-5150
https://russjcardiol.elpub.ru

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Тенасцин-С в качестве кардиоваскулярного маркера

Алиева А. М.[1], Созыкин А. В.[1,2], Теплова Н. В.[1], Резник Е. В.[1], Изимариева Д. В.[2], Новикова Н. А.[2], Лозовский И. В.[2], Аверин Е. Е.[2], Валиев Р. К.[3], Никитин И. Г.[1]

Новые биологические маркеры, такие как маркер фиброза галектин-3, пептидный гормон адреномедулин, стимулирующий фактор роста ST2, хемокин-CX3CL1, суррогатный маркер вазопрессина и другие, с каждым годом становятся на шаг ближе к внедрению в медицинскую практику. За последние десятилетия был достигнут значительный прогресс в изучении биомаркеров при сердечно-сосудистых заболеваниях. Ключевым стало внедрение в клиническую практику определения концентрации натрийуретических пептидов, используемых в качестве маркеров для диагностической и прогностической оценки пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью. В настоящее время с целью поиска новых маркеров для ранней диагностики и стратификации риска были проведены исследования, посвященные анализу относительно нового перспективного маркера воспаления тенасцина-С (TNC) у больных кардиологического профиля. Получены данные, позволяющие рассматривать TNC в качестве инструмента стратификации риска и оценки прогноза заболевания при сердечно-сосудистых заболеваниях. Комбинация TNC с другими биологическими маркерами, в частности, с мозговым натрийуретическим пептидом, может повысить силу прогноза. Тем не менее вопросы, связанные с серийным тестированием для оценки прогноза и контроля эффективности проводимого лечения, в т.ч. и в условиях мультимаркерной модели, нуждаются в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, биологические маркеры, тенасцин-С, инфаркт миокарда, фиброз, миокардит, сердечная недостаточность.

Отношения и деятельность: нет.

[1]ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; [2]Научно-клинический центр № 2 (Центральная клиническая больница Российской академии наук) ФГБНУ Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Москва; [3]ГБУЗ города Москвы Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия.

Алиева А. М.* — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-5416-8579, Созыкин А. В. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии факультета ДПО, зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-2570-5758, Теплова Н. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-7181-4680, Резник Е. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-7479-418X, Изимариева Д. В. — врач-кардиолог отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, м.н.с. научно-исследовательского отдела, ORCID: 0000-0002-9352-1897, Новикова Н. А. — к.м.н., врач-кардиолог отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-3639-270X, Лозовский И. В. — врач-кардиолог отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-9139-5172, Аверин Е. Е. — д.м.н., ORCID: 0000-0002-6595-6471, Валиев Р. К. — к.м.н., зав. онкохирургическим отделением № 2, ORCID: 0000-0003-1613-3716, Никитин И. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-1699-0881.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
amisha_alieva@mail.ru

АБА — аневризма брюшного отдела аорты, АТ II — ангиотензин II, ДИ — доверительный интервал, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистые события, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография, BNP — мозговой натрийуретический пептид, MMP — матриксная металлопротеиназа, NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, ОМ — гериатрическая мышь, PDGF — тромбоцитарный фактор роста, TGF — трансформирующий фактор роста, TIMP — эндогенный ингибитор металлопротеиназ, TLR — Toll-подобные рецепторы, TNC — тенасцин-С, TNC-KO — нокаут TNC, лишенный TNC, WT — дикий тип, YM — молодая мышь.

Рукопись получена 05.07.2022
Рецензия получена 21.07.2022
Принята к публикации 27.07.2022

BY 4.0

Для цитирования: Алиева А. М., Созыкин А. В., Теплова Н. В., Резник Е. В., Изимариева Д. В., Новикова Н. А., Лозовский И. В., Аверин Е. Е., Валиев Р. К., Никитин И. Г. Тенасцин-С в качестве кардиоваскулярного маркера. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(8):5150. doi:10.15829/1560-4071-2022-5150. EDN AOHQRK

Tenascin-C as a cardiovascular marker

Alieva A. M.[1], Sozykin A. V.[1,2], Teplova N. V.[1], Reznik E. V.[1], Izimarieva D. V.[2], Novikova N. A.[2], Lozovsky I. V.[2], Averin E. E.[2], Valiev R. K.[3], Nikitin I. G.[1]

Novel biological markers, such as fibrosis marker galectin-3, peptide hormone adrenomedullin, soluble ST2, chemokine CX3CL1, surrogate marker of vasopressin, and others, are every year one step closer to being introduced into health practice. Over the past decades, significant progress has been made in the study of cardiovascular biomarkers. A key moment was the introduction of determining the concentration of natriuretic peptides used as markers for the diagnostic and prognostic evaluation of patients with heart failure. Currently, in order to search for novel markers for early diagnosis and risk stratification, studies have been conducted on the analysis of promising inflammatory marker tenascin-C (TNC) in cardiovascular patients. Data have been obtained that allow us to consider TNC as a tool for risk stratification and assessment of cardiovascular disease prognosis. The combination of TNC with other biological markers, in particular brain natriuretic peptide, may improve prognostic power. Nevertheless, serial testing to assess the prognosis and effectiveness of ongoing treatment, including in the conditions of a multimarker model, requires further research.

Keywords: cardiovascular disease, biological markers, tenascin-C, myocardial infarction, fibrosis, myocarditis, heart failure.

Relationships and Activities: none.

[1]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; [2]Clinical Research Center № 2 (Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences), B. V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery, Moscow; [3]A. S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow, Russia.

Alieva A. M.* ORCID: 0000-0001-5416-8579, Sozykin A. V. ORCID: 0000-0002-2570-5758, Teplova N. V. ORCID: 0000-0002-7181-4680, Reznik E. V. ORCID: 0000-0001-7479-418X, Izimarieva D. V. ORCID: 0000-0002-9352-1897, Novikova N. A. ORCID: 0000-0002-3639-270X, Lozovsky I. V. ORCID: 0000-0001-9139-5172, Averin E. E. ORCID: 0000-0002-6595-6471, Valiev R. K. ORCID: 0000-0003-1613-3716, Nikitin I. G. ORCID: 0000-0003-1699-0881.

*Corresponding author:
amisha_alieva@mail.ru

Received: 05.07.2022 **Revision Received:** 21.07.2022 **Accepted:** 27.07.2022

For citation: Alieva A. M., Sozykin A. V., Teplova N. V., Reznik E. V., Izimarieva D. V., Novikova N. A., Lozovsky I. V., Averin E. E., Valiev R. K., Nikitin I. G. Tenascin-C as a cardiovascular marker. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(8):5150. doi:10.15829/1560-4071-2022-5150. EDN AOHQRK

Ключевые моменты

- Тенасцин-С (TNC) — относительно новый маркер воспаления для ранней диагностики и стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний.
- Комбинация TNC с другими маркерами воспаления, в частности, с мозговым натрийуретическим пептидом, может повысить силу прогноза.
- TNC играет важную роль в процессах фиброзирования, участвует в ремоделировании миокарда при инфаркте миокарда и миокардите.
- У больных сердечной недостаточностью более высокие показатели TNC.

Key messages

- Tenascin-C (TNC) is a novel inflammatory marker for early diagnosis and risk stratification of cardiovascular disease.
- The combination of TNC with other inflammatory markers, in particular brain natriuretic peptide, may improve prognostic power.
- TNC plays an important role in fibrosis processes and is involved in myocardial remodeling in myocardial infarction and myocarditis.
- Patients with heart failure have higher TNC values.

Поиск новых биологических маркеров, анализ патофизиологической роли и изменения их концентрации под действием различных вариантов лечения позволили понять многие патогенетические особенности развития и течения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. За последние десятилетия был достигнут значительный прогресс в изучении биомаркеров. Ключевым стало внедрение в клиническую практику определения концентрации натрийуретических пептидов, используемых в качестве маркеров для диагностической и прогностической оценки пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью (СН) [2]. В настоящее время оценка значений мозгового натрийуретического пептида (BNP) и его N-концевого предшественника (NT-proBNP) является “золотым стандартом” для диагностики хронической СН и прогнозирования ее течения [1, 2]. Новые биологические маркеры, такие как маркер фиброза галектин-3, пептидный гормон адреномедулин, стимулирующий фактор роста ST2, хемокин-CX3CL1, суррогатный маркер вазопрессина и другие, с каждым годом становятся на шаг ближе к внедрению в медицинскую практику [3, 4]. В настоящее время с целью поиска новых лабораторных маркеров для ранней диагностики и стратификации риска ССЗ были проведены исследования, посвященные анализу относительно нового перспективного маркера воспаления тенасцина-С (TNC) [5].

Воспаление является универсальной реакцией организма на различные повреждающие агенты и направлено на восстановление целостности тканей и минимизацию гибели клеток. Из поврежденных или погибших клеток выделяются окисленные продукты и белки поврежденного внеклеточного матрикса, которые распознаются сторожевыми Toll-подобными рецепторами (TLR), что приводит к активации провоспалительной реакции. Активными участниками воспалительного ответа являются провоспалительные цитокины, в частности, интерлейкины, фактор некроза опухоли-α, хемокины и их рецепторы, молекулы клеточной адгезии, а также острофазовые белки. Воздействие провоспалительных цитокинов приводит к активации фибробластов и кардиомиоцитов в очаге воспаления. Активированные клетки начинают вырабатывать цитокины и факторы роста, которые служат мощными хемоаттрактантами и играют значительную роль в усилении реакции воспаления. Нейтрофилы и моноциты продуцируют трансформирующие факторы роста, подавляющие макрофаги и синтез протеаз. У больных ССЗ воспалительные реакции приводят к повреждению кардиомиоцитов, их апоптозу и активации нейрогуморальных систем, которые способ-

ствуют запуску гибернации миокарда и процессов его ремоделирования [5].

Методология поиска источников

В нашей статье представлен обзор актуальных публикаций, посвященных TNC. Анализ источников литературы проводился в базах данных PubMed, РИНЦ, MedLine, GoogleScholar, ScienceDirect. Рассматривались зарубежные и отечественные статьи. Поиск проводился по следующим ключевым словам: биологические маркеры, сердечно-сосудистые заболевания, тенасцин-С, biological markers, cardiovascular disease, tenascin-C (TNC). Наш обзор в основном включает описание исследований, проведённых за последние 10 лет. Также мы ссылаемся на отдельные основополагающие источники, написанные в более ранний период времени. Результаты различных исследований показывают, что существует огромный научный интерес к роли TNC при сердечно-сосудистой патологии.

Биологические аспекты TNC

Тенасцины представляют собой семейство гликопротеинов внеклеточного матрикса. Идентифицировано 4 члена данного семейства: TNC, R, X и W [6]. TNC был первым распознанным тенасцином и является наиболее известным членом этого семейства [1, 7, 8]. Также вместе с тромбоспондином-1 и SPARC (секретируемый белок, кислый и богатый цистеином; остеонектин) TNC является представителем семейства матрицеллюлярных белков (matricellular proteins) [9]. Матрицеллюлярные протеины представляют собой группу неструктурных белков внеклеточного матрикса, которые обладают следующими общими и уникальными свойствами: экспрессируются во время эмбрионального развития и в ответ на повреждение, не принимают непосредственного участия в формировании структурных элементов, но модулируют клеточные матриксные взаимодействия и клеточные функции, а также противодействуют адгезии клеток в различных условиях [5, 10].

TNC представляет собой гликопротеин размером ~220-400 кДа в виде интактного мономера, собранного в гексамер [11]. TNC воздействует на клетки путем связывания с различными рецепторами клеточной поверхности, включая TLR4 и несколько интегринов [12]. Основным источником TNC в больном сердце являются интерстициальные клетки, в первую очередь фибробласты [13]. Однако прекардиальные мезодермальные клетки, особая популяция кардиомиоцитов в эмбриональном сердце [14], и несколько клеточных линий кардиомиоцитов также могут продуцировать TNC [15]. TNC непродолжительно экспрессируется в определенных участках во время эмбриогенеза, слабо экспрессируется во взрослом организме и активируется при патологических условиях в различных тканях. Этот пространственно-временной паттерн экспрессии особенно заметен в сердце [5]. В сердце взрослого человека при физиологических условиях TNC выявляется только в хордах папиллярных мышц; реэкспрессия TNC возможна при кардиомиопатии, преимущественно дилатационной (ДКМП), миокардите, инфаркте миокарда (ИМ), а также феномене гибернации миокарда и дегенеративных изменениях аортального клапана [5].

Была описана ключевая роль TNC в воспалении, восстановлении/регенерации тканей в различных органах, включая, как было отмечено, сердечно-сосудистую систему, а также участие в инвазии рака [5]. Накапливающиеся данные показывают, что TNC выполняет огромное количество функций [16], что затрудняет получение единого понимания этой молекулы.

Ряд цитокинов/хемокинов, факторов роста, медиаторов воспаления, ацидоза, механического стресса и факторов ремоделирования сердца, таких как ангиотензин II (AT II), эндотелин-1, а также гипоксия усиливают экспрессию TNC [17]. Множественные сигнальные каскады, включая трансформирующий фактор роста (TGF) β, сигнальный путь Smad 3/4, TLR4, ядерный фактор-κB, тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фосфоинозитид-3-киназа, протеинкиназа B альфа, митоген-активированная протеинкиназа, участвуют в контроле экспрессии TNC. Промотор гена TNC (*Tnc*) содержит TATA-бокс (бокс — повторяющаяся последовательность нуклеотидов), и ряд факторов транскрипции, таких как Prx1, Notch и Sox4, способствующих его специфической экспрессии [11, 18].

TNC и постинфарктное моделирование

В патогенезе повреждения миокарда и сердечной дисфункции эксперименты на животных показали, что TNC участвует в ремоделировании миокарда при ИМ и миокардите. Также было отмечено, что TNC способствует усугублению гипертрофии миокарда, фиброзу и сердечной дисфункции у животных с гипертрофированным сердцем [15, 19-25].

Santer D, et al. индуцировали у мышей, лишенных TNC (нокаут TNC) (TNC-KO) и мышей дикого типа (WT) ИМ. Через 6 нед. функциональные параметры сердца были изучены с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) на изолированном рабочем сердце. Уровни матричной рибонуклеиновой кислоты миокарда и иммунореактивность TNC, эндогенный ингибитор металлопротеиназ (TIMP)-1, TIMP-3 и матриксная металлопротеиназа (MMP)-9, а также активность в сыворотке и тканях ангиотензинпревращающего фермента определяли через 1 и 6 нед. от начала развития ИМ. Через 6 нед. сердечный выброс и сократительная функция сердца были выше, в то время как напряжение стенки левого желу-

дочка (ЛЖ) и экспрессия коллагена были снижены ($p<0,05$) у мышей TNC-KO по сравнению с контрольной группой. Экспрессия TIMP-1 снижалась на 1 и 6 нед., а экспрессия TIMP-3 повышалась на 1 нед. ($p<0,01$) у мышей TNC-KO. Уровень MMP-9 был ниже у мышей TNC-KO через 6 нед. после развития ИМ ($p<0,05$). Отношение TIMP-3/MMP-9 было выше у мышей TNC-KO через 1 и 6 нед. от начала развития ИМ ($p<0,01$). Активность ангиотензинпревращающего фермента в пограничной с ИМ зоне была значительно ниже у мышей TNC-KO по сравнению с мышами WT через 1 нед. от начала развития ИМ ($p<0,05$) [19].

Японские ученые индуцировали ИМ перевязкой коронарной артерии у мышей TNC-KO и мышей WT. У мышей WT TNC экспрессировался на границах между интактными и некротическими областями, с пиком через 3 дня после развития ИМ и обнаруживался в непосредственной близости от инфильтрирующих макрофагов. Мыши TNC-KO были защищены от нежелательного ремоделирования желудочков, о чем свидетельствует более высокая фракция выброса (ФВ) ЛЖ по сравнению с мышами WT ($19,0\pm6,3\%$ vs $10,6\pm4,4\%$; $p<0,001$) через 3 мес. после развития ИМ. Во время острой фазы проточно-цитометрический анализ показал уменьшение макрофагов F4/80 + CD206lowCD45 + M1 и увеличение макрофагов F4/80 + CD206highCD45 + M2 в сердцах мышей TNC-KO. Чтобы прояснить роль TNC в поляризации макрофагов, исследователи изучили прямое влияние TNC на макрофаги. Было обнаружено, что TNC способствует переходу макрофагов в фенотип M1 через TLR4. В условиях асимметрии M2 TNC подавлял экспрессию регуляторного фактора интерферона 4, ключевого фактора транскрипции, который контролирует поляризацию M2-макрофагов через TLR4, тем самым ингибируя поляризацию M2. Полученные результаты предполагают, что TNC ускоряет ремоделирование ЛЖ после перенесенного ИМ, по крайней мере частично: путем модуляции поляризации M1/M2-макрофагов [20].

Целью исследования Nagel F, et al. было изучение ассоциаций экспрессии матрично-клеточных компонентов при постинфарктном ремоделировании гериатрического сердца. У гериатрических (OM, возраст — 18 мес.) и молодых (YM, возраст — 11 нед.) мышей ИМ был индуцирован перевязкой передней нисходящей артерии. Сердечную функцию оценивали при МРТ. Образцы плазмы и ткани миокарда были собраны на 3-й, 7-й и 32-й день после развития ИМ. Экспрессия матричной рибонуклеиновой кислоты MMP-2 (7d: $p<0,05$), TIMP-1 (7d: $p<0,05$), TIMP-2 (7d: $p<0,05$), коллагена-1 (3d и 7d: $p<0,05$) и коллагена-3 (7d: $p<0,05$) в здоровом миокарде ЛЖ была значительно выше у YM, чем у OM после ИМ. Активность ММП-9 в плазме у OM увеличивалась (3d: $p<0,01$), уровни TNC в плазме снизились у OM по сравнению с YM после развития ИМ (3d: $p<0,001$, 7d: $p<0,05$) [21].

Исследование австрийских и швейцарских ученых было посвящено изучению влияния гипоксии и гипертрофических стимулов на экспрессию TNC в кардиобластах. Авторы заключили, что как гипоксические, так и гипертрофические стимулы приводят к активации TNC и последующему нарушению клеточного энергетического метаболизма в кардиомиобластах [15].

TNC и фиброз

Nishioka T, et al. экспериментальным грызунам вводили AT II, далее проводили гистологические и иммуногистохимические исследования, гибридизации *in situ*, а также количественную полимеразную цепную реакцию с обратной транскриптазой в реальном времени. Инфузия AT II повышала кровяное давление и экспрессию TNC интерстициальными фибробластами в периваскулярных фиброзных участках. Также повышалась выработка провоспалительных/профибротических медиаторов (TGF-β, PDGF-A, PDGF-B и рецептор PDGF-A). Лечение антагонистом рецепторов альдостерона, эплеренoном, значительно ослабило индуцированный AT II фиброз, экспрессию TNC и воспалительные изменения. *In vitro* ни эплеренон, ни альдостерон не оказали никакого влияния на экспрессию TNC сердечными фибробластами, тогда как AT II, TGF-β1 и PDGF значительно повышали экспрессию TNC. Эти результаты предполагают, что в сердце мышей с гипертензией, индуцированной AT II, TNC принимает участие в прогрессировании фиброза [22].

В исследовании Shimojo N, et al. мышам WT и мышам TNC-KO вводили AT II в течение 4 нед. Исследователи обнаружили, что TNC является провоспалительной/профибротической молекулой и играет важную роль в процессах фиброзирования. Повышенная регуляция TNC у мышей с повышенным артериальным давлением, вызванным AT II, усиливала накопление и синтез воспалительных цитокинов, хемокинов и макрофагов, которые в последующем стимулировали фибробласты и синтез коллагена [23].

Сотрудники Центра биомедицинских исследований Венского медицинского университета изучали эффекты 10-нед. перегрузки давлением, обусловленной поперечным сужением аорты на моделях грызунов с TNC-KO и грызунов WT. Через 10 нед. у нокаутированных мышей выявили заметное уменьшение выраженности фиброза и размера отдельных кардиомиоцитов, снижение экспрессии MMP-2 и MMP-9, а также сохранную функцию сердца по сравнению с мышами WT. TNC значительно увеличил экспрессию предсердного натрийуретического пептида, BNP и MMP-2 в кардиобластах [24].

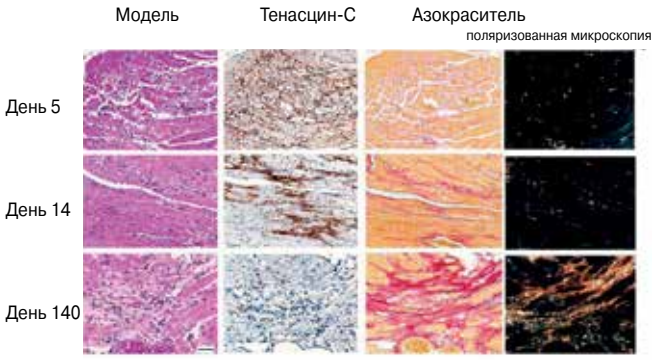


Рис. 1. Последовательные изменения экспрессии TNC на мышиной модели миокардита, вызванного вирусом Коксаки.

Миокардит и TNC

Machino-Ohtsuka T, et al. создали модель экспериментального аутоиммунного миокардита у белых лабораторных мышей BALB путем иммунизации мышиными тяжелыми цепями α-миозина. Мыши TNC-KO были защищены от тяжелого миокардита по сравнению с мышами дикого типа. TNC индуцировал синтез провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-6, в дендритных клетках через активацию TLR4, что привело к дифференцировке Т-хелперных клеток и усугубило воспаление миокарда. В эксперименте по переносу дендритных клеток, нагруженных пептидом сердечного миозина, была выявлена их способность вызывать миокардит при стимуляции TNC. Однако дендритные клетки, стимулированные TNC, полученным от мышей с нокаутом TLR4 (CD284, TLR4), не вызывали миокардит у реципиентов. Полученные результаты продемонстрировали, что TNC усугубляет течение аутоиммунного миокардита, усиливая активацию дендритных клеток и дифференцировку Т-хелперных клеток [15].

На мышиной модели миокардита, обусловленного болезнью Коксаки, экспрессия TNC была обнаружена на ранней стадии после инокуляции вируса (рис. 1). Экспрессия TNC наблюдалась на ранней стадии, на 5-й день инокуляции, сохранялась во время активного воспаления и исчезала в фазе заживления, когда образовывались зрелые коллагеновые волокна [25].

Клинические исследования, посвященные оценке TNC у пациентов с ССЗ

В настоящее время появляется все больше клинических исследований, посвященных изучению роли TNC у больных кардиологического профиля [26-38]. Недавнее исследование показало, что сывороточный TNC может прогнозировать повышенный риск ССЗ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Была проанализирована проспективная моноцентрическая когорта пациентов с СД2 (когорта SURDIAGENE (SUiviRénal, DIAbètedetype 2 etGENEtique)), а также смертность от всех причин в качестве первичной конечной точки и основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (ССС) (смерть от ССЗ, ИМ и инсульт) в качестве вторичной конечной точки. Под наблюдением находилось 1321 человек (58% мужчин, средний возраст 64±11 лет) в среднем в течение 89 мес. В ходе последующего наблюдения 442 человека умерли, а у 497 наблюдались неблагоприятные ССС. Многофакторный анализ Кокса показал, что концентрации TNC в сыворотке были связаны с повышенным риском смерти (отношение рисков (ОР) на 1 стандартное отклонение: 1,27 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,17, 1,38); p<0,0001) и неблагоприятными ССС (ОР на 1 стандартное отклонение: 1,23 (95% ДИ 1,13, 1,34); p<0,0001). Дополнительное использование значений TNC к традиционным факторам риска улучшило прогнозирование риска смерти от всех причин (rIDI: 8,2%; p=0,0006) и неблагоприятные ССС (rIDI: 6,7%; p=0,0014). Авторы резюмировали, что у лиц с СД2 повышенные сывороточные уровни TNC были независимо связаны со смертью и неблагоприятными ССС [26].

Целью исследования Mehri H, et al. был анализ сывороточных уровней лектина, связывающего маннозу-2 и TNC у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и здоровых добровольцев (группа контроля). Сывороточные уровни лектина, связывающего маннозу-2 и TNC были значительно увеличены в группе пациентов с ИБС по сравнению с контрольной группой [27].

В 2020г Vasanthi M, et al. оценивали связь между GDF-15, TNC и риском острого коронарного синдрома у пациентов с СД2. Авторы пришли к выводу, что пациенты с СД2 и более высокими уровнями GDF-15 и TNC в сыворотке крови были подвержены более высокому риску острого коронарного синдрома независимо от других факторов риска ССЗ [28].

Sato A, et al. обследовали 239 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, перенесших успешное чрескожное коронарное вмешательство; последующий период наблюдения составил 24,3±13 мес. Уровни TNC и BNP в крови измеряли на 5-й день госпитализации. У 54 больных возникли первичные комбинированные неблагоприятные ССС (сердечная смерть или госпитализация по поводу декомпенсации СН). TNC и BNP оказались значимыми независимыми предикторами неблагоприятных ССС [29].

Kitaoka H, et al. изучали взаимосвязь между сывороточным TNC и последующим развитием СН у 36 пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. Уровень TNC составил 28±13 нг/мл (диапазон 11-80 нг/мл). Хотя пациенты с систолической дисфункцией ЛЖ имели более высокие показатели TNC, чем пациенты с сохраненной систолической функцией ЛЖ (33±11 нг/мл vs 27±14 нг/мл; p=0,16),

концентрация TNC не была связана с какими-либо эхокардиографическими (ЭхоКГ) параметрами. В течение периода наблюдения 4,8±1,4 года у 6 пациентов диагностированы симптомы СН; у этих больных выявлены более высокие значения TNC. Анализ Каплана-Мейера показал, что прогноз был хуже у больных с высоким уровнем TNC (⩾39,2 нг/мл), чем у больных с низким уровнем TNC. Авторы констатировали, что TNC в сыворотке крови может оказаться новым прогностическим биомаркером развития СН у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией [30].

В проспективном обсервационном исследовании Лестерского университета с участием 172 человек (с СН с сохранной ФВ ЛЖ (СНсФВ) n=130; контрольная группа n=42; возраст 73±9 лет) было выполнено фенотипирование с использованием 20 биомаркеров плазмы, ЭхоКГ, МРТ сердца и теста 6-мин ходьбы. Первичной конечной точкой была совокупность случаев смерти от всех причин/госпитализаций по поводу СН. TNC оказался выше у пациентов СНсФВ по сравнению с контрольной группой (13,7 (10,8-17,3) vs (11,1 (8,9-12,9) нг/мл, p<0,0001). TNC положительно коррелировал с показателями тяжести СН — функциональным классом СН согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), давлением наполнения ЛЖ по данным ЭхоКГ и уровнем BNP. Отмечена положительная связь TNC с биомаркерами плазмы, отражающими интерстициальный фиброз (ST-2, галектин-3, GDF-15, TIMP-1, TIMP-4, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8), стресс кардиомиоцитов (BNP, предсердного натрийуретического пептида), воспаление (миелопероксидаза), высокочувствительный С-реактивный белок, TNFR-1 (суперсемейство рецепторов TNF), интерлейкин-6 и почечную дисфункцию (мочевина, цистатин-С, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов); p<0,05 для всех. За время наблюдения (медиана 1428 дней) было зарегистрировано 61 комбинированное событие (21 смерть, 40 госпитализаций по поводу декомпенсаций СН). В многомерном регрессионном анализе Кокса, TNC (скорректированное ОР 1,755, 95% ДИ 1,305-2,360; p<0,0001) и индексированный внеклеточный объем (ОР 1,465, 95% ДИ 1,019-2,106; p=0,039) были независимо связаны с неблагоприятными исходами. Авторы констатировали, что при СНсФВ концентрация TNC является сильным предиктором неблагоприятных ССС [31].

В исследовании, проведенном сотрудниками отделения кардиологии Высшей школы медицины Университета Мие (Япония), изучалась прогностическая ценность сывороточного TNC у 110 пациентов с ДКМП. Пациентов наблюдали в среднем 22,4 мес. За время наблюдения было зарегистрировано 14 повторных госпитализаций, 3 случая смерти от рефрактерной СН и 2 случая внезапной сердечной смерти. Авторы продемонстрировали, что показатели TNC и BNP при выписке позволяют прогнозировать неблагоприятные ССС у больных ДКМП [32].

В 2020г Szczurek W, et al. провели исследование по анализу возможных факторов, приводящих к неэффективности лечения силденафилом у 132 пациентов (средний возраст 58 лет) с терминальной стадией СН и повышенным сопротивлением легочных сосудов. Конечная точка: показатель сопротивления легочных сосудов >3 единиц Вуда после шестимесячной терапии силденафилом. Авторы пришли к выводу, что более высокие концентрации TNC, фибриногена и креатинина, а также больший показатель конечно-диастолического размера правого желудочка независимо связаны с неэффективностью лечения силденафилом; TNC обладал самой сильной прогностической значимостью, чувствительностью и специфичностью для оценки неэффективности терапии силденафилом [33].

Целью исследования Ozmen C, et al. был анализ ассоциаций уровней TNC и NT-proBNP с частотой и выраженностью желудочковых аритмий. В исследование было включено 107 больных СН с ФВ <45%. Согласно данным суточного мониторирования электрокардиограммы по Холтеру, пациенты были разделены на две группы: первая группа (n=29) с аритмией 4a и 4b (градация желудочковых экстрасистол по Лауну) и вторая группа (n=78) с аритмией 0-3b градации по Лауну. Уровни NT-proBNP (5042,1±1626 vs 1417,1±1711,6 пг/мл) и TNC (1089±348,6 vs 758,5±423,9 нг/мл) были статистически достоверно значимо выше в первой группе по сравнению со второй (p<0,001). Выявлена положительная корреляция NT-proBNP (r=0,741, p<0,001) и TNC (r=0,347, p<0,001) с частотой преждевременных желудочковых сокращений [34].

В 2020г сотрудники отделения сердечно-сосудистой патологии Университета Фукуи (Япония) доложили результаты исследования, включавшего 38 пациентов с фибрилляцией предсердий без СН, которым была выполнена катетерная аблация. Кровь собирали непосредственно перед аблацией из левого предсердия, правого предсердия и бедренной артерии. Авторы резюмировали, что экспрессия TNC играет важную роль в развитии процессов моделирования предсердий при фибрилляции предсердий [35].

Sarli B, et al. наблюдали 66 пациентов с ДКМП в течение 12 мес. после начала лечения, включающего карведилол, рамиприл (кандесартан при непереносимости рамиприла), спиронолактон и фуросемид. Измерения TNC, NT-proBNP, и трансторакальная ЭхоКГ были выполнены в начале исследования и спустя 12 мес. Через 12 мес. отмечено значительное улучшение пациентов по функциональному классу NYHA (2,57±0,6 vs 1,87±0,5; p<0,0001), конечно-

му диастолическому объему ЛЖ (217±47 vs 203±48; p<0,0001), ФВ ЛЖ (29,1±5,5 vs 30,9±3,8; p<0,0001), NT-proBNP (2019±558 vs 1462±805; p<0,0001) и TNC (76±19 vs 48±28; p<0,0001) по сравнению с исходными показателями. Важно отметить, что снижение значений TNC коррелировало с увеличением ФВ ЛЖ. TNC (отношение шансов (ОШ): 1,896; 95% ДИ 1,543-2,670; p=0,02), СД (ОШ: 2,456; 95% ДИ 1,987-3,234; p=0,01) и артериальная гипертензия (ОШ: 2,106; 95% ДИ 1,876-2,897; p=0,03) оказались независимыми предикторами смертности у пациентов с ДКМП [36].

Немецкие ученые проанализировали варианты сплайсинга TNC TNC B^+ и C^+ TNC в сыворотке пациентов с легочной гипертензией (ЛГ), чтобы оценить их потенциал в качестве новых биомаркеров, отражающих ремоделирование сосудов и дисфункцию правого желудочка. Концентрации B^+ и C^+ TNC в сыворотке определяли у 80 пациентов с ЛГ и сравнивали с 40 здоровыми добровольцами. Клинические, лабораторные, ЭхоКГ и функциональные данные коррелировали с уровнями TNC. Концентрации обоих вариантов TNC в сыворотке крови были значительно повышены у пациентов с ЛГ (p<0,05). Были обнаружены значимые корреляции TNC с ЭхоКГ параметрами, включая систолическое давление в легочной артерии (B^+ TNC: r=0,31, p<0,001, C^+ TNC: r=0,26, p=0,006) и площадь правого предсердия (B^+ TNC: r=0,46, p<0,001, C^+ TNC: r=0,49, p<0,001), а также с лабораторным показателем BNP (B^+ TNC: r=0,45, p<0,001, C^+ TNC: r=0,42, p<0,001). Обратная корреляция наблюдалась между TNC и тестом 6-мин ходьбы (B^+ TNC: r=-0,54, p<0,001, C^+ TNC: r=-0,43, p<0,001). Многофакторный анализ показал, что B^+ TNC, но не C^+ TNC, является независимым предиктором ЛГ. Таким образом, авторы констатировали, что оба варианта TNC могут явиться новыми биологическими маркерами, которые способны оценивать как ремоделирование легочных сосудов, так и нагрузку на правый желудочек [37].

Сотрудники кардиологического отделения медицинского факультета Университета Фудань (Китай) провели исследование, направленное на оценку значения TNC в оценке степени тяжести атеросклероза по шкале Дженсини. В исследование были включены 157 пациентов с болями в груди, которым была выполнена коронарная ангиография. Пациенты были разделены на группу с ИБС и группу без ИБС. Средний уровень TNC оказался значительно выше в группе с ИБС, чем в группе без ИБС (p<0,001). Выявлена значимая положительная корреляция между концентрациями TNC и шкалой Дженсини (p=0,01, r=0,672). Анализ кривой ROC показал, что пороговое значение для TNC на уровне 89,48 нг/мл хорошо дифференцировалось в группах с ИБС и без ИБС. Кроме того, TNC также был хорошим предиктором для более высокого балла по шкале Дженсини (третий тертиль) в анализе кривой ROC. Когда порог был повышен до 100,91 нг/мл, чувствительность и специфичность составили 82,7% и 79%, соответственно [38].

В 2022г Mingming Li, et al. провели исследование, направленное на изучение потенциальной роли TNC и аларина у 250 больных ССЗ и сопутствующим СД2. Уровни TNC и аларина в сыворотке оценивали с помощью твердофазного иммуноферментного анализа. Концентрации TNC и аларина в сыворотке крови пациентов с ССЗ были значительно выше, чем в группе лиц без ССЗ. Более того, сывороточные уровни TNC положительно коррелировали с возрастом, окружностью талии и соотношением талии и бедер; также отмечена отрицательная корреляционная связь с расчетной скоростью клубочковой фильтрации. Уровни аларина положительно коррелировали с индексом массы тела, окружностью талии и окружностью бедер. В моделях логистической регрессии также было установлено, что TNC и аларин являются независимыми детерминантами ССЗ у пациентов с СД2, и их увеличение было связано с тяжестью ССЗ. ROC анализ показал, что AUC для TNC и аларина составили 0,68 и 0,67, соответственно. При пороговом значении TNC 134,05 пг/мл, его чувствительность составляла 69,47%, а специфичность — 61,29%. При пороговом значении аларина 142,69 пг/мл, его чувствительность и специфичность составляли 38,95% и 90,97%, соответственно. Авторы пришли к выводу, что TNC и аларин независимо связаны с возникновением и тяжестью ССЗ у лиц с СД2; эти два биомаркера являются потенциальными диагностическими и прогностическими индикаторами ССЗ у больных сахарным диабетом [39].

В 2022г австрийскими учеными проведено клинико-экспериментальное исследование по оценке связей сывороточного уровня TNC у 15 пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты (АБА) с диаметром аорты. Также ученые на мышиной модели АБА изучали влияние данного маркера на диаметр брюшной аорты. Кроме того, человеческие гладкомышечные клетки инкубировали с TNC с целью определения его регулирующего потенциала. В клинической когорте наблюдалась тенденция корреляции между уровнями TNC в сыворотке крови и диаметром АБА (p=0,055). Мыши с TNC-KO с АБА показали значительно меньшие диаметры по сравнению с мышами WT через 3 нед. (p<0,05) и 10 нед. (p<0,05) после индукции АБА. Иммуногистохимия выявила повышенную экспрессию TNC в ткани аорты мышей дикого типа с АБА по сравнению с ложно оперированными мышами. Кроме того, мыши WT с АБА показали более выраженные нарушения структуры эластина, чем мыши с TNC-KO через 10 нед. после индукции АБА.

В гладкомышечных клетках аорты человека инкубация TNC индуцировала экспрессию связанных с ремоделированием белков. Авторы пришли к выводу, что TNC может играть причинную роль в формировании, дилатации и прогрессировании АБА. Кроме того, данные результаты показывают, что TNC может быть биомаркером, а также потенциальной терапевтической мишенью при лечении АБА [40].

Ретроспективное исследование сотрудников отделения неотложной медицины университета Цзуни (Китай) (57 человек), проведенное в 2022г, показало высокую диагностическую ценность определения TNC при оценке риска острого расслоения аорты [41].

Роль TNC в развитии экстракардиальных заболеваний

TNC играет важную функциональную роль в развитии не только заболевания ССС, но также других органов и систем. В частности, TNC идентифицирован как эндогенный сигнал опасности, который активируется при системной склеродермии и вызывает TLR4-зависимую активацию фибробластов, а его стойкость препятствует разрешению фиброза [42]. TNC также играет ключевую роль в развитии фиброза почек [43] и лёгких [44].

Повышенная экспрессия TNC выявлена при онкологических заболеваниях, в частности, рак молочных желёз и колоректальный рак. Однако требуются дальнейшие исследования для идентификации потенциальных мишеней, терапевтических агентов и биологических механизмов при данных типах рака [45].

TNC является ключевой молекулой в ремоделировании тканей. Экспрессия TNC связана с развитием суставного хряща, но заметно снижается при созревании хондроцитов и почти полностью исчезает во взрослом суставном хряще. Повышенная экспрессия TNC была обнаружена в пораженных хрящах и синовиальных участках при остеоартрите и ревматоидном артрите. TNC можно использовать в качестве нового биохимического маркера этих заболеваний суставов [46].

Заключение

В настоящее время имеются современные технологии для идентификации новых сердечно-сосудистых биологических маркеров, вследствие чего целесообразна разработка мультимаркерной модели. Относительно новый маркер воспаления TNC можно рассматривать в качестве инструмента стратификации риска и оценки прогноза при ССЗ. Комбинация TNC с другими биологическими маркерами, в частности, BNP, может повысить силу прогноза. Тем не менее вопросы, связанные с серийным тестированием для оценки прогноза и контроля эффективности проводимого лечения, в т.ч. и в условиях мультимаркерной панели, нуждаются в дальнейшем изучении. Ожидается, что дальнейшие научно-клинические исследования продемонстрируют возможности использования TNC в качестве дополнительного лабораторного инструмента для диагностики, стратификации риска и прогнозирования сердечно-сосудистых катастроф у пациентов кардиологического профиля. Еще предстоит более детально оценить влияние терапии, направленной на TNC, на снижение заболеваемости и смертности у пациентов с ССЗ, конечно же учитывая разумные экономические затраты и побочные эффекты препаратов.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Alieva AM, Reznik EV, Hasanova ET, et al. Clinical significance of the determination of blood biomarkers in patients with chronic heart failure. Archive of Internal Medicine. 2018;8(5):333-45. (In Russ.) Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т. и др. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. Архивъ внутренней медицины. 2018;8(5):333-45. doi:10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345.
2. Gasparyan AZh, Shlevkov NB, Skvortsov AA. Possibilities of modern biomarkers for assessing the risk of developing ventricular tachyarrhythmias and sudden cardiac death in patients with chronic heart failure. Kardiologiia. 2020;60(4):101-8. (In Russ.) Гаспарян А.Ж., Шлевков Н.Б., Скворцов А.А. Возможности современных биомаркеров для оценки риска развития желудочковых тахиаритмий и внезапной сердечной смерти у больных хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2020;60(4):101-8. doi:10.18087/cardio.2020.4.n487.
3. Alieva AM, Baykova IE, Kislyakov VA, et al. Galactin-3: diagnostic and prognostic value in patients with chronic heart failure. Therapeutic Archive. 2019;91(9):145-9. (In Russ.) Алиева А.М., Байкова И.Е., Кисляков В.А. и др. Галектин-3: диагностическая и прогностическая ценность определения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Терапевтический архив. 2019;91(9):145-9. doi:10.26442/00403660.2019.09.000226.
4. Alieva AM, Pinchuk TV, Almazova II, et al. Clinical value of blood biomarker ST2 in patients with chronic heart failure. Consilium Medicum. 2021;23(6):522-6. (In Russ.) Алиева А.М., Пинчук Т.В., Алмазова И.И. и др. Клиническое значение определения биомаркера крови ST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью. Consilium Medicum. 2021;23(6):522-6. doi:10.26442/20751753.2021.6.200606.
5. Imanaka-Yoshida K, Tawara I, Yoshida T. Tenascin-C in cardiac disease: a sophisticated controller of inflammation, repair, and fibrosis. Am J Physiol Cell Physiol. 2020;319(5):781-96. doi:10.1152/ajpcell.00353.2020.
6. Rathjen FG, Hodge R. Early Days of Tenascin-R Research: Two Approaches Discovered and Shed Light on Tenascin-R. Front. Immunol. 2020;11:612482. doi:10.3389/fimmu.2020.612482.
7. Chiquet-Ehrismann R, Mackie EJ, Pearson CA, et al. Tenascin: An extracellular matrix protein involved in tissue interactions during fetal development and oncogenesis. Cell. 1986;47:131-9. doi:10.1016/0092-8674(86)90374-0.
8. Chiquet-Ehrismann R, Tucker RP. Tenascins and the importance of adhesion modulation. Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2011;3:a004960. doi:10.1101/cshperspect.a004960.
9. Bornstein P. Matricellular proteins: An overview. J. Cell Commun. Signal. 2009;3:163-5. doi:10.1007/s12079-009-0069-z.
10. Murphy-Ullrich JE, Sage EH. Revisiting the matricellular concept. Matrix Biol. 2014;37:1-14. doi:10.1016/j.matbio.2014.07.005.
11. Giblin SP, Midwood KS. Tenascin-C: Form versus function. Cell AdhMigr. 2015;9(1-2):48-82. doi:10.4161/19336918.2014.987587.
12. Tucker RP, Chiquet-Ehrismann R. Tenascin-C: Its functions as an integrin ligand. Int J Biochem Cell Biol. 2015;65:165-8. doi:10.1016/j.biocel.2015.06.003.
13. Morimoto S, Imanaka-Yoshida K, Hiramitsu S, et al. Diagnostic utility of tenascin-C for evaluation of the activity of human acute myocarditis. J Pathol. 2005;205(4):460-7. doi:10.1002/path.1730.
14. Imanaka-Yoshida K, Matsumoto K, Hara M, et al. The dynamic expression of tenascin-C and tenascin-X during early heart development in the mouse. Differentiation. 2003;71(4-5):291-8. doi:10.1046/j.1432-0436.2003.7104506.x.
15. Gonçalves IF, Acar E, Costantino S, et al. Epigenetic modulation of tenascin C in the heart: implications on myocardial ischemia, hypertrophy and metabolism. J Hypertens. 2019;37(9):1861-70. doi:10.1097/HJH.0000000000002097.

16. Midwood KS, Chiquet M, Tucker RP, et al. Tenascin-C at a glance. J Cell Sci. 2016;129(23):4321-7. doi:10.1242/jcs.190546.
17. Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, et al. Inflammation in Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. J. Am. Coll. Cardiol. 2020;75:1324-40. doi:10.1016/j.jacc.2020.01.014.
18. Chiovaro F, Chiquet-Ehrismann R, Chiquet M. Transcriptional regulation of tenascin genes. Cell AdhMigr. 2015;9(1-2):34-47. doi:10.1080/19336918.2015.1008333.
19. Santer D, Nagel F, Gonçalves IF, et al. Tenascin-C aggravates ventricular dilatation and angiotensin-converting enzyme activity after myocardial infarction in mice. ESC Heart Fail. 2020;7:2113-22. doi:10.1002/ehf2.12794.
20. Kimura T, Tajiri K, Sato A, et al. Tenascin-C accelerates adverse ventricular remodelling after myocardial infarction by modulating macrophage polarization. Cardiovasc Res. 2019;115(3):614-24. doi:10.1093/cvr/cvy244.
21. Nagel F, Santer D, Stojkovic S, et al. The impact of age on cardiac function and extracellular matrix component expression in adverse post-infarction remodeling in mice. ExpGerontol. 2019;19:193-202. doi:10.1016/j.exger.2019.02.008.
22. Nishioka T, Suzuki M, Onishi K, et al. Eplerenone attenuates myocardial fibrosis in the angiotensin II-induced hypertensive mouse: involvement of tenascin-C induced by aldosterone-mediated inflammation. J Cardiovasc Pharmacol. 2007;49(5):261-8. doi:10.1097/FJC.0b013e318033dfd4.
23. Shimojo N, Hashizume R, Kanayama K, et al. Tenascin-C may accelerate cardiac fibrosis by activating macrophages via the integrin αVβ3/nuclear factor-κB/interleukin-6 axis. Hypertension. 2015;66(4):757-66. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06004.
24. Podesser BK, Kreibich M, Dzilic E, et al. Tenascin-C promotes chronic pressure overload-induced cardiac dysfunction, hypertrophy and myocardial fibrosis. J Hypertens. 2018;36(4):847-56. doi:10.1097/HJH.0000000000001628.
25. Imanaka-Yoshida K. Tenascin-C in Heart Diseases-The Role of Inflammation. Int J Mol Sci. 2021;22(11):5828. doi:10.3390/ijms22115828.
26. Gellen B, Thorin-Trescases N, Thorin E, et al. SURDIAGENE Study group. Serum tenascin-C is independently associated with increased major adverse cardiovascular events and death in individuals with type 2 diabetes: a French prospective cohort. Diabetologia. 2020;63(5):915-23. doi:10.1007/s00125-020-05108-5.
27. Mehri H, Aslanabadi N, Nourazarian A, et al. Evaluation of the serum levels of Mannose binding lectin-2, tenascin-C, and total antioxidant capacity in patients with coronary artery disease. J Clin Lab Anal. 2021;35(10):e23967. doi:10.1002/jcla.23967.
28. Vasanthi M, Adole PS, Pandit VR, et al. Assessment of serum tenascin-C and growth differentiation factor-15 among type 2 diabetes mellitus patients with and without acute coronary syndrome. J Med Biochem. 2020;39(4):460-6. doi:10.5937/jomb0-24662.
29. Sato A, Hiroe M, Akiyama D, et al. Prognostic value of serum tenascin-C levels on long-term outcome after acute myocardial infarction. J Card Fail. 2012;18(6):480-6. doi:10.1016/j.cardfail.2012.02.009.
30. Kitaoka H, Kubo T, Baba Y, et al. Serum tenascin-C levels as a prognostic biomarker of heart failure events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Cardiol. 2012;59(2):209-14. doi:10.1016/j.jjcc.2011.11.008.
31. Kanagala P, Arnold JR, Khan JN, et al. Plasma Tenascin-C: a prognostic biomarker in heart failure with preserved ejection fraction. Biomarkers. 2020;25(7):556-65. doi: 10.1080/1354750X.2020.1810319.
32. Fujimoto N, Onishi K, Sato A, et al. Incremental prognostic values of serum tenascin-C levels with blood B-type natriuretic peptide testing at discharge in patients with dilated cardiomyopathy and decompensated heart failure. J Card Fail. 2009;15(10):898-905. doi:10.1016/j.cardfail.2009.06.443.
33. Szczurek W, Gąsior M, Skrzypek M, et al. Factors Associated with Ineffectiveness of Sildenafil Treatment in Patients with End-Stage Heart Failure and Elevated Pulmonary Vascular Resistance. J Clin Med. 2020;9(11):3539. doi:10.3390/jcm9113539.
34. Ozmen C, Deniz A, Deveci OS, et al. Association among tenascin-C and NT-proBNP levels and arrhythmia prevalence in heart failure. Clin Invest Med. 2017;40(6):E219-E227. doi:10.25011/cim.v40i6.29122.
35. Shiomi Y, Yokokawa M, Uzui H, et al. Serum tenascin-C levels in atrium predict atrial structural remodeling processes in patients with atrial fibrillation. J Interv Card Electrophysiol. 2020;59(2):401-6. doi:10.1007/s10840-019-00670-4.
36. Sarli B, Topsakal R, Kaya EG, et al. Tenascin-C as predictor of left ventricular remodeling and mortality in patients with dilated cardiomyopathy. J Investig Med. 2013;61(4):728-32. doi:10.2310/JIM.0b013e3182880c11.
37. Rohm I, Grün K, Müller LM, et al. Increased Serum Levels of Fetal Tenascin-C Variants in Patients with Pulmonary Hypertension: Novel Biomarkers Reflecting Vascular Remodeling and Right Ventricular Dysfunction? Int J Mol Sci. 2017;18(11):2371. doi:10.3390/ijms18112371.
38. Gao W, Li J, Ni H, et al. Tenascin C: A Potential Biomarker for Predicting the Severity of Coronary Atherosclerosis. J AtherosclerThromb. 2019;26(1):31-8. doi:10.5551/jat.42887.
39. Liu Y, Zhong X, Shen J, et al. Elevated serum TC and LDL-C levels in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A meta-analysis study. Brain Res. 2020;1727:146554. doi:10.1016/j.brainres.2019.146554.
40. Nagel F, Schaefer A, Gonçalves I, et al. The expression and role of tenascin C in abdominal aortic aneurysm formation and progression. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2022;34(5):841-8. doi:10.1093/icvts/ivac018.
41. Song R, Xu N, Luo L, et al. Diagnostic Value of Aortic Dissection Risk Score, Coagulation Function, and Laboratory Indexes in Acute Aortic Dissection. Biomed Res Int.; 2022:7447230. doi:10.1155/2022/7447230.
42. Bhattacharyya S, Wang W, Morales-Nebreda L, et al. Tenascin-C drives persistence of organ fibrosis. Nat Commun. 2016;7:11703. doi:10.1038/ncomms11703.
43. Fu H, Tian Y, Zhou L, et al. Tenascin-C Is a Major Component of the Fibrogenic Niche in Kidney Fibrosis. J Am Soc Nephrol. 2017;28(3):785-801. doi:10.1681/ASN.2016020165.
44. Gremlich S, Roth-Kleiner M, Equey L, et al. Tenascin-C inactivation impacts lung structure and function beyond lung development. Sci Rep. 2020;10(1):5118. doi:10.1038/s41598-020-61919-x.
45. Rahimmanesh I, Fatehi R, Khanahmad H. Identification of Significant Genes and Pathways Associated with Tenascin-C in Cancer Progression by Bioinformatics Analysis. Adv Biomed Res. 2022;11:17. doi:10.4103/abr.abr_201_20.
46. Hasegawa M, Yoshida T, Sudo A. Role of tenascin-C in articular cartilage. Mod Rheumatol. 2018;28(2):215-20. doi:10.1080/14397595.2017.1349560.

Российский кардиологический журнал 2022;27(8):4806
doi:10.15829/1560-4071-2022-4806
https://russjcardiol.elpub.ru

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Новые аспекты влияния факторов иммунитета и микробиома на реакции отторжения трансплантированного сердца

Головкин А. С.[1], Кудрявцев И. В.[1,2], Федотов П. А.[1], Калинина О. В.[1]

В настоящее время трансплантация сердца является основным способом лечения пациентов с терминальной стадией сердечной недостаточности. В то же время иммунопатогенез реакций развития хронического отторжения аллографта, которое является ключевым фактором долгосрочного результата лечения, до сих пор остается малоизученным, что, в свою очередь, обусловливает отсутствие неинвазивных эффективных методов его детекции. В обзоре рассматриваются актуальные аспекты взаимодействия микробиоты и факторов иммунной системы, приводящие к развитию воспаления и поляризации Т-клеточного ответа, их участие в реакциях отторжения трансплантированного сердца. Отдельное внимание уделяется роли микровезикул в модулировании иммунного ответа в реакции отторжения аллотрансплантата сердца.

Ключевые слова: трансплантация сердца, микробиота, поляризация Т-клеточного ответа, микровезикулы.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 19-75-20076).

[1]ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург; [2]Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия.

Головкин А. С. — д.м.н., руководитель группы генно-клеточной инженерии Института молекулярной биологии и генетики, профессор кафедры биологии Института медицинского образования, в.н.с. НИЛ аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний НЦМУ “Персонализированная медицина”, ORCID: 0000-0002-7577-628X, Кудрявцев И. В. — к.б.н., зав. лаборатории иммунорегуляции отдела иммунологии, зав. НИЛ аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний НЦМУ “Персонализированная медицина”, ORCID: 0000-0001-7204-7850, Федотов П. А. — к.м.н., в.н.с., зав. лаборатории высокотехнологичных методов лечения сердечной недостаточности, доцент кафедры внутренних болезней Института медицинского образования, ORCID: 0000-0002-7452-1971, Калинина О. В.* — д.б.н., декан факультета биомедицинских наук Института медицинского образования, в.н.с. НИЛ аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний НЦМУ “Персонализированная медицина”, ORCID: 0000-0003-1916-5705.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): olgakalinina@mail.ru

ВВ — внеклеточные везикулы, мРНК — матричная РНК, ТС — трансплантация сердца, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, IL — интерлейкин, MHC — главный комплекс гистосовместимости, TNF — фактор некроза опухоли, Th — Т-хелпер.

Рукопись получена 08.12.2021
Рецензия получена 15.02.2022
Принята к публикации 17.02.2022

CC BY 4.0

Для цитирования: Головкин А. С., Кудрявцев И. В., Федотов П. А., Калинина О. В. Новые аспекты влияния факторов иммунитета и микробиома на реакции отторжения трансплантированного сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(8):4806. doi:10.15829/1560-4071-2022-4806. EDN AVECXD

New aspects of the influence of immunity and microbiome on heart transplant rejection

Golovkin A. S.[1], Kudryavtsev I. V.[1,2], Fedotov P. A.[1], Kalinina O. V.[1]

Currently, heart transplantation is the key treatment for patients with end-stage heart failure. At the same time, the immunopathogenesis of chronic allograft rejection, which is a key factor in the long-term outcome, is still poorly understood, which, in turn, explains the absence of effective non-invasive methods for its detection. This review discusses up-to-date aspects of the interaction between the microbiota and immune system factors leading to inflammation and T-cell polarization, and their participation in heart transplant rejection. Special attention is paid to the role of microvesicles in immune response modulation within heart transplant rejection.

Keywords: heart transplantation, microbiota, T-cell response polarization, microvesicles.

Relationships and Activities. The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation (№ 19-75-20076).

[1]Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; [2]Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia.

Golovkin A. S. ORCID: 0000-0002-7577-628X, Kudryavtsev I. V. ORCID: 0000-0001-7204-7850, Fedotov P. A. ORCID: 0000-0002-7452-1971, Kalinina O. V.* ORCID: 0000-0003-1916-5705.

*Corresponding author: olgakalinina@mail.ru

Received: 08.12.2021 **Revision Received:** 15.02.2022 **Accepted:** 17.02.2022

For citation: Golovkin A. S., Kudryavtsev I. V., Fedotov P. A., Kalinina O. V. New aspects of the influence of immunity and microbiome on heart transplant rejection. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(8):4806. doi:10.15829/1560-4071-2022-4806. EDN AVECXD

Благодаря достигнутым успехам в вопросах трансплантации сердца (ТС) и возможностям современной иммуносупрессивной терапии, медиана выживаемости у взрослых пациентов составляет 14 лет. Вместе с тем, очевидно, что требуется дальнейшее совершенствование методов лечения с целью улучшения долгосрочных эффектов трансплантации. Основной причиной смерти и худшего прогноза являются инфекции, развитие хронического и кризы острого отторжения трансплантата [1].

Имеющиеся в настоящее время методы диагностики реакций отторжения трансплантата основаны на детекции уже запущенного процесса с наличием необратимых морфологических изменений. Кроме того, даже для констатации таких изменений требуется проведение инвазивной процедуры — биопсии тканей трансплантированного сердца [2]. Таким образом, уже сейчас имеется острая потребность в неинвазивных методиках диагностики развития реакций отторжения трансплантата, которые позволили бы продлить сроки функционирования трансплантированного органа, а значит, увеличить продолжительность жизни и повысить качество жизни реципиентов.

Вклад микробиоты в развитие воспаления, созревание и поляризацию Т-клеток

Установлено, что микробное сообщество играет важную роль в поддержании местного гомеостаза, модулирует активацию и дифференцировку некоторых популяций лимфоцитов, в т.ч. Т-хелперов (Th), выработку иммуноглобулина А и антимикробных пептидов, способствует развитию лимфоидных структур, влияет на свойства слизистого слоя желудочно-кишечного тракта, физиологию и метаболизм хозяина [3]. Микрофлора кишечника условно здоровых индивидуумов обычно состоит из различных представителей *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria* и *Verrucomicrobia* [4]. В пределах тонкого кишечника преобладают *Enterobacteriaceae* и *Lactobacillaceae*, тогда как в толстой кишке содержатся представители *Bacteroidaceae*, *Lachnospiraceae*, *Prevotellaceae*, *Rikenellaceae* и *Ruminococcaceae*.

При изучении влияния нормального состава микробиоты кишечника на факторы адаптивного иммунитета было установлено, что состав микробиоты может быть тесно связан с субпопуляционным составом циркулирующих в крови Th [3]. Кластеризация микробиоты кишечника условно здоровых добровольцев выявила три энтеротипа: в первом энтеротипе доминировали бактерии рода *Bacteroides*, во втором — *Prevotella*, третий энтеротип отличался от первых двух большим разнообразием на основе индекса Shannon и тенденцией к доминированию представителей семейства *Ruminococcaceae* [3]. У добровольцев с кишечным энтеротипом 3 (доминирование *Ruminococcaceae*) отмечалось значительное снижение уровня циркулирующих Th17 и Th22 клеток, тогда как у лиц с кишечным энтеротипом 1 (доминирование *Bacteroides*) наблюдалось увеличение уровня Th17.1 клеток [3]. В *in vivo* исследованиях, проведенных на гнотобиотических мышах, было показано, что только некоторые комменсальные бактерии, например, сегментированные нитчатые (филаментные) бактерии (SFB, от англ. “segmented filamentous bacteria”, некультивируемые *Clostridia-related species*), могут модулировать Т-клеточный ответ слизистых оболочек у иммунокомпетентных мышей, индуцируя дифференцировку Th0 в сторону Th17, или Th1, Th2 [5]; дифференцировку популяции CD4+ Т-клеток, синтезирующих во время воспаления кишечника провоспалительный цитокин интерлейкин (IL)-22, который играет важную роль во взаимодействии между клетками иммунной системы и клетками в некоторых тканях, регулируя регенерацию тканей и противомикробный иммунитет [6]; а также активировать постнатальное развитие изолированных лимфоидных фолликулов и третичной лимфоидной ткани, которые заменяли Пейеровы бляшки при формировании SFB-специфичных Th17 клеток у мышей [7].

Эксперименты *in vivo* на мышах, сенсибилизированных к овальбумину, продемонстрировали, что пероральное введение животным *Bifidobacteria* сопровождалось снижением количества Th2 клеток на фоне увеличения регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) и клеток, синтезирующих противовоспалительный цитокин IL-10, как на системном уровне (в селезенке), так и локально (в клетках, инфильтрирующих подслизистую кишечника), улучшая нарушенную функцию эпителиального барьера [8]. Еще одним механизмом, связанным с подавлением дифференцировки эффекторных Th клеток (особенно Th1 и Th2) и снижением уровня синтезируемых ими провоспалительных цитокинов, может служить активация аденозиновых A_2A рецепторов бактериями *Lactobacillus reuteri* [9]. Ремоделирование микробиоты у SF (от англ. “scurfy”) мышей, несущих мутацию в гене *Foxp3*, с помощью пробиотика *Lactobacillus reuteri* повысило выживаемость и уменьшило полиорганное воспаление у мышей SF, т.к. *Lactobacillus reuteri* меняло метаболомный профиль, нарушенный дефицитом регуляторных Т-лимфоцитов, в результате чего наблюдалось восстановление уровня пуринового метаболита инозина, обладающего иммуномодулирующим действием на клетки иммунной системы [9].

Особый интерес в качестве факторов, регулирующих реакции воспаления, представляют представители комменсальной микробиоты человека, которые потенциально способны к транслокации и могут вызывать патологические процессы при ослаблении иммунитета. Например, проникновение *Bacteroides fragilis* через базальную мембрану эпителиоцитов сопровождается активацией воспалительных процессов, тогда как его локализация в просвете кишки способствует дифференцировке и активации Treg, приводящих к снижению воспалительных реакций на слизистых [10]. Показано, что взаимодействие именно полисахарида А (PSA) *Bacteroides fragilis* с TOLL-подобным рецептором 2 типа (TLR2) активирует противовоспалительную функцию Foxp3(+)

Treg, способствуя формированию иммунологической толерантности к собственной микробиоте кишечника и поддержанию гомеостаза, тогда как *Bacteroides fragilis,* лишенные PSA, вызывают преимущественное формирование Th17 клеток и развитие воспалительного ответа у мышей [11]. На модели экспериментального колита, вызванного введением лабораторным животным *Helicobacter hepaticus*, было показано, что применение как *Bacteroides fragilis*, так и очищенного полисахарида А, обеспечивало выраженный протективный эффект, связанный со снижением продукции провоспалительного цитокина IL-17, а также формированием IL-10-синтезирующих CD4+ Т-лимфоцитов [12].

Одним из важнейших противовоспалительных действий комменсальной микробиоты кишечника является подавление продукции ключевых провоспалительных цитокинов, таких как IL-17 и IL-23, а также IL-1β и IL-6. Так, в трехмерной культуральной модели (3D coculture model composed of human intestinal HT-29/B6 or T84 cells and PBMCs) было показано, что *Bifidobacterium breve* обладают противовоспалительным действием в кишечнике, подавляя экспрессию провоспалительных цитокинов IL-17, IL-23, CD40, за счет подавления ацетилирования гистонов и повышения метилирования ДНК, что, в свою очередь, приводит к ограничению активации транскрипции, опосредованной NF-κB [13]. Введение *L. acidophilus* мышам, у которых было индуцировано развитие колита с использованием 1,5% натрия декстран сульфата (DSS), подавляло опосредованную клетками Th17 секрецию провоспалительного цитокина IL-17 за счет подавления экспрессии IL-23 и трансформирующего фактора роста-β1, которые играют важную роль в дифференцировке Th17 клеток, и последующего фосфорилирования p-STAT3 [14]. При введении мышам с индуцированным колитом пробиотика, содержащего семь различных видов комменсальных бактерий (бифидобактерий, лактобактерий и *S. thermophilus*) было отмечено выраженное снижение уровня воспаления в кишечнике за счет снижения продукции провоспалительного цитокина IL-6 [15].

Изменения в составе микробиоты кишечника могут быть связаны с развитием различных патологических состояний в разных органах и тканях, в т.ч. иммуноопосредованных заболеваний. У пациентов с впервые диагностированным ревматоидным артритом, которые еще не получали какой-либо терапии, в просвете кишки содержание бактерий рода *Prevotella* было увеличено относительно контрольной группы, тогда как *Bacteroides* были достоверно ниже. При этом установлена статистически достоверная корреляция между присутствием вида *Prevotella copri* и наличием ревматоидного артрита (обнаружены у 75% пациентов с ревматоидным артритом по сравнению с 21% в группе контроля) [16]. Немаловажен и тот факт, что на мышиной модели коллаген-индуцированного артрита показано, что комплексное применение пробиотиков (совместно с солями цинка и коэнзима Q10) на организменном уровне сопровождалось снижением уровней воспаления суставов, а также замедлением процессов разрушения костей и повреждения хрящевой ткани, более того, у животных наблюдалось снижение экспрессии провоспалительных цитокинов: фактор некроза опухоли (TNF)-α, IL-1β, IL-6 и IL-17 на фоне уменьшения процентного содержания Th17 и повышения уровня Treg клеток [17].

Микробиота кишечника у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) приводит к мультисистемным изменениям, в частности, энтеропатии, при которой изменяется морфология эпителия кишечника, а также проницаемость и абсорбция [18]. Повышенная адгезия условно-патогенных бактерий к эпителию кишечника и увеличение бактериальной пленки может вызвать рост уровня экспрессии провоспалительных цитокинов, нарушение целостности эпителиального барьера и, как следствие, проникновение микробных метаболитов или самих бактерий в системный кровоток, обусловливая развитие хронического воспаления, что, в свою очередь, является потенциальным фактором прогрессирования сердечной недостаточности [18].

Для пациентов с ХСН III-IV функционального класса (ФК) характерно уменьшение β-разнообразия микробиоты толстой кишки, более высокий уровень эндотоксемии, системного воспаления и окислительного стресса по сравнению с пациентами с ХСН I-II ФК [19]. У всех пациентов с ХСН независимо от ФК отмечалось заметное истощение филотипа *Bacteroidetes*, однако никаких различий в относительной численности филотипов между категориями пациентов не наблюдалось [19]. В другом исследовании у больных со сниженной фракцией выброса из-за ишемической или дилатационной кардиомиопатии снижение бактериального разнообразия было вызвано значительным истощением бактериальных родов *Blautia* и *Collinsella*, а также уменьшением количества представителей рода *Faecalibacterium*, продуцирующих бутират, который является основным источником энергии для эпителиальных клеток кишечника [20]. Поскольку превалирование рода *Collinsella* ранее было ассоциировано с сахарным диабетом 2 типа и атеросклерозом, авторы предполагают, что истощение данного рода может быть характерным именно для пациентов с сердечной недостаточностью. В свою очередь, отдельное внимание привлекают комменсальные бактерии рода *Blautia,* которые могут

опосредовать противовоспалительные механизмы, их доминирование в составе кишечной микробиоты пациентов после аллогенной трансплантации костного мозга было ассоциировано с уменьшением смертности и улучшением общей выживаемости при развитии реакций “трансплантат против хозяина” [21].

Вклад микробиоты в развитие реакций отторжения трансплантированного сердца

В последние годы все больше внимания уделяется изучению факторов микробиоты, потенциально вовлеченных в развитие реакций “трансплантат против хозяина” после трансплантации печени, почек, тонкой кишки, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, при этом исследования в области ТС единичны.

В экспериментах на мышиной модели по ТС было показано, что микробиом кишечника влияет на выживаемость сердечного аллотрансплантата посредством модуляции врожденной и адаптивной иммунной системы [22]. В частности, введение фекальной микробиоты, обогащённой *Bifidobacterium pseudolongum*, мышам после ТС было связано с более длительным сроком жизни аллотрансплантата сердца и меньшим воспалением и фиброзом, в то время как введение фекальной нормальной микробиоты мышей или фекальной микробиоты мышей с колитом приводило к худшей выживаемости и ухудшению гистологического состояния аллотрансплантата сердца. Кроме того, стимуляция дендритных (JAWSII DC) и макрофагальных (RAW264.7) клеточных линий *Bifidobacterium pseudolongum* индуцировала продукцию противовоспалительного цитокина IL-10 и гомеостатического хемокина CCL19, и значительно в меньшем количестве провоспалительных цитокинов TNF-α и IL-6, тогда как липополисахариды и бактерия *Desulfovibrio desulfuricans*, доминирующая в составе микробиоты мышей с колитом, индуцировали более воспалительный цитокиновый ответ [22]. Дальнейший анализ выявил диаметральное влияние *Bifidobacterium pseudolongum* и *Desulfovibrio desulfuricans* на структуру кортикального слоя лимфатического узла: *B. pseudolongum* индуцировала соотношение ламинина α4/α5 кортикального слоя, ассоциированное с подавлением и толерантностью, в то время как *D. desulfuricans* индуцировала соотношение ламининов α4/α5, связанное с воспалением и отторжением аллотрансплантата. Таким образом, очевидно, что популяционный состав микробиоты может значимо влиять на развитие реакций отторжения аллотрансплантата и аллоиммунитет посредством широкого воздействия на местном, региональном и системном уровнях на факторы врожденного и адаптивного иммунитета [22].

Несмотря на восстановление физического и социального функционирования пациентов после ТС, у больных наблюдается лишь незначительная динамика восстановления состава микробиоты кишечника и уменьшения маркеров системного воспаления (С-реактивный белок, IL-6, TNF-α и адипонектин эндотелин-1) и окислительного стресса (изопростан), при этом биомаркеры эндотоксемии (липополисахарид и растворимый sCD14) сохраняются на прежнем уровне [19]. Отмечается, что накопление в плазме крови пациентов после ТС метаболита γ-бутиробетаина, метаболизм которого частично опосредован микробиотой кишечника (microbiota-dependent carnitine-γ-butyrobetaine-trimethylamine N-oxide pathway), ассоциировано с более высокой частотой кризов острого отторжения и увеличением общего объема атеромы коронарных артерий пересаженного сердца [23].

Таким образом, мониторинг состава микробиома кишечника в перитрансплантационном периоде может являться потенциально важным суррогатным маркером отсроченных осложнений после трансплантации, а воздействие на микробиом может помочь достичь лучших результатов в повышении выживаемости реципиентов [24]. В настоящее время недостаточно данных о дополнительных факторах, влияющих на микробиоту и изменение иммунологического статуса пациента при проспективном наблюдении до и после операции с параллельной оценкой таких факторов, как возраст, вес, образ жизни и диета реципиента.

Влияние факторов иммунитета на реакции отторжения трансплантатов

Распознавание аллографта иммунной системой реципиента, равно как и последующие реакции отторжения трансплантата, являются ключевыми аспектами для изучения современной трансплантологией, т.к. открывают перспективы терапии угрожающих состояний у этой категории пациентов. Отторжение трансплантата опосредуется Т-лимфоцитами во вторичных органах иммунной системы реципиента. Там же происходит распознавание молекул главного комплекса гистосовместимости (MHC, от англ. “major histocompatibility complex”). Распознавание аллоантигенов Т-клетками может происходить прямым и непрямым путями [25]. При прямом распознавании Т-клетки взаимодействуют с аллогенными MHC белками, присутствующими на поверхности донорских клеток [25]. Непрямой путь опосредуется Т-клетками, распознающими пептиды, полученные от донорских MHC и малых антигенов, которые процессированы и представлены в ассоциации с собственными MHC молекулами антиген-презентирующими клетками реципиента [2, 25]. Активации Т-лимфоцитов приписывается дальнейшая миграция донорских антигенов от профессиональных антиген-презентирующих клеток к лимфоидным тканям

реципиента и непосредственно коммуникация последних с эффекторными Т-лимфоцитами [26]. В то время как прямой путь является движущей силой острой реакции отторжения аллографта, непрямая Т-клеточная аллореактивность приводит к продукции аллоантител и хронической реакции отторжения, ассоциированной с васкулопатией трансплантата и фиброзом тканей [27, 28]. Таким образом, как в случае острой реакции, так и в случае хронического отторжения аллотрансплантата, пусковым является презентация антигена Т-клеткам.

В настоящее время активно изучается роль субпопуляций Th, включая Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, субпопуляции фолликулярных Th и Treg, которые взаимно регулируют друг друга, в реакциях отторжения трансплантатов.

Предполагается, что активированные Th2 клетки, которые являются функциональными "антагонистами" Th1 и способны снижать эффективность поляризации Th0 в сторону Th1, могут подавлять реакции острого отторжения трансплантата, но могут при этом принимать активное участие в реакциях хронического отторжения [29]. В экспериментах на мышах было показано, что стимуляции ответа, опосредованного Th2 клетками, блокировала формирование CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов и заметно замедляла отторжение кожных аллотрансплантатов, но вызывала *de novo* хроническое отторжение трансплантатов сердца [30].

В ряде работ на экспериментальных мышиных моделях *in vivo* было показано, что Th17 клетки играют важную роль в процессах отторжения тканей сердца. Так, блокада IL-17 при помощи терапевтических антител на модели аллотрансплантации сердца у мышей сопровождалась продлением сроков выживаемости трансплантата, что указывало на важную роль данного цитокина, а также клеток-продуцентов в развитии реакций отторжения [31]. Введение лабораторным животным галектина-9, обладающего цитотоксическим действием по отношению Th1 и Th17 клеткам, способствовало увеличению выживаемости аллогенного сердечного трансплантата у мышей [32]. Более того, указанный способ терапии приводил к снижению экспрессии матричной РНК (мРНК) IFNγ и IL-17, а также снижал содержание Th1 и Th17 клеток в периферической крови и региональных лимфатических узлах. Прямые указания на то, что Th17 способны вызывать отторжение сердечного аллотрансплантата, были получены в экспериментах на мышах, лишенных специфического для Th1 фактора транскрипции T-bet [33]. После пересадки несоответствующих по MHC II васкуляризированных сердечных аллотрансплантатов у этих мышей скорость отторжения трансплантата превышала значения, полученные для группы мышей дикого типа. Более того, гистологические исследования выявили явные признаки васкулопатии, увеличение количества лимфоцитов и нейтрофилов, экспрессирующих IL-17, тогда как блокада IL-17 привела к значительному увеличению выживаемости аллотрансплантата [33].

На модели мышиного гетеротопического трансплантата сердца у мышей-реципиентов, дефицитных по IL-17, наблюдались пониженная инфильтрация воспалительными клетками ткани аллотрансплантата, а также уменьшение продукции провоспалительных IL-6 и MCP-1 и, наконец, снижение выраженности признаков болезни коронарных артерий пересаженного сердца [34]. На экспериментальной модели шейной гетеротопической ТС у мышей было показано, что у мышей-реципиентов, получавших сиртинол, были более низкие уровни экспрессии IL-17A и более высокие уровни экспрессии Foxp3 [35]. В ходе экспериментов *in vivo* сиртинол снижал содержание Th17-клеток и увеличивал долю Treg, а также время выживаемости трансплантата. Еще одним подтверждением важнейшей роли Th17 клеток в реакциях отторжения трансплантатов сердца является эффективность применения ингибиторов сигнального пути JAK2/STAT3, которые задействованы в формировании пула Th17 клеток [36]. Так, применение ингибиторов JAK2/STAT3 сопровождалось снижением уровней мРНК транскрипционного фактора RORγt, а также ключевых цитокинов IL-17, IL-6 и TNF-β, равно как и увеличением сроков выживаемости трансплантатов сердца.

Фолликулярные Th, отвечающие за регуляцию специфического гуморального иммунного ответа, также могут принимать непосредственное участие в формировании различных механизмов отторжения трансплантата [37]. Так, у пациентов во время острого отторжения трансплантата сердца были выявлены высокие уровни экспрессии мРНК, IL-21 и α-цепи рецептора для IL-21 внутри трансплантата по сравнению с реципиентами без отторжения [31]. С применением экспериментальных моделей *in vivo* было показано, что IL-21 играет важную роль при развитии хронической васкулопатии сердечного аллотрансплантата, а также важен для протекания острого и ускоренного отторжения кожных и сердечных аллотрансплантатов [38]. Более того, блокада передачи сигнала от IL-21 при помощи IL-21R-Fc предотвращала развитие васкулопатии сердечного аллотрансплантата у мышей дикого типа, что указывает на высокий терапевтический потенциал как самого цитокина, так и фолликулярных Th клеток, способных к его продукции.

Микровезикулы как потенциальный фактор активации хронического отторжения трансплантата

В последние годы было установлено, что отторжение аллографта зависит от переноса внеклеточных везикул (ВВ) от клеток донорского органа, несущих

MHC, к антигенпрезентирующим клеткам реципиента, что приводит к запуску иммунных реакций отторжения [39, 40]. Активация Т-клеток посредством экзосом происходит схожим образом [41, 42]. В настоящее время есть представление о том, что перенос донорских молекул MHC BB является ключевым элементом формирования Т-клеточного ответа на интактные донорские белки MHC, приводящего к острой реакции отторжения аллотрансплантата [43].

Вместе с тем, BB могут быть факторами развития толерантности к имплантированному аллотрансплантату. Предполагается, что BB действуют напрямую на Т-клетки или опосредованно посредством трансфера MHC/пептидных комплексов и коингибиторных рецепторов. Кроме того, BB могут нести на себе такие молекулы, как хемокины, цитокины, FasL, микроРНК и т.д., способные влиять на активацию Т-клеток. Например, иллюстрацией участия в аллореактивности может быть эксперимент, в котором аллогенные экзосомы, экспрессирующие антигены MHC II класса, не смогли запустить *in vitro* пролиферацию и секрецию IFNγ "наивными" Т-клетками [44]. Таким образом, не похоже, что экзосомы могут служить аналогом антигенпрезентирующих клеток для активации наивных Т-клеток. Причинами тому могут служить недостаточный уровень экспрессии молекул MHC, недостаточная костимуляторная функция экзосом и/или их неспособность запускать продукцию адекватного количества цитокинов (например, IL-1). С другой стороны, возможно, что непрямое взаимодействие экзосом с Т-клетками приводит к Т-клеточной анергии и истощению [43].

Предполагается, что присутствие донор-специфичных экзосом, а также изменения в уровне экзосом в процессе реализации реакций отторжения сможет служить в качестве суррогатного маркера острой или хронической реакции отторжения трансплантированных солидных органов [2, 45].

Например, было показано, что у пациентов после ТС спектр переносимых экзосомами белков существенно менялся в зависимости от выраженности реакций отторжения. Более того, для 15 белков были отмечены значительные отличия, а также прямая взаимосвязь с выраженностью иммунного ответа [46]. Таким образом, анализ белкового спектра циркулирующих экзосом может быть эффективным инструментом мониторинга состояния трансплантированного сердца [2].

Другой важнейшей иллюстрацией может быть работа, в которой было показано, что в реакциях острого клеточного отторжения сердца важную роль играют экзосомы, несущие miR-142-3p. Сокультивация указанных экзосом, полученных от пациентов с ТС, с эндотелиальными клетками, приводила к нарушению барьерной функции эндотелия [47].

Вместе с тем экзосомы могут выполнять и протективную функцию в отношении трансплантированного сердца. В частности, как это было показано в работе на моделях прогениторных клеток сердца, в которых количественный и качественный состав экзосом менялся и оказывал защитный эффект на ишемизированный миокард [48].

Заключение

Показано, что кишечная микробиота управляет широким спектром провоспалительных и регуляторных Т-клеточных реакций, которые, вероятно, уравновешивают друг друга для поддержания местного гомеостаза. Увеличение относительного содержания патогенных или "провоспалительных" видов бактерий, способных взаимодействовать с эпителиальными клеткам кишечника, оказывает непосредственное влияние на проницаемость стенки кишки, вызывает развитие воспалительных реакций путем стимуляции "поляризации" Th0 в сторону "провоспалительных" Th17 и развитие различных заболеваний, в основе патогенеза которых лежит неконтролируемое воспаление.

В настоящее время имеются экспериментальные и клинические данные, указывающие на участие Т-клеточного иммунитета в реакциях отторжения трансплантированного сердца, на участие микробиоты кишечника реципиента в процессах регуляции поляризации Т-клеточного ответа, а также на возможное участие BB в процессах презентации аллоантигенов Т-клеткам реципиента и, соответственно, развитии иммунного ответа.

Таким образом, для дальнейшего изучения иммунопатогенеза и разработки алгоритмов неинвазивной диагностики реакций отторжения трансплантированного сердца целесообразно провести комплексные исследования взаимодействия оси иммунная система-кишечник-трансплантированное сердце. В частности, определить вклад микровезикул различного клеточного происхождения как реципиента, так и донорского сердца, на активацию реакций отторжения трансплантата сердца; оценить взаимосвязь между составом микробиоты кишечника и активацией поляризации Т-клеточного ответа при развитии системного воспаления после ТС.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 19-75-20076).

Литература/References

1. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report — 2019; focus theme: Donor and recipient size match. J Hear Lung Transplant [Internet]. 2019;38(10):1056-66.
2. Zhou B, Xu K, Zheng X, et al. Application of exosomes as liquid biopsy in clinical diagnosis. Signal Transduct Target Ther [Internet]. 2020;5(1). doi:10.1038/s41392-020-00258-9.
3. Grosserichter-Wagener C, Radjabzadeh D, Van Der Weide H, et al. Differences in systemic IgA reactivity and circulating th subsets in healthy volunteers with specific microbiota enterotypes. Front Immunol. 2019;10(MAR):341.
4. Donaldson GP, Lee SM, Mazmanian SK. Gut biogeography of the bacterial microbiota. Nat Rev Microbiol. 2015;14(1):20-32.
5. Gaboriau-Routhiau V, Rakotobe S, Lécuyer E, et al. The Key Role of Segmented Filamentous Bacteria in the Coordinated Maturation of Gut Helper T Cell Responses. Immunity. 2009;31(4):677-89.
6. Roy U, de Oliveira RS, Galvez EJC, et al. Induction of IL-22-Producing CD4+ T Cells by Segmented Filamentous Bacteria Independent of Classical Th17 Cells. Front Immunol [Internet]. 2021;12.
7. Lécuyer E, Rakotobe S, Lengliné-Garnier H, et al. Segmented filamentous bacterium uses secondary and tertiary lymphoid tissues to induce gut IgA and specific T helper 17 cell responses. Immunity [Internet]. 2014;40(4):608-20.
8. Zhang LL, Chen X, Zheng PY, et al. Oral Bifidobacterium modulates intestinal immune inflammation in mice with food allergy. J Gastroenterol Hepatol. 2010;25(5):928-34.
9. He B, Hoang TK, Wang T, et al. Resetting microbiota by Lactobacillus reuteri inhibits T reg deficiency-induced autoimmunity via adenosine A2A receptors. J Exp Med [Internet]. 2017;214(1):107-23.
10. Zhang M, Sun K, Wu Y, et al. Interactions between Intestinal microbiota and host immune response in inflammatory bowel disease. Front Immunol. 2017;8(AUG):942.
11. Round JL, Lee SM, Li J, et al. The toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota. Science (80-) [Internet]. 2011;332(6032):974-7.
12. Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. Nature. 2008;453(7195):620-5.
13. Ghadimi D, Helwig U, Schrezenmeir J, et al. Epigenetic imprinting by commensal probiotics inhibits the IL-23/IL-17 axis in an in vitro model of the intestinal mucosal immune system. J Leukoc Biol [Internet]. 2012;92(4):895-911. doi:10.1189/jlb.0611286.
14. Chen L, Zou Y, Peng J, et al. Lactobacillus acidophilus suppresses colitis-associated activation of the IL-23/Th17 axis. J Immunol Res [Internet]. 2015;2015:1-10.
15. Yoon H, Yoon YS, Kim MS, et al. A probiotic preparation duolac-gold ameliorates dextran sulphate sodium-induced mouse colitis by downregulating the expression of IL-6. Toxicol Res [Internet]. 2014;30(1):27-32.
16. Scher JU, Sczesnak A, Longman RS, et al. Expansion of intestinal Prevotella copri correlates with enhanced susceptibility to arthritis. Elife. 2013;2013(2):e01202.
17. Lee SY, Lee SH, Jhun J, et al. A Combination with Probiotic Complex, Zinc, and Coenzyme Q10 Attenuates Autoimmune Arthritis by Regulation of Th17/Treg Balance. J Med Food. 2018;21(1):39-46.
18. Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, et al. Altered Intestinal Function in Patients With Chronic Heart Failure. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2007;50(16):1561-9.
19. Yuzefpolskaya M, Bohn B, Nasiri M, et al. Gut microbiota, endotoxemia, inflammation, and oxidative stress in patients with heart failure, left ventricular assist device, and transplant. J Hear Lung Transplant [Internet]. 2020;39(9):880-90.
20. Luedde M, Winkler T, Heinsen FA, et al. Heart failure is associated with depletion of core intestinal microbiota. ESC Hear Fail [Internet]. 2017;4(3):282-90.
21. Jenq RR, Taur Y, Devlin SM, et al. Intestinal Blautia Is Associated with Reduced Death from Graft-versus-Host Disease. Biol Blood Marrow Transplant [Internet]. 2015;21(8):1373-83.
22. Bromberg JS, Hittle L, Xiong Y, et al. Gut microbiota-dependent modulation of innate immunity and lymph node remodeling affects cardiac allograft outcomes. JCI Insight [Internet]. 2018;3(19).
23. Trøseid M, Mayerhofer CCK, Broch K, et al. The carnitine-butyrobetaine-TMAO pathway after cardiac transplant: Impact on cardiac allograft vasculopathy and acute rejection. J Hear Lung Transplant [Internet]. 2019;38(10):1097-103.
24. Tabibian JH, Kenderian SS. The microbiome and immune regulation after transplantation. Transplantation [Internet]. 2017;101(1):56-62.
25. Marino J, Paster J, Benichou G. Allorecognition by T lymphocytes and allograft rejection. Front Immunol [Internet]. 2016;7(DEC):582.
26. Lakkis FG, Arakelov A, Konieczny BT, Inoue Y. Immunologic "ignorance" of vascularized organ transplants in the absence of secondary lymphoid tissue. Nat Med. 2000;6(6):686-8.
27. Poggio ED, Clemente M, Riley J, et al. Alloreactivity in renal transplant recipients with and without chronic allograft nephropathy. J Am Soc Nephrol [Internet]. 2004;15(7):1952-60.
28. Lee RS, Yamada K, Houser SL, et al. Indirect recognition of allopeptides promotes the development of cardiac allograft vasculopathy. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2001;98(6):3276-81. doi:10.1073/pnas.051584498.
29. Askar M. T helper subsets & regulatory T cells: Rethinking the paradigm in the clinical context of solid organ transplantation. Int J Immunogenet [Internet]. 2014;41(3):185-94.
30. Illigens BM, Yamada A, Anosova N, et al. Dual effects of the alloresponse by Th1 and Th2 cells on acute and chronic rejection of allotransplants. Eur J Immunol [Internet]. 2009;39(11):3000-9.
31. Tang J-LL, Subbotin VM, Antonysamy MA, et al. Interleukin-17 antagonism inhibits acute but not chronic vascular rejection. Transplantation [Internet]. 2001;72(2):348-50. doi:10.1097/00007890-200107270-00035.
32. He W, Fang Z, Wang F, et al. Galectin-9 significantly prolongs the survival of fully mismatched cardiac allografts in mice. Transplantation [Internet]. 2009;88(6):782-90.
33. Yuan X, Paez-Cortez J, Schmitt-Knosalla I, et al. A novel role of CD4 Th17 cells in mediating cardiac allograft rejection and vasculopathy. J Exp Med [Internet]. 2008;205(13):3133-44.
34. Itoh S, Nakae S, Axtell RC, et al. IL-17 contributes to the development of chronic rejection in a murine heart transplant model. J Clin Immunol [Internet]. 2010;30(2):235-40.
35. Ye Q, Zhang M, Wang Y, et al. Sirtinol regulates the balance of Th17/Treg to prevent allograft rejection. Cell Biosci [Internet]. 2017;7(1):55.
36. Zhang M, Xu M, Wang K, et al. Effect of Inhibition of the JAK2/STAT3 Signaling Pathway on the Th17/IL-17 Axis in Acute Cellular Rejection After Heart Transplantation in Mice. J Cardiovasc Pharmacol [Internet]. 2021;77(5):614-20.
37. van Besouw NM, Mendoza Rojas A, Baan CC. The role of follicular T helper cells in the humoral alloimmune response after clinical organ transplantation. Hla [Internet]. 2019;94(5):407-14.
38. Khattar M, Baum CE, Schroder P, et al. Interleukin 21 (IL-21) regulates chronic allograft vasculopathy (CAV) in murine heart allograft rejection. Chatenoud L, editor. PLoS One [Internet]. 20192;14(11):e0225624.
39. Muller E. Donor Dendritic Cell-Derived Exosomes Promote Allograft-Targeting Immune Response. Transplantation. 2016;100(11):2237.
40. Burlingham WJ. "Cross-Dressing" Becomes Fashionable Among Transplant Recipients. Am J Transplant. 2017;17(1):5-6.
41. Morelli AE, Bracamonte-Baran W, Burlingham WJ. Donor-derived exosomes: The trick behind the semidirect pathway of allorecognition. Curr Opin Organ Transplant. 2017;22(1):46-54.
42. Gonzalez-Nolasco B, Wang M, Prunevieille A, Benichou G. Emerging role of exosomes in allorecognition and allograft rejection. Curr Opin Organ Transplant. 2018;23(1):22-7.
43. Benichou G, Wang M, Ahrens K, Madsen JC. Extracellular vesicles in allograft rejection and tolerance. Cell Immunol [Internet]. 2020;349(5):104063.
44. Marino J, Babiker-Mohamed MH, Crosby-Bertorini P, et al. Donor exosomes rather than passenger leukocytes initiate alloreactive T cell responses after transplantation. Sci Immunol. 2016;1(1):1-12.
45. Vallabhajosyula P, Korutla L, Habertheuer A, et al. Tissue-specific exosome biomarkers for noninvasively monitoring immunologic rejection of transplanted tissue. J Clin Invest. 2017;127(4):1375-91.
46. Kennel PJ, Saha A, Maldonado DA, et al. Serum exosomal protein profiling for the noninvasive detection of cardiac allograft rejection. J Hear Lung Transplant. 2018;37(3):409-17.
47. Dewi IS, Celik S, Karlsson A, et al. Exosomal miR-142-3p is increased during cardiac allograft rejection and augments vascular permeability through down-regulation of endothelial RAB11FIP2 expression. Cardiovasc Res. 2017;113(5):440-52.
48. Saha P, Sharma S, Korutla L, et al. Circulating exosomes derived from transplanted progenitor cells aid the functional recovery of ischemic myocardium. Sci Transl Med. 2019;11(493):eaau1168.

Российский кардиологический журнал 2022;27(8):5164
doi:10.15829/1560-4071-2022-5164
https://russjcardiol.elpub.ru

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Роль коллатерального кровообращения в поддержании и восстановлении функции миокарда левого желудочка и современные методы его оценки

Бадоян А. Г., Горгулько А. П., Хелимский Д. А., Крестьянинов О. В., Берген Т. А., Найденов Р. А., Баранов А. А.

Коронарный кровоток сердца играет важную роль в защите миокарда от ишемии и поддержании функции кардиомиоцитов на приемлемом уровне в случае развития окклюзии одной из эпикардиальных артерий, также обладает потенциальной особенностью в восстановлении сократительной функции миокарда при последующей реваскуляризации миокарда, что диктует необходимость в более подробном его изучении. Большинство методов оценки коронарных коллатералей реализуются с практической для хирургов точки зрения — возможности их использования для ретроградной реканализации хронической окклюзии коронарной артерии. В настоящее время наиболее широко применяемым методом оценки коллатерального кровотока является ангиографическая оценка, которая, несмотря на свою сравнительную простоту проведения и хорошую изученность, имеет ряд ограничений: инвазивность, операторозависимость, ограниченную визуализацию и др. В то же время ряд других методик диагностики также могут быть применены для оценки коллатерального кровотока. Обзорная статья направлена на подробное изучение современных инвазивных и неинвазивных методов оценки степени развития и функционирования коллатеральных сосудов.

Ключевые слова: коллатеральный кровоток, хроническая окклюзия коронарной артерии, перфузия миокарда, инфаркт миокарда, гибернированный миокард, фракционный резерв кровотока.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда и НСО № 22-25-20131 от 22.03.2022 и № р-28 от 06.04.2022.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Бадоян А. Г. — к.м.н., врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ORCID: 0000-0003-4480-2585, Горгулько А. П.* — врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ORCID: 0000-0002-1011-3397, Хелимский Д. А. — врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ORCID: 0000-0001-5419-913X, Крестьянинов О. В. — д.м.н., руководитель центра эндоваскулярной хирургии, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ORCID: 0000-0001-5214-8996, Берген Т. А. — д.м.н., зав. научно-исследовательским отделом лучевой и инструментальной диагностики, врач-рентгенолог, ORCID: 0000-0003-1530-1327, Найденов Р. А. — к.м.н., зав. отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ORCID: 0000-0002-1384-7185, Баранов А. А. — врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ORCID: 0000-0002-2320-2233.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
alexandergorgulko@gmail.com

ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, КТ — компьютерная томография, КЭМ — контрастная эхокардиография миокарда, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ЭхоКГ — эхокардиография, ТГО — транслюминальный градиент ослабления, ФРК — фракционный резерв кровотока, ХОКА — хроническая окклюзия коронарной артерии, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 14.07.2022
Рецензия получена 05.08.2022
Принята к публикации 09.08.2022

CC BY 4.0

Для цитирования: Бадоян А. Г., Горгулько А. П., Хелимский Д. А., Крестьянинов О. В., Берген Т. А., Найденов Р. А., Баранов А. А. Роль коллатерального кровообращения в поддержании и восстановлении функции миокарда левого желудочка и современные методы его оценки. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(8):5164. doi:10.15829/1560-4071-2022-5164. EDN AVKKMM

Role of collateral circulation in maintaining and restoring the left ventricular function and modern methods for its assessment

Badoyan A. G., Gorgulko A. P., Khelimsky D. A., Krestyaninov O. V., Bergen T. A., Naydenov R. A., Baranov A. A.

The coronary blood flow plays an important role in protecting the myocardium from ischemia and maintaining the cardiomyocyte function in the event of occlusion of one of the epicardial arteries. It also has a potential for restoring the contractile function during subsequent myocardial revascularization, which requires its more detailed research. Most methods for assessing coronary collaterals are carried out to define the potential of their use for Retrograde chronic total occlusion recanalization. Currently, the most widely used method for assessing collateral blood flow is angiography, which, despite its relative simplicity and good knowledge, has following limitations: invasiveness, operator dependence, limited visualization, etc. At the same time, a number of other diagnostic methods can also be used to assess collateral flow. This review article is aimed at a detailed study of modern invasive and non-invasive methods for assessing the development and function of collateral vessels.

Keywords: collateral blood flow, chronic total occlusion, myocardial perfusion, myocardial infarction, hibernating myocardium, fractional flow reserve.

Relationships and Activities. The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation and the Novosibirsk Oblast № 22-25-20131 dated March 22, 2022 and № R-28 dated April 6, 2022.

Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia.

Badoyan A. G. ORCID: 0000-0003-4480-2585, Gorgulko A. P.* ORCID: 0000-0002-1011-3397, Khelimsky D. A. ORCID: 0000-0001-5419-913X, Krestyaninov O. V. ORCID: 0000-0001-5214-8996, Bergen T. A. ORCID: 0000-0003-1530-1327, Naydenov R. A. ORCID: 0000-0002-1384-7185, Baranov A. A. ORCID: 0000-0002-2320-2233.

*Corresponding author:
alexandergorgulko@gmail.com

Received: 14.07.2022 **Revision Received:** 05.08.2022 **Accepted:** 09.08.2022

For citation: Badoyan A. G., Gorgulko A. P., Khelimsky D. A., Krestyaninov O. V., Bergen T. A., Naydenov R. A., Baranov A. A. Role of collateral circulation in maintaining and restoring the left ventricular function and modern methods for its assessment. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(8):5164. doi:10.15829/1560-4071-2022-5164. EDN AVKKMM

Ключевые моменты

- Важность коллатерального кровотока в поддержании функционирования миокарда диктует необходимость его изучения не только с ангиографической точки зрения, как подхода для реканализации хронической окклюзии коронарной артерии, но и с помощью других более современных (в т.ч. и неинвазивных) методов диагностики.
- Рассмотрена взаимосвязь между коллатеральным кровотоком и сократимостью левого желудочка, а также миокардиальной перфузией.

Key messages

- The importance of collateral blood flow in maintaining the myocardial function requires research not only from an angiographic point of view, as an approach for chronic total occlusion recanalization, but also using other more modern (including non-invasive) diagnostic methods.
- The relationship of collateral blood flow with left ventricular contractility and myocardial perfusion was considered.

Коронарная болезнь сердца является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности взрослого населения в развитых странах [1]. Непосредственной причиной гибели пациентов нередко становится инфаркт миокарда (ИМ), возникающий вследствие критической ишемии, вызванной окклюзией или выраженным стенозом коронарной артерии. Однако эволюционно природой была разработана система резервного кровоснабжения миокарда, возникающая в случае снижения или прекращения кровотока в бассейне какой-либо из коронарных артерий. Данный механизм позволяет защитить миокард от ишемии и поддержать функцию кардиомиоцитов на приемлемом уровне [2]. В случае возникновения хронической окклюзии коронарной артерии (ХОКА), коллатеральные артерии визуализируются в 95% случаев [3]. С увеличением длительности окклюзии коллатерали подвергаются ремоделированию, увеличиваясь и превращаясь в артерии мышечного типа, подобно эпикардиальным сосудам [4, 5]. Данные особенности коронарного кровотока потенциально могут играть ключевую роль в восстановлении сократительной функции миокарда при последующей реваскуляризации миокарда.

Сегодня коллатеральные сообщения и их классификации рассматриваются в первую очередь с практической для хирургов точки зрения — возможности их использования для ретроградной реканализации ХОКА. Правильная оценка, изучение и понимание механизмов их функционирования и влияния на процессы восстановления функции левого желудочка (ЛЖ) после ИМ могут оказать существенное влияние на оптимизацию оказания медицинской помощи данной категории больных.

В обзорной статье проанализированы современные инвазивные и неинвазивные методы оценки степени развития и функционирования коллатеральных сосудов при ХОКА. Рассмотрена взаимосвязь коллатерального кровотока и показателей сократимости ЛЖ (табл. 1).

Взаимосвязь коллатерального кровотока и показателей сократимости ЛЖ

Взаимосвязь коллатерального кровотока и функционального состояния миокарда изучалась в нескольких исследованиях. Продемонстрировано, что хорошо развитые коллатерали (по классификации Rentrop) чаще отмечались у пациентов с жизнеспособным миокардом [6]. Схожие результаты были показаны в другом исследовании [7], в котором была отмечена связь между выраженностью коллатерального кровотока в бассейне окклюзированной артерии и степенью феномена “позднего накопления гадолиния” по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастированием: чем более выражен коллатеральный кровоток, тем меньше данный феномен, и, следовательно, меньше зона поврежденного миокарда и больше ожидаемый эффект от реканализации хронической окклюзии на функцию ЛЖ [7]. В еще одном исследовании продемонстрировано, что наличие хорошо развитого коллатерального кровотока может независимо (отношение шансов 9,4, 95% доверительный интервал (ДИ): 2,6-33,6, $p<0,001$) прогнозировать жизнеспособность миокарда с чувствительностью и специфичностью 72% и 74%, соответственно (AUC: 0,796, 95% ДИ: 0,708-0,884, $p<0,001$) [8].

В исследование, показавшее противоположные результаты [9], были включены 71 пациент с ХОКА, у которых оценивались особенности коллатерального кровотока у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и с признаками гибернированного миокарда. Авторы продемонстрировали, что наличие гибернированного миокарда и степень восстановления

Таблица 1

Сравнение методов оценки коллатерального кровотока

Метод оценки	Плюсы	Минусы
Ангиографические оценки по Rentrop и Werner	Простота проведения, стандартизированный протокол	Зависит от качества контрастирования, также для качественной оценки необходимо двойное контрастирование (дополнительный артериальный доступ), ограниченная визуализация (коллатерали >100 мкм)
Оценка скорости вымывания контрастного вещества	Простота проведения, нет необходимости во втором артериальном доступе	Зависит от качества контрастирования, полуколичественный метод
Интракоронарное измерение кровотока	Количественный метод	Широкий диапазон “нормальных” значений Зависит от положения датчика, сердечных сокращений и аортального давления, диаметра сосуда, извитости
Интракоронарное измерение давления	Количественный метод Наличие валидизированного диапазона “нормальных” значений	Необходимость во введении гиперемического агента (для гиперемических тестов) Искажение результата в извитых сегментах
Контрастная эхокардиография	Неинвазивность, возможность системного введения контрастного вещества, корреляция с интракоронарными измерениями давления, возможность визуализации коллатералей <100 мкм, оценка перфузии и жизнеспособности миокарда	Ограничение визуализации всего объема миокарда, в особенности, правых отделов сердца, малая тканевая контрастность в дифференцировке слоев, операторозависимость
КТ	Неинвазивность, возможность визуализации коронарных артерий и крупных коллатералей, корреляция показателя ТГО и ангиографической оценки	Недостаточно пространственного и временного разрешения для визуализации маленьких коллатералей, необходим обученный специалист для работы с ТГО
МРТ	Неинвазивная оценка перфузии, сократимости и жизнеспособности миокарда без использования ионизирующего излучения	Низкая разрешающая способность для визуализации всех сегментов коронарных артерий Длительность процедуры Технологические сложности
Радионуклидная диагностика	Неинвазивная оценка перфузии	Использование радиофармпрепаратов, низкая тканевая контрастность, отсутствие детализации коронарных сосудов

Сокращения: КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ТГО — транслюминальный градиент ослабления.

его сократительной функции не зависят от выраженности коллатерального кровотока. Так, чувствительность показателя выраженности коллатерального кровотока составила только 37% [9]. Однако необходимо отметить, что в 50% случаев у пациентов отмечалась аневризма ЛЖ, что могло оказать существенное влияние на результаты исследования.

Оценивалось влияние коллатерального кровотока на процессы ремоделирования ЛЖ у пациентов, которым выполнялось аортокоронарное шунтирование [10]. Ремоделирование ЛЖ определялось как уменьшение конечного систолического объема на 10% и более. В результате авторы показали, что у пациентов с хорошим коллатеральным заполнением окклюзированного сосуда (Rentrop 2-3) чаще отмечалось обратное ремоделирование миокарда ЛЖ.

Интересные данные были получены в исследовании REVASC [11]. Авторы продемонстрировали, что у пациентов с изолированными ХОКА и отсутствием гемодинамически значимых сужений в артерии-доноре, реваскуляризация приводила к статистически значимому улучшению показателей ЛЖ — на 14,8 (95% ДИ: 2,3-27,2; p=0,002). В то же время у пациентов с поражением артерии-донора подобного эффекта не отмечалось.

Важным общим недостатком всех вышеуказанных исследований является то, что оценка коллатерального кровотока проводилась только путем ангиографии, на основании которой увеличение степени развития коллатерального кровотока по классификации Rentrop было связано с более высокой вероятностью обнаружения жизнеспособного миокарда. Учитывая важность коллатерального кровотока в поддержании жизнеспособности миокарда, на протяжении долгого времени ведутся работы для ее точной и простой оценки. В настоящее время предложено несколько подходов к оценке коллатерального кровообращения. Условно эти подходы можно разделить на инвазивные и неинвазивные, на качественные и количественные.

Инвазивная оценка коллатеральных артерий

Качественные методы

Ангиографическая оценка. Традиционно ангиографическая оценка остается предпочтительным методом качественной оценки коллатерального кровообращения из-за своей простоты и удобства интерпретации. Еще в 1974г, на основании проанализированных коронароангиограмм, опубликована обширная схема 22 возможных путей коллате-

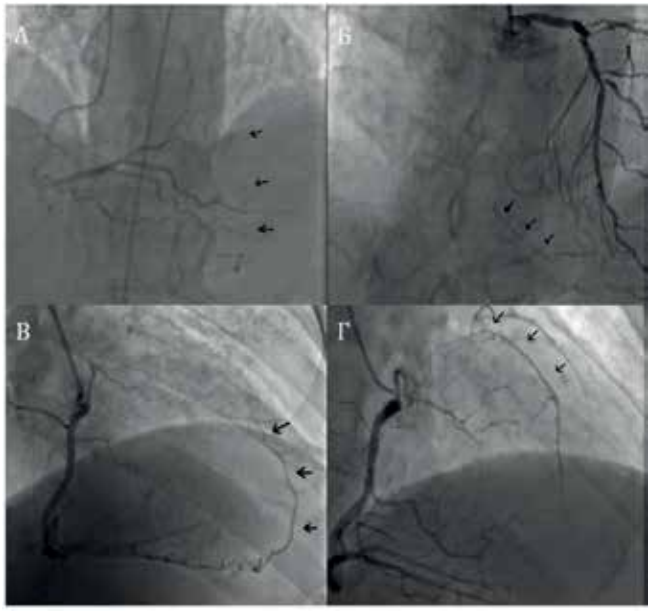


Рис. 1. Классификация по Rentrop.
Примечание: А) Rentrop 0 отсутствует заполнение окклюзированной артерии, **Б**) Rentrop 1 — заполнение боковой ветви окклюзированной артерии без заполнения основной эпикардиальной артерии, **В**) Rentrop 2 — частичное заполнение основной эпикардиальной окклюзированной артерии, **Г**) Rentrop 3 — полное заполнение основной эпикардиальной окклюзированной артерии.

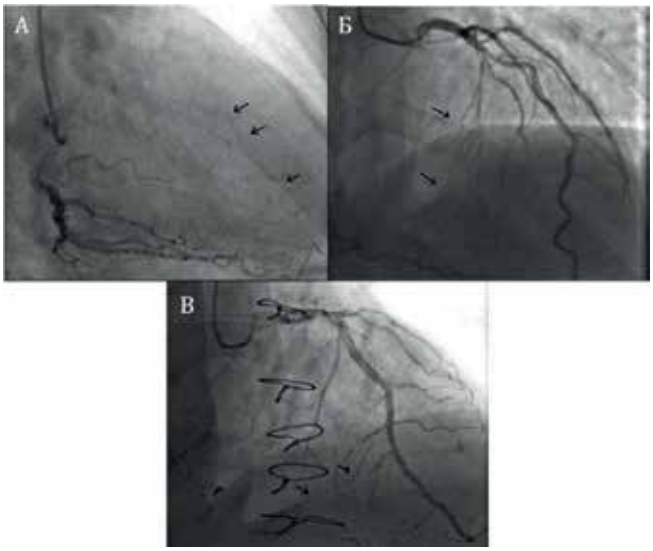


Рис. 2. Классификация коллатерального кровообращения по Werner.
Примечание: А) CC0 — нет непрерывной связи между сосудами донора и реципиента, **Б**) CC1 — нитевидное непрерывное соединение между сосудами донора и реципиента, **В**) CC2 — соединение по типу боковой ветви.

ральных сосудов. Они подразделяются на четыре типа: септальные, эпикардиальные с проксимальным отхождением (межпредсердные), эпикардиальные с дистальным отхождением и мостовидные [12]. Стоит отметить, что большая часть коллатеральных сосудов имеют малый диаметр (от 40 до 200 мкм), что ниже пространственного разрешения ангиографических изображений, и большинство этих сосудов на коронарограмме не видны [13]. Классификации по Rentrop и Werner — два анатомических метода описания коллатералей, наиболее часто используемые в рутинной практике. Классификация по Rentrop основана на степени заполнения окклюзированного сосуда, в то время как классификация по Werner учитывает размер коллатералей (рис. 1, 2) [14, 15]. Учитывая, что диаметр коллатералей часто имеет более важное значение при попытке ретроградной реканализации ХОКА, классификация по Werner чаще используется в рутинной практике для прогнозирования вероятности прохождения коллатералей проводником/микрокатетером.

Оценка скорости вымывания контрастного вещества. В основании данного метода лежит определение времени (количество сердечных сокращений или количество кадров флюороскопии) от введения и до выведения рентгеноконтрастного вещества (“вымывание”) из дистального сегмента ХОКА [16]. Данная методика основана на гипотезе о том, что время до клиренса контраста дистальнее закупоренной артерии обратно пропорционально коллатеральному кровотоку: клиренс контраста осуществляется быстрее на хорошо обеспеченной коллатералями территории. Было продемонстрировано, что смыв контрастного вещества при пороге 11 сердечных сокращений позволяет точно различать “достаточное” и “недостаточное” коллатеральное кровоснабжение (чувствительность 88%, специфичность 81%). Данный метод хорошо коррелирует с инвазивной оценкой коллатерального кровотока (чувствительность 88%, специфичность 81%) [16].

Количественные методы

Как это часто бывает в практической медицине, качественная анатомическая оценка степени выраженности коллатерального кровообращения крайне слабо коррелирует со степенью их функционирования — перфузии миокарда. В метаанализе, включающем >3 тыс. пациентов, было показано, что наличие хорошо выраженных коллатералей не связано с более низкими показателями ИМ или смертности, а увеличивает вероятность успешной реканализации ХОКА [17]. Сопоставляя анатомию коллатералей (по классификации Rentrop) и их функционирование (средняя пиковая скорость по данным допплеровского кровотока и давление дистальнее окклюзии до реканализации), авторы исследования пришли к выводу о наличии слабой связи между данными параметрами [15]. В дальнейшем исследования особенностей коронарного кровотока в зоне окклюзии с помощью внутрисосудистого допплеровского метода демонстрировали одинаковый результат: рост пиковой скорости потока крови сразу после реканализации ХОКА [13, 18]. Однако как с практической, так и с прикладной точки зрения использование

методов измерения потоков крови ограничено из-за того, что скорость коронарного кровотока зависит от множества факторов, включающих артериальное давление, частоту сердечных сокращений, диаметр сосудов, возраст и другие [19]. Следовательно, существует большой разброс в "нормальных" значениях. Принимая это во внимание, значения могут значительно различаться у одного и того же пациента и с течением времени. Кроме того, допплеровские методы чувствительны к движениям пациента, дыханию, минимальным изменениям положения датчика и, как таковые, зависят от оператора.

За последние годы в практику были активно внедрены методы внутрисосудистой оценки градиента давления, которые в основном используются для определения показаний к реваскуляризации миокарда или оптимизации результатов чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). Первоначально в рамках лечения пациентов с ХОКА данным методикам всегда отводилась больше второстепенная роль, направленная на оптимизацию процедуры стентирования (определение остаточной ишемии и др.). Однако с годами, по мере усовершенствования методик оценки интракоронарной физиологии, ХОКА также стали предметом интереса, и многие исследователи пытались объяснить сложную физиологию изменений в сосудах и миокарде в области окклюзированного сосуда. Измерения внутрикоронарного давления позволяют более точно, чем при ангиографии, измерить коллатеральное кровообращение. Методика определения фракционного резерва кровотока (ФРК) или его аналогов основана на определении отношения давления в дистальных отделах коронарного русла (дистальнее интересующего стеноза) к давлению в аорте. Нормальное значение ФРК близко к 1,0, а значение >0,80 считается "не вызывающим значимую ишемию", что указывает на потерю <20% коронарного давления (следовательно, потока) во время гиперемии. Таким образом, методики измерения давления пришли на замену методикам, измеряющим потоки крови, что позволило значительно повысить показатели чувствительности, специфичности и воспроизводимости.

Исследования, направленные на изучение функционирования коллатерального кровообращения, условно можно разделить на те, которые измеряют ФРК в области дистального русла ХОКА (сразу после реканализации), и на те, в которых измеряли ФРК в области стеноза в артерии-доноре коллатералей (определение выраженности синдрома "обкрадывания" коронарного русла).

При первых, оператор после успешной реканализации ХОКА проводит датчик давления дистальнее тела окклюзии, а затем по проводнику проводит баллон к месту окклюзии и раздувает последний, тем самым имитируя ХОКА. Анализируя результаты измерений ФРК в дистальном сегменте ХОКА по данным различных исследований, можно заметить близость среднего значения в выборках пациентов и среднеквадратических отклонений, что косвенно указывает на выраженный разброс данного показателя. Так, в одном исследовании среднее значение ФРК сразу после реканализации ХОКА составило 0,16 со среднеквадратическим отклонением 0,15 [20], а в другом — 0,32±0,13 (с диапазоном от 0,03-0,78) [21]. Таким образом, можно сделать вывод о том, что потоковые показатели в области дистального русла разнятся от пациента к пациенту. Исследования, объясняющие данный феномен, отсутствуют. Вполне возможно, что определенный "качественный и количественный вклад" могут вносить количество коллатералей, их диаметры, области впадения, а также состояние микроциркуляторного русла.

Исследованию микроциркуляторного русла в области ХОКА также были посвящены ряд научных работ, которые, в основном, базировались на интерпретациях значений ФРК, отражающих состояние эпикардиального русла коронарного кровообращения и коронарного резерва кровотока, т.е. способности коронарного сосудистого русла во много раз увеличивать коронарный кровоток в ответ на различные стимулы, отражающего состояние как эпикардиального, так и микроциркуляторного русел. При нормальных значениях ФРК и низком значении коронарного резерва делался вывод о патологии микроциркуляторного русла. Однако такое комбинированное измерение в лучшем случае дает качественную информацию, но не позволяет провести истинную количественную оценку функции микроциркуляторного русла. С целью количественной оценки обеих компартментов коронарного русла был разработан специальный датчик, позволяющий одновременно регистрировать показатели изменений давления в эпикардиальной артерии и резистентности микроциркуляторного русла в количественном отношении. В одном из исследований было показано, что успешная реканализация ХОКА приводила к увеличению максимального кровотока в целевой артерии на 49% и к снижению микрососудистого сопротивления на 29% по сравнению с исходом [22]. При этом увеличился диаметр сосуда ХОКА. По-видимому, увеличение коронарного кровотока является комбинацией двух факторов: снижение микрососудистого сопротивления, отражающее дальнейшее улучшение микроциркуляции, и снижение дистального эпикардиального сопротивления с положительным ремоделированием сосуда дистальнее ХОКА.

Наличие коллатерального кровообращения также может оказывать существенное влияние на ФРК в артерии-доноре. Множество исследований продемонстрировали увеличение значения ФРК в арте-

рии-доноре после успешной реканализации ХОКА [23-26]. Из-за коронарного обкрадывания промежуточный стеноз в донорском сосуде может быть переоценен. Так, в серии случаев у 8 пациентов с ХОКА измеряли ФРК на промежуточных стенозах в артерии-доноре до и после реканализации [26]. Авторы отметили, что у пациентов с Rentrop 2 и более значение ФРК значительно увеличивалось после успешной реканализации ХОКА, тогда как в группе с коллатералями Rentrop ⩽1 не отмечалось повышения значения ФРК после успешного ЧКВ. Схожие результаты были получены и в другом исследовании, которые в дополнение показали, что изменение ФРК в донорском сосуде коррелировало с ангиографической (%) тяжестью стеноза (r=0,44; p=0,009) [23].

Таким образом, на сегодняшний день накопились множество исследований, попытавшихся с разных сторон исследовать функционирование коллатеральных сосудов при ХОКА с помощью вычислений показателей инвазивной физиологии, однако малое количество включенных пациентов, ограниченное количество исследуемых параметров, короткий срок наблюдения — вот небольшая часть ограничений, присущих данным исследованиям. В настоящее время проводится крупное исследование IMPACT-CTO 2 (ClinicalTrials.gov: NCT03830853), в котором будут оцениваться все известные физиологические показатели (ФРК, коронарный кровоток и сопротивление микроциркуляторного русла) как в артерии-доноре, так и в целевой артерии сразу после ЧКВ и через 12 нед. Измерения будут сочетаться с интракоронарной визуализацией для характеристики ремоделирования дистального русла ХОКА после успешной реканализации. Возможно, результаты данного исследования обеспечат более интегрированное и полное представление о физиологии и анатомии коронарных артерий при ХОКА и могут быть полезны при планировании процедуры ЧКВ ХОКА.

Неинвазивная оценка коллатеральных артерий

Эхокардиография

Ультразвуковые методы диагностики активно развиваются, внутри метода постоянно появляются новые методики и активно совершенствуются имеющиеся. На этапе постановки диагноза стенокардия в ряде случаев в клинической практике используется эхокардиография (ЭхоКГ) с нагрузкой, как один из наиболее доступных методов исследования функции миокарда, основными плюсами которого является простота выполнения, отсутствие ионизирующего излучения, низкая стоимость, высокая чувствительность и специфичность [27, 28]. Нагрузка может быть лекарственной или физической, последняя считается более физиологичной. Диагностическая точность ЭхоКГ с нагрузкой добутамином и использованием контрастного вещества для выявления ишемии миокарда имеет еще более высокие показатели чувствительности (90%) и специфичности (80%); что касается точности определения жизнеспособного миокарда, значения чувствительности составляют от 70% до 90%, а значения специфичности — от 60% до 90%, по данным литературы [29]. Таким образом, информация, полученная этим методом, хорошо коррелирует с информацией, полученной с помощью других неинвазивных методов визуализации. При использовании таких методик визуализации, как Speckle-tracking, анализ продольной деформации и скорости деформации ЛЖ, обеспечивается дальнейшее повышение точности диагностики [30]. Проведена оценка глобальной продольной деформации и региональной продольной деформации в области ХОКА, артерии-донора коллатеральных сосудов и остальной, “интактной” зоны миокарда у 37 пациентов [31]. В результате авторы обнаружили не только улучшение показателей деформации в области ХОКА, но и стойкое улучшение региональной продольной деформации в области артерии-донора, что коррелирует с данными исследований ФРК в артерии-доноре. Данная технология также продемонстрировала хорошие возможности в определении жизнеспособного миокарда [32].

Определение миокардиального кровотока как метода инвазивной оценки кровоснабжения миокарда, может быть осуществлено с помощью контрастной ЭхоКГ миокарда (КЭМ). В ряде исследований КЭМ продемонстрировала возможность оценки перфузии (в т.ч. и коллатеральной) и жизнеспособности на определенном участке миокарда, а также роль коллатеральных артерий в восстановлении функции ЛЖ после ИМ [33-35]. В отличие от ангиографической оценки, которая визуализирует коллатеральные сосуды от 100 мкм в диаметре, данная методика использует микропузырьки контрастного вещества со средним размером 6 мкм, которые способны проходить через мелкие по диаметру коллатеральные сети и визуализироваться ультразвуковым датчиком, давая представление о коллатеральной перфузии в определенной зоне миокарда [36]. Ограничения данной методики: невозможность оценки всего массива миокарда за одно введение контрастного препарата, ограничения в визуализации правых отделов сердца и операторозависимость [37]. Была продемонстрирована возможность оценки коллатерального кровотока с использованием КЭМ с системным введением ультразвукового контрастного вещества [38]. Отличительной особенностью предложенного метода было сравнение показателей изменений миокардиального коллатерального кровотока, полученных с помощью КЭМ, с показателями интракоронарного давления в неизмененных артериях. Это обусловлено тем, что миокардиальный кровоток, по данным нескольких исследований, имеет большой

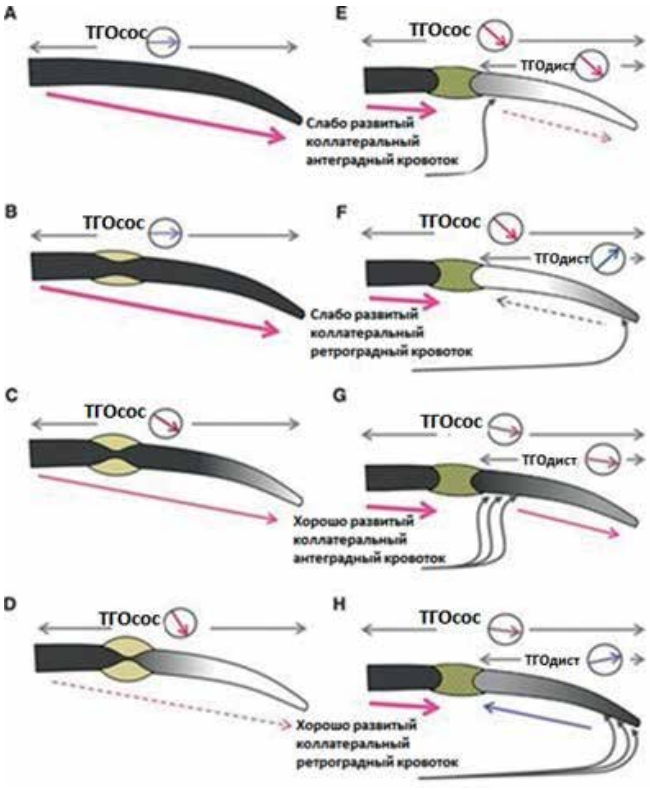


Рис. 3. Концепция ТГО для оценки кровотока в коронарных артериях.
Примечание: стрелки указывают протяженность и направление кровотока. От **A** до **D**, коронарные артерии со стенозом, но без полной окклюзии. ТГО всего коронарного сосуда (ТГОсос) уменьшается в зависимости от тяжести стеноза коронарной артерии. От **E** до **H**, коронарные артерии с полной окклюзией. ТГОсос отражает весь кровоток в коронарной артерии и сходится к полному его отсутствию в соответствии с функциональной степенью коллатерального кровотока. ТГОдист отражает как функцию, так и направление кровотока в дистальном сегменте артерии. ТГОдист имеет положительное или отрицательное значение в зависимости от направления коллатерального кровотока. Величина ТГОдист выше при слабо развитом коллатеральном кровоснабжении, чем при хорошо развитом.
Сокращение: ТГО — транслюминальный градиент ослабления.

диапазон нормальных значений, в связи с чем вместо оценки кровотока в абсолютном выражении проводилась оценка относительно потока в нестенозированной коронарной артерии при тех же показателях гемодинамики. По итогам исследования авторами была продемонстрирована корреляция между показателями интракоронарного давления и коллатеральным миокардиальным кровотоком, подтверждая, что КЭМ может быть сильным исследовательским инструментом в неинвазивной количественной оценке коллатерального кровотока (y=0,88x+0,01; r(2)=0,92; p<0,0001) [38].

Компьютерная томография

На сегодняшний день компьютерная томография (КТ) все шире используется в клинической практике для выявления патологии коронарных артерий, в т.ч. хронических окклюзий. Несмотря на все еще недостаточное пространственное и временное разрешения для прямой визуализации коллатеральных сосудов, для их оценки был разработан метод на основании определения феномена транслюминального градиента ослабления (ТГО), который отражает кинетику контрастного вещества в коронарной артерии. При данной методике после прохождения внутривенно введенного контрастного вещества производится точечное измерение денситометрических показателей до и после стенозов в каждой контрастированной коронарной артерии. Несколько исследований показали, что ТГО продемонстрировал возможность неинвазивной оценки гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий [39-41]. В свою очередь, в другой работе авторы предположили, что концепция кинетики контрастного вещества в коронарной артерии также может быть применена к окклюзированному сегменту коронарной артерии, кровоснабжаемому посредством коллатерального кровотока [42]. В исследование было включено 325 пациентов с ХОКА, которым провели измерение ТГО и оценивали угол наклона угла регрессии, отражающего степень падения контрастирования просвета артерии и снижение кровотока. Оценка направления коллатерального кровотока, степень коллатерального соединения и классификация по Rentrop была осуществлена с помощью инвазивной коронарографии. Авторы показали, что ТГО последовательно увеличивался в зависимости от ангиографической степени Rentrop и степени коллатерального соединения, вне зависимости от направления коллатерального кровотока (P<0,001). Таким образом, высоким показателям ТГО соответствовали лучше развитые коллатерали на ангиографии (пограничное значение ⩾-7,6 HU/10 мм, чувствительность 65%, специфичность 73%). Также было продемонстрировано, что ТГО за зоной окклюзии с антеградным коллатеральным кровотоком был в основном отрицательным по значению и увеличивался в зависимости от степени коллатерального кровотока по Rentrop или степени коллатерального соединения (P<0,01). В случае же ретроградного коллатерального кровотока ТГО за зоной окклюзии в основном был положительным по значению и демонстрировал тенденцию к снижению в зависимости от степени Rentrop или степени коллатерального соединения (P<0,05) (рис. 3) [42]. Таким образом, расчет ТГО способен дать не только функциональную неинвазивную оценку коллатерального кровотока, но и определять преимущественное направление коллатерального кровотока к дистальному сегменту ХОКА — антеградный и/или ретроградный.

На сегодняшний день в клиническую практику широко внедрены двухтрубочные КТ или КТ двух энергий, которые обеспечивают более низкую лучевую нагрузку, также возможно проведение КТ-коронарографии с одновременным построением

перфузионных карт миокарда в покое [43]. В прошлом году на рынок вышел КТ с принципиально новым сбором данных — спектральная КТ, в которой совершен прорыв как в пространственном разрешении, так и решена проблема дифференцировки кальцинатов на изображениях, еще более снижена лучевая нагрузка на пациента. Спектральная КТ обладает новыми возможностями, поскольку может получать изображения нескольких энергий за одно сканирование, выявляя лучшую контрастность и дифференцируя плотность на более высоком уровне [44]. Это потенциально открывает новую эру в КТ при сердечно-сосудистой патологии.

МРТ

Применение МРТ сердца у пациентов с ИБС прежде всего направлено на оценку региональной и глобальной функции ЛЖ, а также на прямую визуализацию рубцовой ткани миокарда и его количественной оценки. Однако способности данного метода в прямой визуализации коронарных артерий, и тем более коллатеральных сосудов, значительно уступают инвазивной коронарографии ввиду более низкого пространственного разрешения, лежащего в основе метода. Хотя и существуют данные о возможности визуализации коронарных артерий методом МРТ (например, в режиме SSFP), следует указать, что в большинстве случаев речь идет об оценке кровотока в крупных сосудах, преимущественно в проксимальных сегментах, т.к. дистальнее будет наблюдаться угасание сигнала, в особенности, при наличии стеноза [45]. В то же время выраженный коллатеральный кровоток при ХОКА легко может быть обнаружен, поскольку он приведет к появлению сигнала в просвете дистальнее окклюзии. Тем не менее, качество такого изображения будет недостаточным для полноценной оценки коллатеральных сосудов (количества, области впадения и т.д.). Однако это не означает, что МРТ как методика слабо применима к пациентам с ХОКА, т.к. она хоть и не обеспечивает прямую визуализацию коллатеральных сосудов, но позволяет путем морфометрической оценки сегмента миокарда в зоне окклюзии косвенно оценить степень функционирования данных сосудов. МРТ имеет наилучшую тканевую контрастность из всех представленных методов, что обеспечивает уверенную дифференцировку тканей сердца, при проведении МРТ нет затруднений в оценке правых отделов сердца, что является значимым ограничением при ЭхоКГ. Оценка перфузии миокарда на МРТ при применении таких методик, как Т2- и Т1-картирование, является наиболее точной и безопасной из всех имеющихся на сегодняшний день методов [46]. Наиболее значимым ограничением МРТ являются технические сложности, которые присутствуют при любом МРТ исследовании. Для МРТ сердца необходима электрокардиографическая синхронизация, поэтому пациент должен быть подготовлен кардиологом к исследованию для обеспечения стабильного ритма сердечных сокращений. Во время проведения МРТ пациенту требуется задерживать дыхание, набор используемых в протоколе сканирования программ и плоскостей определяется целью исследования, длительность исследования всегда не <60 мин. Таким образом, применение МРТ возможно лишь у стабилизированных пациентов с конкретной клинической задачей, в стационарах с соответствующим оснащением, персонал подразделений лучевой диагностики которых имеет обучение и опыт работы с подобными пациентами. Однако для специализированных стационаров для исследовательских работ МРТ — это наиболее перспективный метод для получения наиболее полной информации о перфузионных возможностях миокарда, несмотря на то, что вопрос о том, могут ли коллатерали оказывать защитное действие на жизнеспособность и сократимость миокарда, уже давно является предметом дискуссий.

Данные ряда авторов свидетельствуют о том, что большинство участков миокарда, расположенных дистальнее ХОКА, содержат миокардиальный рубец различной степени выраженности. МРТ, в особенности с применением картирования в протоколе сканирования, является идеальным методом диагностики рубцовой ткани [47]. Обнаружено, что частота трансмуральных рубцов была меньше у пациентов с хорошо развитыми коллатеральными сосудами (19% у больных с хорошо развитыми коллатералями и 49% у больных со слабо развитыми коллатералями) [7]. Таким образом, существует предположение, что наличие хорошо развитых коллатералей может, в некоторой степени, защитить миокард от тяжелого ишемического повреждения. Было показано, что у пациентов с хорошо развитыми коллатералями объем рубцовой ткани по данным количественной оценки МРТ срезов был статистически значимо меньше (7,0% vs 13,1%, p=0,048), и лучше сохранена систолическая функция миокарда в зоне ХОКА [48]. Следует особо подчеркнуть, что жизнеспособность миокарда отмечалась у большинства пациентов с плохо развитыми коллатералями. В пользу последнего говорят и ряд исследований, в которых сообщалось, что коллатерали имеют низкую чувствительность в прогнозировании жизнеспособности миокарда [9, 49]. В противовес, другой коллектив авторов не обнаружил статистически значимой разницы в распространенности миокардиального рубца или в показателях систолической функции миокарда у пациентов с хорошо и плохо развитыми коллатералями, а количество нежизнеспособных сегментов миокарда было меньше в группе пациентов с хорошо развитыми коллатералями [50]. Противоречивые результаты работ авторов могут быть объяснены сравнительно небольшими объемами выборки для

анализа, а также тем, что на жизнеспособность и сократимость миокарда могут влиять многие дополнительные факторы, такие как многососудистое поражение коронарных артерий и микрососудистая дисфункция, а роль коллатеральных сосудов может быть переоценена. В подтверждение последнему можно привести результаты крупнейшего метаанализа, включающего >3 тыс. пациентов, проведенного для оценки влияния хорошо-развитых коллатералей на клинические исходы [17]. Авторы показали, что развитые коллатеральные сосуды у пациентов с ХОКА не приводят к снижению ИМ или смертности, а только лишь увеличивают вероятность успешной реканализации ХОКА.

Таким образом, несмотря на то, что методика МРТ не дает возможность напрямую оценить степень развития коллатеральных сосудов, она отвечает на ряд других вопросов, на которые прямые визуализирующие методики пока не в состоянии ответить, и тем самым дополняет их. Так как ряд работ демонстрируют, что коллатерали не могут точно предсказывать жизнеспособность миокарда и имеют низкую чувствительность в прогнозировании функционального улучшения миокарда в зоне ХОКА, оценка жизнеспособности миокарда с помощью неинвазивных методов визуализации имеет важное значение. Более того, из-за отсутствия корреляции между гибернацией миокарда и рубцом (треть сегментов с трансмуральным рубцом содержат гибернирующую ткань) эти два показателя дополняют друг друга, но не взаимозаменяемы [9].

Радионуклидная диагностика

Методы радионуклидной диагностики на сегодняшний день занимают одно из ведущих мест в диагностике у пациентов с ишемической болезнью сердца и с ХОКА, в частности. Это обусловлено их сравнительно невысокой стоимостью и хорошей чувствительностью. Данные методы в первую очередь используются с целью определения жизнеспособного миокарда в области окклюзированной артерии, что обусловливает прогноз пациента и как следствие показания к реваскуляризации миокарда. Было продемонстрировано, что наличие ишемии связано с более высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХОКА [51]. При этом наличие коллатерального кровотока к дистальному сегменту окклюзированной артерии не ассоциируется как с ишемией, так и с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями. Но надо отметить, что оценка коллатералей в данном исследовании проводилась только с использованием шкалы Rentrop, которая не позволяет полноценно оценить коллатеральный кровоток. В то же время известно, что чем больше дефект перфузии, тем выше риск неблагоприятных событий. Методом однофотонной эмиссионной КТ (ОФЭКТ) оценивалась перфузия у пациентов с однососудистой ХОКА [52]. При этом было показано, что выраженный дефект перфузии (>10%) отмечается только в 40% случаев и в основном у пациентов с ХОКА передней нисходящей артерии. В другом исследовании оценивалась взаимосвязь перфузии миокарда, определяемая методом ОФЭКТ, и коллатерального кровотока [53]. В это исследование включались только пациенты с однососудистой ХОКА без предшествующего ИМ. В результате авторы показали, что наличие хорошо развитых коллатеральных сосудов не сопровождалось снижением перфузии в покое, но не при нагрузке. Особую важность для диагностики у пациентов с ХОКА играет позитронно-эмиссионная томография, которая позволяет оценить распределение радионуклидов в тканях и количественные характеристики их метаболической активности. В результате помимо перфузии миокарда можно оценить потребление глюкозы и кислорода миоцитами, оксигенацию и метаболизм жирных кислот. Этот метод потенциально может использоваться для поиска взаимосвязи между степенью развития коллатерального кровотока, структурными изменениями в кардиомиоцитах и процессами ремоделирования миокарда после реваскуляризации. Однако высокая стоимость ограничивает применение данной методики в клинической практике.

Заключение

Коллатеральное кровообращение играет ключевую роль в поддержании жизнеспособности миокарда. Большая вариативность и ограничения существующих методов диагностики не позволяют полноценно оценить коллатеральный кровоток и спрогнозировать эффективность реваскуляризации миокарда. Поиск наиболее эффективного, воспроизводимого и одномоментно безопасного метода оценки коллатеральных сосудов остается важной задачей не только с научной точки зрения, но и для практической медицины.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда и НСО № 22-25-20131 от 22.03.2022 и № р-28 от 06.04.2022.

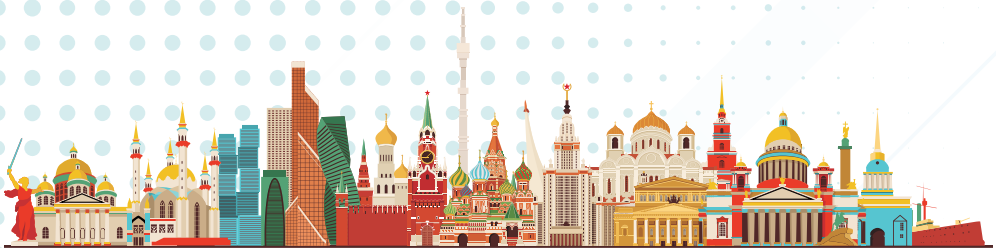
Литература/References

1. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2021;143(8):e254-e743. doi:10.1161/CIR.0000000000000950.
2. Verm VV, Selutin SM, Kachalov SM. Collateral circulation in coronary atherosclerosis. Far East Medical Journal. 2011;(2):121-6. (In Russ.) Верин В.В., Селютин С.М., Качалов С.Н. Коллатеральный коронарный кровоток при атеросклерозе венечных артерий. Дальневосточный медицинский журнал. 2011;(2):121-6.
3. Zoll PM, Wessler S, Schlesinger MJ. Interarterial coronary anastomoses in the human heart, with particular reference to anemia and relative cardiac anoxia. Circulation. 1951;4(6):797-815. doi:10.1161/01.cir.4.6.797.
4. de Marchi SF, Streuli S, Haefeli P, et al. Determinants of prognostically relevant intracoronary electrocardiogram ST-segment shift during coronary balloon occlusion. Am J Cardiol. 2012;110(9):1234-9. doi:10.1016/j.amjcard.2012.06.023.
5. Di Mario C, Werner GS, Sianos G, et al. European perspective in the recanalisation of Chronic Total Occlusions (CTO): consensus document from the EuroCTO Club. EuroIntervention. 2007;3(1):30-43.
6. Ripley DP, Gosling OE, Bhatia L, et al. The relationship between the contralateral collateral supply and myocardial viability on cardiovascular magnetic resonance: can the angiogram predict functional recovery? Int J Cardiol. 2014;177(2):362-7. doi:10.1016/j.ijcard.2014.06.048.
7. Choi JH, Chang SA, Choi JO, et al. Frequency of myocardial infarction and its relationship to angiographic collateral flow in territories supplied by chronically occluded coronary arteries. Circulation. 2013;127(6):703-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.092353.
8. Shokry KA, Farag EM, Salem AMH, et al. Relationship between quality of coronary collateral and myocardial viability in chronic total occlusion: a magnetic resonance study. Int J Cardiovasc Imaging. 2021;37(2):623-31. doi:10.1007/s10554-020-02027-9.
9. Wang L, Lu MJ, Feng L, et al. Relationship of myocardial hibernation, scar, and angiographic collateral flow in ischemic cardiomyopathy with coronary chronic total occlusion. J Nucl Cardiol. 2019;26(5):1720-30. doi:10.1007/s12350-018-1241-8.
10. Yuwono IF, Bahrudin U, Cahyadi M, et al. High Coronary Collateral Circulation Increases Left Ventricular Reverse Remodeling Event in Patients with Chronic Ischaemic Heart Disease Underwent Coronary Artery Bypass Surgery. Indonesian Journal of Cardiology. 2020;41(4). doi:10.30701/ijc.1093
11. Mashayekhi K, Nührenberg TG. A Randomized Trial to Assess Regional Left Ventricular Function After Stent Implantation in Chronic Total Occlusion: The REVASC Trial. JACC Cardiovasc Interv. 2018;11(19):1982-91. doi:10.1016/j.jcin.2018.05.041.
12. Levin DC. Pathways and functional significance of the coronary collateral circulation. Circulation. 1974;50(4):831-7. doi:10.1161/01.cir.50.4.831.
13. Choo GH. Collateral Circulation in Chronic Total Occlusions — an interventional perspective. Curr Cardiol Rev. 2015;11(4):277-84. doi:10.2174/1573403X11666150909112548.
14. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, et al. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. J Am Coll Cardiol. 1985;5(3):587-92. doi:10.1016/s0735-1097(85)80380-6.
15. Werner GS, Ferrari M, Heinke S, et al. Angiographic assessment of collateral connections in comparison with invasively determined collateral function in chronic coronary occlusions. Circulation. 2003;107(15):1972-7. doi:10.1161/01.CIR.0000061953.72662.3A.
16. Seiler C, Billinger M, Fleisch M, et al. Washout collaterometry: a new method of assessing collaterals using angiographic contrast clearance during coronary occlusion. Heart. 2001;86(5):540-6. doi:10.1136/heart.86.5.540.
17. Allahwala UK, Nour D, Bhatia K, et al. Prognostic impact of collaterals in patients with a coronary chronic total occlusion: A meta-analysis of over 3,000 patients. Catheter Cardiovasc Interv. 2021;97(6):E771-E777. doi:10.1002/ccd.29348.
18. Werner GS, Emig U, Bahrmann P, et al. Recovery of impaired microvascular function in collateral dependent myocardium after recanalisation of a chronic total coronary occlusion. Heart. 2004;90(11):1303-9. doi:10.1136/hrt.2003.024620.
19. Díez-Delhoyo F, Gutiérrez-Ibañes E, Loughlin G, et al. Coronary physiology assessment in the catheterization laboratory. World J Cardiol. 2015;7(9):525-38. doi:10.4330/wjc.v7.i9.525.
20. Lee JH, Kim CY, Kim N, et al. Coronary Collaterals Function and Clinical Outcome Between Patients With Acute and Chronic Total Occlusion. JACC Cardiovasc Interv. 2017;10(6):585-93. doi:10.1016/j.jcin.2016.12.009.
21. Werner GS, Surber R, Ferrari M, et al. The functional reserve of collaterals supplying long-term chronic total coronary occlusions in patients without prior myocardial infarction. Eur Heart J. 2006;27(20):2406-12. doi:10.1093/eurheartj/ehl270.
22. Keulards DCJ, Karamasis GV, Alsanjari O, et al. Recovery of Absolute Coronary Blood Flow and Microvascular Resistance After Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention: An Exploratory Study. J Am Heart Assoc. 2020;9(9):e015669. doi:10.1161/JAHA.119.015669.
23. Ladwiniec A, Cunnington MS, Rossington J, et al. Collateral donor artery physiology and the influence of a chronic total occlusion on fractional flow reserve. Circ Cardiovasc Interv. 2015;8(4):e002219. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002219.
24. Mohdnazri SR, Karamasis GV, Al-Janabi F, et al. The impact of coronary chronic total occlusion percutaneous coronary intervention upon donor vessel fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio: Implications for physiology-guided PCI in patients with CTO. Catheter Cardiovasc Interv. 2018;92(3):E139-E148. doi:10.1002/ccd.27587.
25. Sachdeva R, Agrawal M, Flynn SE, et al. Reversal of ischemia of donor artery myocardium after recanalization of a chronic total occlusion. Catheter Cardiovasc Interv. 2013;82(4):E453-8. doi:10.1002/ccd.25031.
26. Tigen K, Durmuş E, Sari I. Recanalization of a total occlusion with marked retrograde collateral supply: impact of collateral circulation on fractional flow reserve measurements of donor artery. J Invasive Cardiol. 2014;26(6):E70-5.
27. Bessonov IS, Krinochkin DV, Kuznetsov VA. Ultrasound contrast-enhanced stress echocardiography with myocardial perfusion for functional assessment of intermediate stenosis in the left anterior descending coronary artery in patient with premature ventricular complexe. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2019;34(1):137-44. (In Russ.) Бессонов И.С., Криночкин Д.В., Кузнецов В.А. и др. Контрастная стресс-эхокардиография с оценкой миокардиальной перфузии как решающий неинвазивный метод диагностики ишемической болезни сердца у пациента с частой желудочковой экстрасистолией и пограничным стенозом передней межжелудочковой артерии. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2019;34(1):137-44. doi:10.29001/2073-8552-2019-34-1-137-144.
28. Tarkova AR, Grazhdankin IO, Malozemov KS, et al. The place of echocardiography with physical activity in the diagnosis of stable coronary heart disease: State of the Art. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery. 2020;24(3):23-31. (In Russ.) Таркова А.Р., Гражданкин И.О., Малоземов К.С. и др. Место эхокардиографии с физической нагрузкой в диагностике стабильной ишемической болезни сердца: современное состояние вопроса. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2020;24(3):23-31. doi:10.21688/1681-3472-2020-3-23-31.
29. Picano E, Molinaro S, Pasanisi E. The diagnostic accuracy of pharmacological stress echocardiography for the assessment of coronary artery disease: a meta-analysis. Cardiovasc Ultrasound. 2008;6:30. doi:10.1186/1476-7120-6-30.
30. Vdovenko DV, Libov IA, Libis RA. Assessment of Function of the Left Heart Myocardium by Tissue Doppler Imaging and Speckle Tracking Echocardiography in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. Kardiologiia. 2019;59(2):17-23. (In Russ.) Вдовенко Д.В., Либов И.А., Либис Р.А. Тканевая допплерография и speckle-tracking эхокардиография в оценке функционального состояния миокарда левых отделов сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса. Кардиология. 2019;59(2):17-23. doi:10.18087/cardio.2019.2.10227.
31. Sotomi Y, Okamura A, Iwakura K, et al. Impact of revascularization of coronary chronic total occlusion on left ventricular function and electrical stability: analysis by speckle tracking echocardiography and signal-averaged electrocardiogram. Int J Cardiovasc Imaging. 2017;33(6):815-23. doi:10.1007/s10554-017-1064-8.
32. Bansal M, Jeffriess L, Leano R, et al. Assessment of myocardial viability at dobutamine echocardiography by deformation analysis using tissue velocity and speckle-tracking. JACC Cardiovasc Imaging. 2010;3(2):121-31. doi:10.1016/j.jcmg.2009.09.025.
33. Kaul S. Assessment of Myocardial Collateral Blood Flow with Contrast Echocardiography. Korean Circ J. 2015;45(5):351-6. doi:10.4070/kcj.2015.45.5.351.
34. Sabia PJ, Powers ER, Ragosta M, et al. An association between collateral blood flow and myocardial viability in patients with recent myocardial infarction. N Engl J Med. 1992;327(26):1825-31. doi:10.1056/NEJM199212243272601.
35. Sabia PJ, Powers ER, Jayaweera AR, et al. Functional significance of collateral blood flow in patients with recent acute myocardial infarction. A study using myocardial contrast echocardiography. Circulation. 1992;85(6):2080-9. doi:10.1161/01.cir.85.6.2080.
36. Vernon SM, Camarano G, Kaul S, et al. Myocardial contrast echocardiography demonstrates that collateral flow can preserve myocardial function beyond a chronically occluded coronary artery. Am J Cardiol. 1996;78(8):958-60. doi:10.1016/s0002-9149(96)00478-x.
37. Alekhin MN. Stress-echocardiography. M., 2000. p.152. (In Russ.) Алёхин М.Н. Стресс-эхокардиография. М., 2000.-152с.
38. Vogel R, Zbinden R, Indermühle A, et al. Collateral-flow measurements in humans by myocardial contrast echocardiography: validation of coronary pressure-derived collateral-flow assessment. Eur Heart J. 2006;27(2):157-65. doi:10.1093/eurheartj/ehi585.
39. Choi JH, Min JK, Labounty TM, et al. Intracoronary transluminal attenuation gradient in coronary CT angiography for determining coronary artery stenosis. JACC Cardiovasc Imaging. 2011;4(11):1149-57. doi:10.1016/j.jcmg.2011.09.006.
40. Yoon YE, Choi JH, Kim JH, et al. Noninvasive diagnosis of ischemia-causing coronary stenosis using CT angiography: diagnostic value of transluminal attenuation gradient and fractional flow reserve computed from coronary CT angiography compared to invasively measured fractional flow reserve. JACC Cardiovasc Imaging. 2012;5(11):1088-96. doi:10.1016/j.jcmg.2012.09.002.
41. Choi JH, Koo BK, Yoon YE, et al. Diagnostic performance of intracoronary gradient-based methods by coronary computed tomography angiography for the evaluation of physiologically significant coronary artery stenoses: a validation study with fractional

flow reserve. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2012;13(12):1001-7. doi:10.1093/ehjci/jes130.
42. Choi JH, Kim EK, Kim SM, et al. Noninvasive evaluation of coronary collateral arterial flow by coronary computed tomographic angiography. Circ Cardiovasc Imaging. 2014;7(3):482-90. doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.001637.
43. Ternovoy SK, Sinitsyn VE, The development of computed tomography and the progress of radiation diagnostics. Radiology-practice. 2005;4:23-9. (In Russ.) Терновой С.К., Синицын В.Е. Развитие компьютерной томографии и прогресс лучевой диагностики. Радиология-практика. 2005;4:23-9.
44. Mochizuki J, Nakaura T, Yoshida N, et al. Spectral Imaging With Dual-layer Spectral Detector Computed Tomography for Acute Coronary Syndrome. PREPRINT (Version 1) available at Research Square. 2021. doi:10.21203/rs.3.rs-544935/v1.
45. Pennell DJ, Bogren HG, Keegan J, et al. Assessment of coronary artery stenosis by magnetic resonance imaging. Heart. 1996;75(2):127-33. doi:10.1136/hrt.75.2.127.
46. Moody WE, Taylor RJ, Edwards NC, et al. Comparison of magnetic resonance feature tracking for systolic and diastolic strain rate calculation with spatial modulation of magnetization imaging analysis. J. Magn. Reson. Imaging. 2015;41:1000-12. doi:10.1002/jmri.24623.
47. Dariy OY, Aleksandrova SA, Bereznitskiy VS, et al. Correlation between left ventricular contractility and myocardial Tl-relaxation time during mapping in patients with hypertrophic cardiomyopathy by magnetic resonance imaging. Vestnik Rentgenologii i Radiologii (Russian Journal of Radiology). 2018;99(2):71-8. (In Russ.) Дарий О.Ю., Александрова С.А., Березницкий В.С. и др. Взаимосвязь контрактильной функции левого желудочка и времени релаксации миокарда т1 при проведении картирования у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией с помощью магнитно-резонансной томографии. Вестник рентгенологии и радиологии. 2018;99(2):71-8. doi:10.20862/0042-4676-2018-99-2-71-78.
48. Schumacher SP, Everaars H, Stuijfzand WJ, et al. Coronary collaterals and myocardial viability in patients with chronic total occlusions. Eurointervention. 2020;16:453-61. doi:10.4244/EIJ-D-19-01006.
49. Dong W, Li J, Mi H, et al. Relationship between collateral circulation and myocardial viability of 18F-FDG PET/CT subtended by chronic total occluded coronary arteries. Ann Nucl Med. 2018;32(3):197-205. doi:10.1007/s12149-018-1234-3.
50. Yang X, Tian J, Zhang L, et al. Myocardial Viability, Functional Status, and Collaterals of Patients With Chronically Occluded Coronary Arteries. Front Cardiovasc Med. 2021;8:754826. doi:10.3389/fcvm.2021.754826. Erratum in: Front Cardiovasc Med. 2022;9:877972.
51. Wright S, Lichtenstein M, Grigg L, et al. Myocardial perfusion imaging (MPI) is superior to the demonstration of distal collaterals in predicting cardiac events in chronic total occlusion (CTO). J Nucl Cardiol. 2013;20:563-8. doi:10.1007/s12350-013-9678-2.
52. Yoon YH, Han S, Kwon O, et al. Ischemic Burden Assessment Using Single Photon Emission Computed Tomography in Single Vessel Chronic Total Occlusion of Coronary Artery. Korean Circ J. 2022;52(2):150-61. doi:10.4070/kcj.2021.0240.
53. Aboul-Enein F, Kar S, Hayes SW, et al. Influence of angiographic collateral circulation on myocardial perfusion in patients with chronic total occlusion of a single coronary artery and no prior myocardial infarction. J Nucl Med. 2004;45(6):950-5.

Российское
кардиологическое
общество

РЕГИОНАЛЬНЫЕ КОНГРЕССЫ РКО



7–8 ОКТЯБРЯ 2022 ГОДА | ЕКАТЕРИНБУРГ

ФОРТЕЛИЗИН®

Опережая время, сохраняем жизнь

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА И ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

- МИНИМАЛЬНЫЙ РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ
- ЭФФЕКТИВНЫЙ ТРОМБОЛИЗИС

Супраген®

119270, г. Москва, наб. Лужнецкая, д. 6, стр. 1, оф. 301. т/ф.: +7 (495) 287-9807,
www.fortelyzin.ru, info@supergene.ru

Регистрационный № ЛП001941 от 18.12.2012 г. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.
При любых сомнениях следует обратиться к инструкции по применению лекарственного препарата ФОРТЕЛИЗИН®
Данная информация не является рекламой и не может быть передана третьим лицам и пациентам. Для лиц старше 18 лет.