

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)
ISSN 2782-2257 (online)

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОБРАЗОВАНИЕ

Russian Journal of Cardiology. EDUCATION

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Частота и прогностическое значение острого повреждения почек при тромбоэмболии лёгочной артерии по данным регистра СИРЕНА

Модифицированная операция Росса (литературный обзор)

Мальнутриция как фактор, усугубляющий течение хронической сердечной недостаточности в пожилом и старческом возрасте

Роль эпикардиальной жировой ткани в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

Экспериментальные модели тромбоэмболии легочной артерии

Взаимосвязь приема ривароксабана и апиксабана с большими ишемическими или геморрагическими событиями у пациентов с фибрилляцией предсердий. Ретроспективное когортное исследование реальной клинической практики

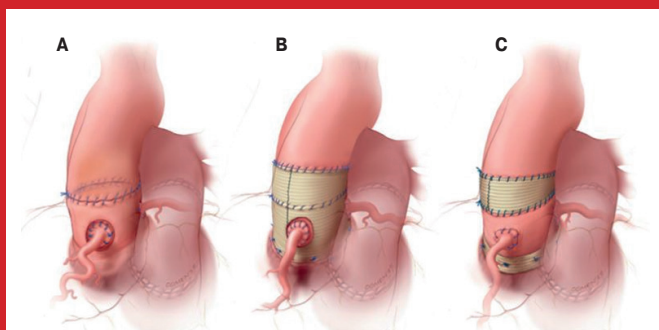


Рис. 2. Технические модификации процедуры Росса, направленные на уменьшение поздней дилатации и недостаточности аутооттрансплантата (адаптировано из [21]).

Примечание: **А)** внутриаортальная имплантация, **В)** имплантация внутри протеза из дакрона, **С)** экстраанатомическая аннулопластика и укрепление СТС.

Сокращение: СТС — синотубулярное соединение. См. на стр. 18.



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

**Научно-практический рецензируемый
медицинский журнал**

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Регистрационный № 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 (2019) 2,710
импакт-фактор (2019) 1,668

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

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

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

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

Информация о подписке:
www.rosccardio.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

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ОБРАЗОВАНИЕ

т. 27 (S1) 2022, (1-2022)
издается с 1996 г.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ И СОВЕТА
Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Дупляков Д. В. (Самара) д.м.н., профессор

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Виллевальде С. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор

Павлова Т. В. (Самара) д.м.н., доцент

Загидуллин Н. Ш. (Уфа) д.м.н., профессор

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

Керчева М. А. (Томск) к.м.н.

Муллова И. С. (Самара) к.м.н.

Намитоков А. М. (Краснодар) к.м.н.

Таран И. Н. (Кемерово) к.м.н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Аверков О. В. (Москва) д.м.н., профессор

Гиляревский С. Р. (Москва) д.м.н., профессор

Губарева И. В. (Самара) д.м.н., доцент

Жиров И. В. (Москва) д.м.н., профессор

Иртюга О. Б. (Санкт-Петербург) к.м.н., доцент

Киселев А. Р. (Саратов) д.м.н., доцент

Коростовцева Л. С. (Санкт-Петербург) к.м.н.

Моисеева О. М. (Санкт-Петербург) д.м.н.

Мензоров М. В. (Ульяновск) д.м.н., доцент

Стародубцева И. А. (Воронеж) д.м.н., доцент

Стрюк Р. И. (Москва) д.м.н., профессор

Чулков В. С. (Челябинск) д.м.н., доцент

Хаишева Л. А. (Ростов-на-Дону) д.м.н., доцент

Явелов И. С. (Москва) д.м.н.

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

Мацкеплишвили С. Т. (Москва) д.м.н., профессор,
член-корр. РАН

Адрес Редакции:

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

Издательство:

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Белан И. А. (Краснодар)

Вавилова Т. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор

Гарькина С. В. (Санкт-Петербург) к.м.н.

Затейщиков Д. А. (Москва) д.м.н., профессор

Керчева М. А. (Томск) к.м.н.

Котовская Ю. В. (Москва) д.м.н., профессор

Лебедев Д. И. (Томск) к.м.н.

Мацкеплишвили С. Т. (Москва) д.м.н., профессор,
член-корр. РАН

Рыжкова Д. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор

Сергиенко И. В. (Москва) д.м.н., профессор

Соловьева А. Е. (Санкт-Петербург) к.м.н., доцент

Таран И. Н. (Кемерово) к.м.н.

Шварц Ю. Г. (Саратов) д.м.н., профессор

Энгиноев С. Т. (Астрахань)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Riccardo Asteggiano (Италия) MD, PhD, FESC

Dan Atar (Норвегия) MD, PhD

Paulus Kirchhof (Великобритания) MD, PhD

Piotr Platonov (Швеция) MD, PhD

Elena Surkova (Великобритания) MBBS MD PhD

Panos Vardas (Греция) MD, PhD

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.*

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 (2019) 2,710
Impact-factor (2019) 1,668**

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

Instructions for authors:
[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription:
www.rosccardio.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, Protopopovskiy per., 6.
www.onebook.ru

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY EDUCATION

v. 27 (S1) 2022, (1-2022)

founded in 1996

CHAIRMAN OF ADVISORY BOARD

Evgeny V. Shlyakhto (St. Petersburg) Professor, Academician RAS

EDITOR-IN-CHIEF

Dmitry V. Duplyakov (Samara) Professor

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Svetlana V. Villeva (St. Petersburg) Professor

Tatiana V. Pavlova (Samara) MScD

Naufal Zagidullin (Ufa) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

Maria A. Kercheva (Tomsk) PhD

Irina S. Mullova (Samara) PhD

Alim M. Namitkov (Krasnodar) PhD

Irina N. Taran (Kemerovo) PhD

ASSOCIATE EDITORS

Oleg V. Averkov (Moscow) Professor

Sergey R. Gilyarevsky (Moscow) Professor

Irina V. Gubareva (Samara) MScD

Igor V. Zhiron (Moscow) Professor

Olga B. Irtyuga (St. Petersburg) PhD

Anton R. Kiselev (Saratov) MScD

Lyudmila S. Korostovtseva (St. Petersburg) PhD

Olga M. Moiseeva (St. Petersburg) MScD

Maksim V. Menzorov (Ulyanovsk) MScD

Irina A. Starodubtseva (Voronezh) MScD

Raisa I. Stryuk (Moscow) Professor

Vasilii S. Chulkov (Chelyabinsk) MScD

Larisa A. Khaisheva (Rostov-na-Donu) MScD

Igor S. Yavelov (Moscow) MScD

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

Simon Matskeshvili (Moscow) Professor, Corresponding member
of RAS

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

Inna A. Belan (Krasnodar)

Tatiana V. Vavilova (St. Petersburg) Professor

Svetlana V. Garkina (St. Petersburg) PhD

Dmitry A. Zateyshchikov (Moscow) Professor

Maria A. Kercheva (Tomsk) PhD

Yulia V. Kotovskaya (Moscow) Professor

Denis I. Lebedev (Tomsk) PhD

Simon Matskeplishvili (Moscow) Professor,
Corresponding member of RAS

Daria V. Ryzhkova (St. Petersburg) Professor RAS

Igor V. Sergienko (Moscow) Professor

Anzhela E. Soloveva (St. Petersburg) PhD

Irina N. Taran (Kemerovo) PhD

Yury G. Shvarts (Saratov) Professor

Soslan T. Enginoyev (Astrahan)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Riccardo Asteggiano (Italy) MD, PhD, FESC

Dan Atar (Norway) MD, PhD

Paulus Kirchhof (United Kingdom) MD, PhD

Pyotr Platonov (Sweden) MD, PhD

Elena Surkova (United Kingdom) MBBS MD PhD

Panos Vardas (Greece) MD, PhD

EDITORIAL OFFICE

Managing Editor *Yulia V. Rodionova*

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

Обращение к читателям

6 Address to the readers

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Мензоров М. В., Филимонова В. В., Эрлих А. Д.,
Барбараш О. Л., Бернс С. А., Шмидт Е. А., Дупляков Д. В.
Частота и прогностическое значение острого
повреждение почек при тромбоземболии лёгочной артерии
по данным регистра СИРЕНА

7 Menzorov M. V., Filimonova V. V., Erlikh A. D.,
Barbarash O. L., Berns S. A., Shmidt E. A., Duplyakov D. V.
Incidence and prognostic value of acute kidney injury
in pulmonary embolism: data from the SIRENA registry

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

Энгиноев С. Т., Магомедов Г. М., Рашидова Т. К.,
Кондратьев Д. А., Абдрахманов Э. Н., Чернов И. И.,
Тарасов Д. Г.
Модифицированная операция Росса (литературный
обзор)

17 Enginoev S. T., Magomedov G. M., Rashidova T. K.,
Kondratiev D. A., Abdrakhmanov E. N., Chernov I. I.,
Tarasov D. G.
Modified Ross operation (literature review)

Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Крылов К. Ю.,
Ерусланова К. А., Федин М. А.
Мальнутриция как фактор, усугубляющий течение
хронической сердечной недостаточности в пожилом
и старческом возрасте

25 Tkacheva O. N., Kotovskaya Yu. V., Krylov K. Yu.,
Eruslanova K. A., Fedin M. A.
Malnutrition as a factor aggravating the heart failure course
in the elderly and senile age

Мустафина И. А., Ионин В. А., Долганов А. А.,
Ишметов В. Ш., Пушкарева А. Э., Ягудин Т. А.,
Данилко К. В., Загидуллин Н. Ш.
Роль эпикардиальной жировой ткани в развитии
сердечно-сосудистых заболеваний

33 Mustafina I. A., Ionin V. A., Dolganov A. A.,
Ishmetov V. Sh., Pushkareva A. E., Yagudin T. A.,
Danilko K. V., Zagidullin N. Sh.
Role of epicardial adipose tissue in the development
of cardiovascular diseases

Муллова И. С., Чаулин А. М., Свечков Н. А., Павлова Т. В.,
Лимарева Л. В., Дупляков Д. В.
Экспериментальные модели тромбоземболии легочной
артерии

40 Mullova I. S., Chaulin A. M., Svechkov N. A., Pavlova T. V.,
Limareva L. V., Duplyakov D. V.
Experimental models of pulmonary embolism

ПРЕСС_РЕЛИЗ

PRESS RELEASE

Взаимосвязь приема ривароксана и апиксана
с большими ишемическими или геморрагическими
событиями у пациентов с фибрилляцией предсердий.
Ретроспективное когортное исследование реальной
клинической практики

49 Association of rivaroxaban and apixaban therapy with major
ischemic or bleeding events in patients with atrial fibrillation.
Retrospective cohort real-world evidence study

Уважаемые коллеги!

С большим удовольствием представляю вашему вниманию очередной номер Российского кардиологического журнала. Образование.

Традиционно, в выпуске опубликованы результаты актуальных исследований по различным направлениям кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, представлены современные взгляды на диагностику и лечение социально значимых заболеваний системы кровообращения.

Ткачева О. Н. и соавт. продемонстрировали важную роль мальнутриции как фактора, усугубляющего течение хронической сердечной недостаточности в пожилом и старческом возрасте, в статье приведены шкалы скрининга и диагностики мальнутриции для использования в клинической практике.

Литературный обзор Энгиноева С. Т. и соавт. посвящен подробному описанию современных возможностей улучшения результатов лечения заболеваний аортального клапана посредством выполнения модифицированной операции Росса. В нем авторы представляют подходы к профилактике дилатации легочного аутографта после вмешательства.

В статье Мензорова М. В. и соавт. приводятся результаты российского регистра “СИРЕНА 1”, в котором, на основании изучения частоты и прогностического значения острого повреждения почек при тромбоэмболии легочной артерии, разработаны критерии реклассификации пациентов с таким осложнением в более высокую категорию риска смерти, что транслируется и в значительное увеличение госпитальной летальности.

Тромбоэмболии легочной артерии посвящено и пилотное экспериментальное исследование Муллова И. С. и соавт. Авторами представлены различные экспериментальные модели для изучения патогенеза



и новых возможностей лечения данного заболевания.

Роль эпикардальной жировой ткани в развитии сердечно-сосудистых заболеваний обсуждается в работе Мустафиной И. А. и соавт., в которой авторы подчеркивают тесную взаимосвязь между ее дисрегуляцией и активацией синтеза провоспалительных цитокинов, нарушением жирового и углеводного обмена, жировой дистрофией миокарда и развитием хронической сердечной недостаточности.

Также в этом номере журнала публикуется пресс-релиз ретроспективного когортного исследования реальной клинической практики, посвященный взаимосвязи приема ривароксана и апиксана с большими ишемическими или геморрагическими событиями у пациентов с фибрилляцией предсердий.

От имени редакции выражаю благодарность авторам за актуальные и интересные исследования, а читателям — за интерес к Российскому кардиологическому журналу. Образование. Хотел бы пожелать всем крепкого здоровья, дальнейших успехов и продолжения “приверженности” к журналу.

С уважением,

Мацкеплишвили С. Т., д.м.н., профессор, член-корр. РАН



Частота и прогностическое значение острого повреждения почек при тромбоэмболии лёгочной артерии по данным регистра СИРЕНА

Мензоров М.В.¹, Филимонова В.В.¹, Эрлих А.Д.^{2,3}, Барбараш О.Л.⁴, Бернс С.А.⁴, Шмидт Е.А.⁴, Дупляков Д.В.^{5,6}

Цель. Оценка частоты, выраженности острого повреждения почек (ОПП), его возможностей в реклассификации риска ранней смерти и связи с госпитальной летальностью у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) в российской популяции.

Материал и методы. С апреля 2018г по апрель 2019г в Российский многоцентровой регистр СИРЕНА последовательно включались пациенты при наличии признаков, позволяющих диагностировать ТЭЛА, а также умершие, у которых заболевание было выявлено на патологоанатомическом исследовании. ОПП диагностировалось согласно действующим клиническим рекомендациям KDIGO (2012г). За исходный принимали креатинин, рассчитанный по формуле MDRD и соответствующий скорости клубочковой фильтрации 75 мл/мин/1,73 м² (базальный), с последующей оценкой относительно значения параметра при поступлении. Стратификация риска ранней смерти осуществлялась в соответствии с действующими клиническими Рекомендациями ESC (2019г).

Результаты. Обследовано 604 пациента с ТЭЛА (мужчин — 293 (49%), женщин — 311 (51%); средний возраст — 64±15 лет). ОПП диагностировано у 223 (37%) из них. Первая стадия ОПП выявлена у 146 (65%), 2 — у 55 (25%), 3 — у 22 (10%) пациентов. Хроническая болезнь почек в анамнезе зафиксирована у 61 (10%) обследуемого. У 71 (12%) пациента выявлен высокий риск смерти, у 364 (61%) — промежуточный, у 164 (27%) — низкий. Частота ОПП росла по мере увеличения тяжести ТЭЛА: при низком риске смерти — 26%, промежуточном — 38%, высоком — 59% ($p<0,0001$). В стационаре умерло 107 (18%) больных. ОПП вело к увеличению летальности внутри групп риска: при низком риске это влияние носило характер тенденции (6 (5%) vs 6 (14%); $p=0,052$), а при промежуточном и высоком — было достоверным (30 (13%) vs 41 (30%); $p<0,001$ и 4 (14%) vs 19 (45%); $p=0,006$, соответственно). Многофакторный регрессионный анализ Кокса продемонстрировал, что ОПП является предиктором смерти в стационаре (отношение шансов (ОШ) 3,66 (95% доверительный интервал (ДИ): 2,37–5,66; $p<0,0001$), независимо от наличия повышенного уровня тропонина (ОШ 1,31; 95% ДИ: 0,80–2,14; $p=0,28$) и дисфункции правого желудочка (ОШ 1,23; 95% ДИ: 0,74–2,04; $p=0,42$).

Заключение. 37% пациентов с ТЭЛА российской популяции имеют ОПП, диагностированное по базальному креатинину. У 2/3 обследованных наблюдается 1 стадия ОПП. Частота ОПП растёт по мере увеличения тяжести ТЭЛА. Наличие ОПП реклассифицирует пациентов в более высокую категорию риска смерти и связано со значительным увеличением госпитальной летальности.

Ключевые слова: острое повреждение почек, тромбоэмболия легочной артерии, регистр СИРЕНА, госпитальная летальность, стратификация риска смерти.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Ульяновский государственный университет Минобрнауки России, Ульяновск; ²ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва; ³БУЗ Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы, Москва; ⁴ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ⁵ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; ⁶БУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова, Самара, Россия.

Мензоров М.В.* — д.м.н., профессор кафедры терапии и профессиональных болезней ФГБОУ, ORCID: 0000-0002-6000-4850, Филимонова В.В. — аспирант кафедры терапии и профессиональных болезней, ORCID: 0000-0003-1293-4014, Эрлих А.Д. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета, зав. отделением кардиореанимации, ORCID: 0000-0003-0607-2673, Барбараш О.Л. — профессор, д.м.н., член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610, Бернс С.А. — д.м.н., профессор, в.н.с. лаборатории патологии кровообращения, ORCID: 0000-0003-1002-1895, Шмидт Е.А. — д.м.н., доцент, с.н.с. лаборатории патологии кровообращения, ORCID: 0000-0003-3215-2140, Дупляков Д.В. — д.м.н., профессор, зам. главного врача по медицинской части, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-6453-2976.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

menzorov.m.v@yandex.ru

Участники регистра: Биробиджан. Жукова Н.; Казань. Маянская С., Гильманов А., Ахундов Р., Сафина Э., Руднева Т., Салахутдинова Л., Ризатдинова Ф.; Кемерово. Барбараш О., Херасков В., Шмидт Е., Клименкова А., Неешпапа А.; Москва. Мерай И., Бабаева Л., Тетерина М., Романенко К., Арютина О., Бернс С., Эрлих А., Игнатенко О., Каллагов Д., Кузуб А., Клименко А., Стрельникова Ю., Веселов Г., Пичугина Т., Куренков Д., Кулаков В., Пиксина Г., Андреев Д., Батурина О., Чашкина М.; Нижний Новгород. Ботова С., Починка И., Юркова К., Королёва Л., Ковалёва Г., Злобина Д.; Пермь. Лапин О., Сыромятникова Л., Духанина Е., Панькова Е., Шкуратова И., Жуйкова Т., Качина И., Алиева Э.; Самара. Дупляков Д., Антиманова М., Муллава И., Черепанова Н., Лёксина А.; Санкт-Петербург. Черкашин М., Рыков И., Наперов Е.; Сочи. Зыков М., Бедикян А., Кругберг Л., Селиванова Н., Мартиросян Е.; Рязань. Никулина Н., Тереховская Ю.; Тверь. Алексеев Д., Разыграев Р., Голубева М., Полевова И.; Томск. Рябов В., Васильцева О., Сыркина А., Лебедева М.; Улан-Удэ. Донирова О., Дониров Б., Булутго Н.; Ульяновск. Мензоров М., Филимонова В.

ДИ — доверительный интервал, КИ-ОПП — контраст-индуцированное острое повреждение почек, ЛЭ — легочная эмболия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОПП — острое повреждение почек, ОШ — отношение шансов, ПД — почечная дисфункция, РКС — рентгеноконтрастные средства, СКР — креатинин сыворотки крови, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХБП — хроническая болезнь почек, PESI — индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии, sPESI — упрощенный индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии.

Рукопись получена 26.01.2022

Рецензия получена 08.02.2022

Принята к публикации 18.02.2022



Для цитирования: Мензоров М.В., Филимонова В.В., Эрлих А.Д., Барбараш О.Л., Бернс С.А., Шмидт Е.А., Дупляков Д.В. Частота и прогностическое значение острого повреждения почек при тромбоэмболии лёгочной артерии по данным регистра СИРЕНА. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(S1):4864. doi:10.15829/1560-4071-2022-4864

Incidence and prognostic value of acute kidney injury in pulmonary embolism: data from the SIRENA registry

Menzorov M. V.¹, Filimonova V. V.¹, Erlikh A. D.^{2,3}, Barbarash O. L.⁴, Berns S. A.⁴, Shmidt E. A.⁴, Duplyakov D. V.^{5,6}

Aim. To evaluate the incidence and severity of acute kidney injury (AKI), as well as its ability to reclassify the risk of premature mortality and association with in-hospital mortality in patients with pulmonary embolism (PE) in the Russian population.

Material and methods. From April 2018 to April 2019, the SIRENA Russian Multicenter Registry included patients with PE, as well as the deceased, in whom the PE was detected by autopsy. AKI was diagnosed according to current KDIGO guidelines (2012). Creatinine calculated according to the MDRD equation and corresponding to a glomerular filtration rate of 75 ml/min/1.73 m² (baseline) was taken as the initial one, with subsequent assessment relative to the parameter value upon admission. The risk stratification of early death was carried out in accordance with the current ESC clinical guidelines (2019).

Results. A total of 604 patients with PE were examined (men — 293 (49%), women — 311 (51%), mean age — 64±15 years). AKI was diagnosed in 223 (37%) of them. Stage 1 AKI was detected in 146 (65%), 2 — in 55 (25%), 3 — in 22 (10%) patients. Prior chronic kidney disease was recorded in 61 (10%) patients. Seventy-one (12%) patients had a high risk of death, 364 (61%) — intermediate risk, and 164 (27%) — low risk. The AKI incidence increased as the severity of PE increased: at low risk of death — 26%, intermediate — 38%, high — 59% (p<0,0001). In total, 107 (18%) patients died in the hospital. AKI led to an increase in mortality within following risk groups: at low risk, this effect was a trend (6 (5%) vs 6 (14%); p=0,052); at intermediate and high risk, significant differences were obtained (30 (13%) vs 41 (30%), p<0,001; 4 (14%) vs 19 (45%), p=0,006, respectively). Multivariate Cox regression demonstrated that AKI is a predictor of in-hospital death (odds ratio (OR), 3,66 (95% confidence interval (CI): 2,37-5,66; p<0,0001), regardless of increased troponin levels (OR, 1,31 (95% CI: 0,80-2,14; p=0,28) and right ventricular dysfunction (OR, 1,23 (95% CI: 0,74-2,04; p=0,42).

Conclusion. Thirty-seven percent of Russian patients with PE have AKI diagnosed by baseline creatinine. In 2/3 of the examined patients, stage 1 AKI is observed. The AKI incidence increases as the severity of PE increases. The presence of AKI reclassifies patients into a higher risk category for death and is associated with a significant increase in in-hospital mortality.

Keywords: acute kidney injury, pulmonary embolism, SIRENA registry, in-hospital mortality, mortality risk stratification.

Relationships and Activities: none.

¹Ulyanovsk State University, Ulyanovsk; ²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ³Bauman City Clinical Hospital № 29, Moscow; ⁴Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ⁵Samara State Medical University, Samara; ⁶V. P. Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia.

Menzorov M. V.* ORCID: 0000-0002-6000-4850, Filimonova V. V. ORCID: 0000-0003-1293-4014, Erlikh A. D. ORCID: 0000-0003-0607-2673, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610, Berns S. A. ORCID: 0000-0003-1002-1895, Shmidt E. A. ORCID: 0000-0003-3215-2140, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976.

*Corresponding author: menzorov.m.v@yandex.ru

Registry participants: Birobidzhan. Zhukova N.; **Kazan.** Mayanskaya S., Gilmanov A., Akhundov R., Safina E., Rudneva T., Salakhutdinova L., Rizatdinova F.; **Kemerovo.** Barbarash O., Kheraskov V., Schmidt E., Klimenkova A., Neeshpapa A.; **Moscow.** Meray I., Babaeva L., Teterina M., Romanenko K., Arynina O., Burns S., Erlich A., Ignatenko O., Kallagov D., Kuzub A., Klimenko A., Strelnikova Yu., Veselov G., Pichugina T., Kurenkov D., Kulakov V., Piksina G., Andreev D., Baturina O., Chashkina M.; **Nizhny Novgorod.** Botova S., Pochinka I., Yurkova K., Koroleva L., Kovaleva G., Zlobina D.; **Perm.** Lapin O., Syromyatnikova L., Dukhanina E., Pankova E., Shkuratova I., Zhuikova T., Kachina I., Alieva E.; **Samara.** Duplyakov D., Antimonova M., Mullova I., Cherepanova N., Lyoksina A.; **St. Petersburg.** Cherkashin M., Rykov I., Napierov E.; **Sochi.** Zykov M., Bedikyan A., Kruberg L., Selivanova N., Martirosyan E.; **Ryazan.** Nikulina N., Terekhovskaya Yu.; **Tver.** Alekseev D., Razygraev R., Golubeva M., Polevova I.; **Tomsk.** Ryabov V., Vasiltsheva O., Syrkina A., Lebedeva M.; **Ulan-Ude.** Donirova O., Donirov B., Bulutova N.; **Ulyanovsk.** Menzorov M., Filimonova V.

Received: 26.01.2022 **Revision Received:** 08.02.2022 **Accepted:** 18.02.2022

For citation: Menzorov M. V., Filimonova V. V., Erlikh A. D., Barbarash O. L., Berns S. A., Shmidt E. A., Duplyakov D. V. Incidence and prognostic value of acute kidney injury in pulmonary embolism: data from the SIRENA registry. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(1S):4864. doi:10.15829/1560-4071-2022-4864

Введение в практику эффективных диагностических и лечебных подходов, изложенных в современных клинических рекомендациях, позволило улучшить исходы тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [1-3], между тем смертность при этом состоянии остается одной из самых высоких [4].

Острое повреждение почек (ОПП) нередко осложняет течение ургентных кардиоваскулярных заболеваний, оказывая неблагоприятное влияние на прогноз за счет повышения риска развития ишемических, тромботических осложнений, кровотечений, возникновения и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП), увеличения летальности и смертности [5-13]. ОПП хорошо изучено при остром коронарном синдроме, декомпенсированной хронической сердечной недостаточности (СН), остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК) и диагностируется у каждого второго пациента кардиологических блоков интенсивной терапии [13-15].

Частота, тяжесть ОПП, его влияние на исходы при ТЭЛА изучены недостаточно, опубликованные данные представлены небольшим числом работ, где для диагностики редко используются современные критерии, изложенные в рекомендациях KDIGO (2012г) [16]. Основная часть исследований посвящена изучению частоты и прогностического влияния почечной дисфункции (ПД), которая определяется как скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² [16-19].

У пациентов с ТЭЛА нередко наблюдается повышение центрального венозного давления, макро- и/или микроциркуляторная гипоперфузия почек, что позволяет ожидать высокую частоту ОПП [20-22]. Легочная эмболия (ЛЭ) является основанием к назначению антикоагулянтов, использование и дозирование которых зависит от состояния почечной функции, в этой связи диагностика ОПП имеет важное значение, но не всегда осуществляется на практике [23].

Многоцентровые регистрационные эпидемиологические программы позволяют объективно оценить распространенность заболеваний и их осложнений. На сегодняшний день данные по оценке ОПП при ТЭЛА представлены только в отношении популяции западной Европы в регистре RIETE [16]. Получение результатов многоцентрового проспективного исследования СИРЕНА дает возможность для такого анализа у российских пациентов.

Цель настоящей работы — оценка частоты, выраженности ОПП, его возможностей в реклассификации риска ранней смерти и связи с госпитальной летальностью у пациентов с ТЭЛА в российской популяции.

Материал и методы

Исследование является ретроспективным и базируется на материале, полученном в ходе Российского многоцентрового наблюдательного проспективного регистра СИРЕНА, обоснование и методология которого подробно описаны ранее [24]. Набор обследуемых осуществлялся в 20 центрах в российских городах: Биробиджан, Казань, Кемерово, Майкоп, Нижний Новгород, Пермь, Рязань, Самара, Санкт-Петербург, Сочи, Тверь, Томск, Ульяновск, Улан-Удэ. С апреля 2018г по аналогичный период 2019г в регистр последовательно включались госпитализированные взрослые пациенты при наличии признаков, позволяющих диагностировать ТЭЛА, а также умершие, у которых заболевание было выявлено на патологоанатомическом исследовании. Протокол исследования одобрен локальными этическими комитетами, а все больные подписали информированное согласие на участие в нем. У каждого включенного анализировались: анамнез, факторы риска венозных тромбоэмболий, симптомы, результаты методов исследования, терапия до и во время стационарного лечения, развившийся исход госпитализации и ее длительность.

В ряде предшествующих публикаций, касающихся регистрационной программы СИРЕНА, описывались только пациенты с прижизненной диагностикой ТЭЛА [24, 25]. В представленной работе в анализ добавлены обследуемые с посмертным подтверждением диагноза.

В регистрационных картах больных не была предусмотрена фиксация данных о диурезе, а креатинин сыворотки крови (сКр) учитывался только один раз. Отсутствие этого параметра в базе данных являлось критерием исключения из исследования.

Диагностику ОПП осуществляли путем оценки имеющегося сКр относительно его базального значения, рассчитанного по формуле MDRD и соответствующего СКФ 75 мл/мин/1,73 м², что допускается действующими клиническими рекомендациями KDIGO (2012г) [26].

ХБП фиксировалось исследователями в регистрационных картах при наличии в анамнезе по итогу анализа медицинской документации.

У всех обследуемых ретроспективно выполнена оценка риска ранней смерти. В случае персистирующей гипотензии и/или обструктивного шока — регистрировали высокий риск, в остальных случаях проводили расчет индекса тяжести ТЭЛА (PESI) и его упрощенного варианта (sPESI) с целью выявления среднего или низкого риска [27].

Статистический анализ материала выполнен с использованием программных комплексов STATISTICA_6.0 (StatSoft, Inc.) и MedCalc_11.6 (MedCalc Software bvba). Качественные данные представлены в формате абсолютных (n) и относительных (%) значений. Тип распределения количественных признаков определяли с использованием критерия Шапиро-Уилка. Если их распределение соответствовало нормальному, то данные отражали в виде $M \pm SD$ (M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение), если нет, то в виде Me (интерквартильный размах, ИКР) (Me — медиана, ИКР — интерквартильный размах: 25 перцентиль — 75 перцентиль). Сравнение двух групп несвязанных признаков при нормальном распределении осуществляли по критерию t Стьюдента, иначе использовали Mann-Whitney U test. В качестве метода сравнения двух групп по качественному признаку применяли χ^2 Пирсона. Для оценки равенства медиан нескольких выборок использовали непараметрический метод Краскела-Уоллиса. С целью оценки связи между несколькими переменными и летальностью применяли регрессионный анализ Кокса. Для получения численного значения точности диагностического теста использовали ROC-анализ. Во всех случаях нулевая гипотеза отвергалась при $p > 0,05$.

Результаты

Из 660 обследуемых с ТЭЛА, первоначально включенных в регистрационную программу СИРЕНА, 56 (8%) были исключены из-за отсутствия в базе данных значения сКр. Исследуемая когорта составила 604 пациента, в т.ч. мужчин — 293 (49%), женщин — 311 (51%). Средний возраст в анализируемой группе был 64 ± 15 лет. У 555 (92%) обследуемых диагноз ЛЭ был установлен при жизни, у 49 (8%) — посмертно.

ОПП по базальному креатинину диагностировано у 223 (37%) пациентов, при этом первая стадия тяжести обнаружена у 146 (65%), вторая — у 55 (25%), третья — у 22 (10%) больных (рис. 1). ХБП в анамнезе зафиксирована у 61 (10%) обследуемого, при этом СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² выявлена у 320 (53%) пациентов.

Анамнестическая и клиническая характеристика объектов исследования в зависимости от наличия острой дисфункции почек представлена в таблице 1. Обследуемые с ОПП были старше, среди них преоб-

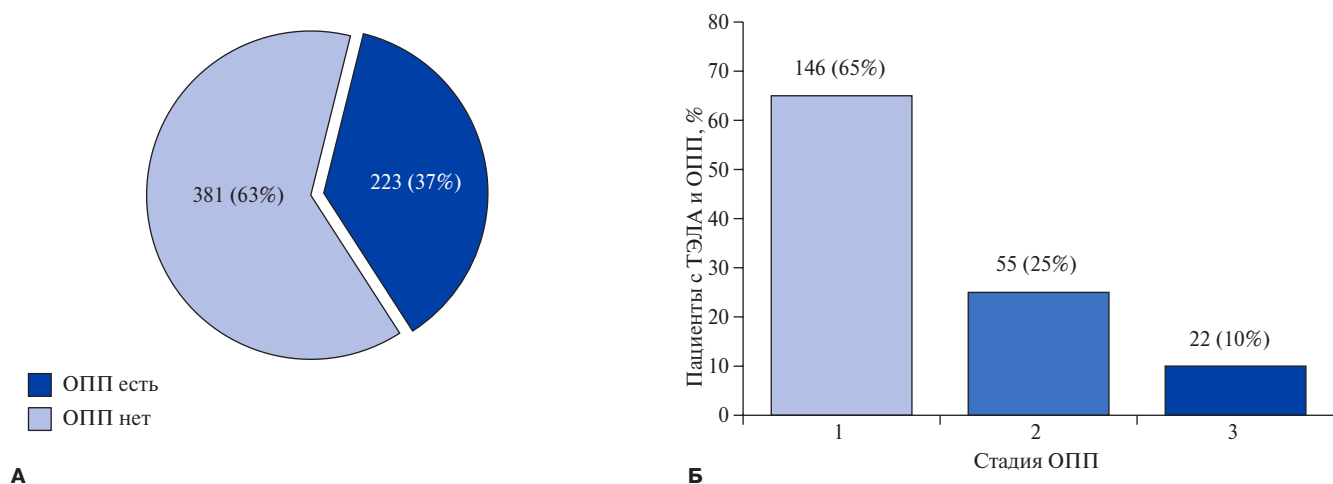


Рис. 1. Частота (**А**) и тяжесть (**Б**) ОПП по базальному креатинину у пациентов с ТЭЛА.

Сокращения: ОПП — острое повреждение почек, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

Таблица 1

**Анамнестическая и клиническая характеристика пациентов с ТЭЛА
в зависимости от наличия ОПП по базальному креатинину**

Характеристики	Всего (n=604)	Группа ОПП (n=223)	Группа без ОПП (n=381)	p-уровень
Возраст, лет M±SD	64±15	70±13	61±15	<0,0001
Пол, мужчины, n (%)	293 (49%)	89 (40%)	204 (53%)	0,001
Койко-день (Me (Q1-Q3))	11 (7-14)	10 (6-14)	11 (7-15)	0,06
ТЭЛА в анамнезе, n (%)	55 (9%)	24 (11%)	31 (8%)	0,28
ТГВ в анамнезе, n (%)	115 (19%)	32 (14%)	83 (22%)	0,025
Инфаркт миокарда за последние 12 мес., n (%)	19 (3%)	10 (4%)	9 (2%)	0,15
Сердечно-сосудистые заболевания в прошлом, n (%)	163 (27%)	73 (33%)	90 (24%)	0,015
Инсульт/транзиторная ишемическая атака в прошлом, n (%)	70 (12%)	39 (17%)	31 (8%)	0,0005
Известная артериальная гипертензия, n (%)	411 (68%)	170 (76%)	241 (63%)	0,0009
Известная хроническая сердечная недостаточность, n (%)	149 (25%)	68 (30%)	81 (21%)	0,011
Известная фибрилляция предсердий, n (%)	140 (23%)	70 (31%)	70 (18%)	0,0002
Известный сахарный диабет, n (%)	190 (32%)	85 (39%)	105 (28%)	0,006
Известная хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	53 (9%)	26 (12%)	27 (7%)	0,055
Известная хроническая болезнь почек, n (%)	61 (10%)	39 (17%)	22 (6%)	<0,0001
Известный порок сердца, n (%)	35 (6%)	13 (6%)	22 (6%)	0,98
Иммобилизация в последние 12 мес., n (%)	92 (15%)	43 (19%)	49 (13%)	0,034
Операция в последние 12 мес., n (%)	85 (14%)	24 (11%)	61 (16%)	0,07
Перелом в последние 12 мес., n (%)	28 (5%)	14 (6%)	14 (4%)	0,14
Известный рак, n (%)	94 (16%)	51 (23%)	43 (11%)	0,0002
Центральный венозный катетер, n (%)	32 (5%)	14 (6%)	18 (5%)	0,41
Приём гормональных препаратов за последние 12 мес., n (%)	19 (3%)	5 (2%)	14 (4%)	0,33
Бессимптомное течение, n (%)	14 (2%)	6 (3%)	8 (2%)	0,66
Одышка, n (%)	531 (89%)	189 (85%)	342 (91%)	0,03
Кровохарканье, n (%)	50 (8%)	9 (4%)	41 (11%)	0,004
Боль в грудной клетке, n (%)	177 (29%)	49 (22%)	128 (34%)	0,003
Синкоп, n (%)	178 (30%)	66 (30%)	112 (30%)	0,99
Кашель, n (%)	97 (16%)	24 (11%)	73 (19%)	0,006
Боль, асимметрия в ногах или другие внешние причины, заставляющие подозревать ТГВ, n (%)	58 (10%)	23 (10%)	35 (9%)	0,68

Сокращения: ОПП — острое повреждение почек, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

ладали женщины, у них чаще имела место иммобилизация в предшествующие 12 мес. и наблюдались сопутствующие заболевания, прежде всего сердечно-

сосудистые: ОНМК в анамнезе, постинфарктный кардиосклероз, артериальная гипертензия, СН, сахарный диабет, фибрилляция предсердий, ХБП, рак (табл. 1).

Таблица 2

Результаты объективного осмотра, данные, полученные в ходе лабораторных и инструментальных методов исследования, оценка риска смерти у пациентов с ТЭЛА в зависимости от наличия ОПП по базальному креатинину

Характеристики	Всего (n=604)	Группа ОПП (n=223)	Группа без ОПП (n=381)	p-уровень
САД, мм рт.ст. (Ме (Q1-Q3))	120 (110-140)	120 (100-140)	126 (110-140)	0,001
ДАД, мм рт.ст. (Ме (Q1-Q3))	80 (70-80)	75 (60-80)	80 (70-90)	0,0005
ЧСС, в мин (Ме (Q1-Q3))	96 (80-110)	94 (80-107)	96 (85-110)	0,02
ЧД, в мин (Ме (Q1-Q3))	20 (18-24)	21 (18-24)	20 (18-24)	0,02
Сатурация, % (Ме (Q1-Q3))	94 (90-96)	92 (89-95)	94 (90-96)	0,0007
Цианоз, n (%)	183 (30%)	74 (33%)	109 (29%)	0,24
Увеличение шейных вен, n (%)	37 (6%)	24 (11%)	13 (3%)	0,0003
Влажные хрипы, n (%)	111 (18%)	49 (22%)	62 (16%)	0,053
Отеки нижних конечностей, n (%)	226 (37%)	93 (42%)	113 (35%)	0,096
Гематокрит, % (Ме (Q1-Q3))	40,03 (36,0-44,8)	38,85 (33,4-43,55)	41,2 (36,7-45,5)	0,0004
Лейкоциты, 10 ⁹ /л (Ме (Q1-Q3))	9,9 (7,6-12,7)	10,5 (8,0-14,2)	9,4 (7,45-11,7)	0,0007
Тромбоциты, 10 ⁹ /л (Ме (Q1-Q3))	211 (164-264)	200 (162-251)	215 (165-275)	0,07
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ² (Ме (Q1-Q3))	58,41 (44,37-78,20)	39,24 (28,06-47,13)	71,49 (59,78-85,52)	<0,0001
Тропонин повышен, n (%)	116 (31%)	44 (33%)	72 (30%)	0,57
Д-димер повышен, n (%)	296 (94%)	104 (90%)	192 (96%)	0,03
ФВ ЛЖ, % (Ме (Q1-Q3))	58 (52-63)	56 (49-62)	59 (53-63)	0,001
Размер ПЖ, мм (Ме (Q1-Q3))	32 (28-37)	33 (28-37)	32 (28-37)	0,50
Размер ПП, мм (Ме (Q1-Q3))	47 (41-53)	46 (40-52)	47 (41-53)	0,38
Нарушение сократимости ПЖ, n (%)	84 (15%)	33 (17%)	51 (14%)	0,39
Систолическое давление в ЛА, мм рт.ст. (Ме (Q1-Q3))	50 (38-64)	53 (40-67)	48 (38-62)	0,02
Любой венозный тромбоз по данным УЗДГ, n (%)	297 (58%)	99 (55%)	200 (59%)	0,44
PESI (Ме (Q1-Q3))	89 (72-107)	97 (81-114)	84 (68-104)	<0,0001
sPESI (Ме (Q1-Q3))	1 (0-2)	1 (1-2)	1 (0-2)	0,007

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ЛА — легочная артерия, ОПП — острое повреждение почек, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, САД — систолическое артериальное давление, УЗДГ — ультразвуковая доплерография, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЧД — частота дыхания, ЧСС — частота сердечных сокращений, PESI — индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии, sPESI — упрощенный индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии.

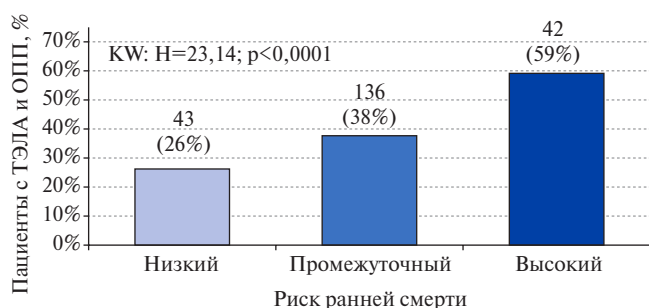


Рис. 2. Частота ОПП по базальному креатинину у пациентов с ТЭЛА высокого, промежуточного и низкого риска ранней смерти.

Примечание: KW — сравнение трех групп с использованием метода Краскела-Уоллиса.

Сокращения: ОПП — острое повреждение почек, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

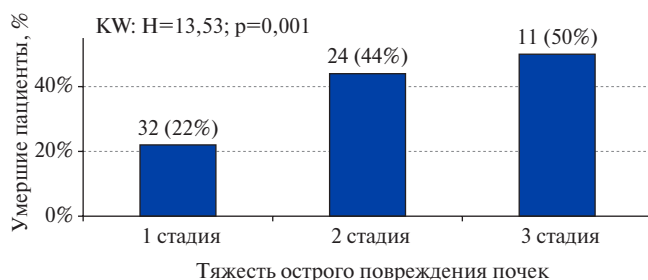


Рис. 3. Летальность у пациентов с ТЭЛА в зависимости от тяжести ОПП по базальному креатинину.

Примечание: KW — сравнение трех групп с использованием метода Краскела-Уоллиса.

Результаты объективного осмотра, оценки риска смерти и данные, полученные в ходе лабораторных и инструментальных методов исследований, в зависимости от наличия ОПП по базальному креатинину, представлены в таблице 2. У обследуемых с ОПП реже встречались симптомы, заставляющие подозревать ЛЭ (одышка, крово-

харканье, кашель, боль в грудной клетке), при этом объективные признаки в виде увеличения шейных вен, более низких цифр систолического и диастолического артериального давления, сатурации и более высокой частоты дыхания — наблюдались чаще (табл. 2). По результатам лабораторных методов исследования при

Таблица 3

**Оценка предикторов летальности у пациентов с ТЭЛА
с помощью многофакторного регрессионного анализа Кокса**

Показатель	B(SE)	95% ДИ нижний для B	95% ДИ верхний для B	t-value	Wald Statistica	p-уровень
Острое повреждение почек	1,10 (0,20)	0,71	1,49	5,50	30,25	<0,0001
Повышенный тропонин	0,29 (0,25)	-0,20	0,78	1,15	1,33	0,25
Дисфункция правого желудочка	0,26 (0,26)	-0,28	0,73	0,87	0,75	0,39

Примечание: Хи-квадрат модели 33,74, $p < 0,0001$.

Сокращения: В — регрессионный коэффициент, SE — стандартная ошибка, ДИ — доверительный интервал.

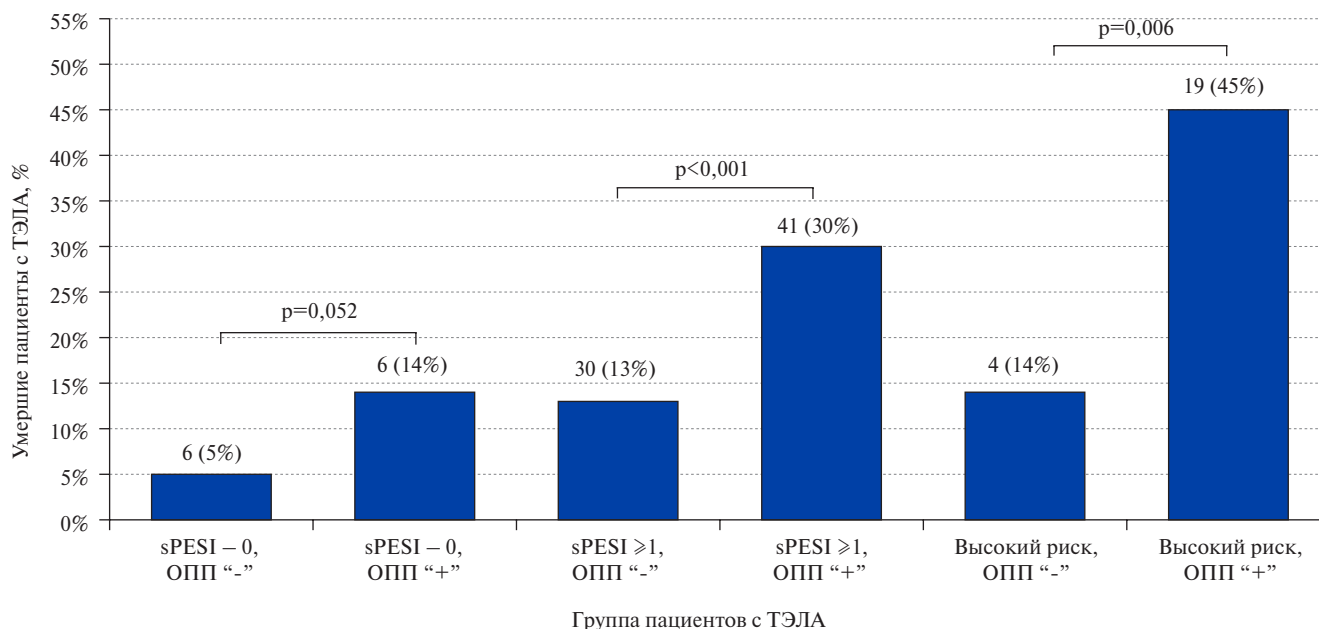


Рис. 4. Летальность пациентов с ТЭЛА в группах низкого, промежуточного и высокого риска неблагоприятного исхода в зависимости от наличия ОПП по базальному креатинину.

Сокращения: ОПП — острое повреждение почек, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, sPESI — упрощенный индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии.

наличии ОПП уровень гематокрита и СКФ были ниже, а лейкоцитов — выше (табл. 2). Эхокардиографическое исследование продемонстрировало у пациентов с острой дисфункцией почек более низкую фракцию выброса левого желудочка и более высокое систолическое давление в легочной артерии (табл. 2).

Проведение стратификации риска позволило выявить у 71 (12%) пациента высокую вероятность неблагоприятного исхода, у остальных 533 (88%) — невысокую. В последней группе дополнительно выполнен расчет индекса тяжести ТЭЛА, что позволило разделить ее на страты промежуточного и низкого риска: в первую вошли 364 (61%) пациента, во вторую — 164 (27%). Последующий анализ показал более высокий уровень PESI и sPESI при ОПП, чем при его отсутствии (табл. 2). Установлено, что с увеличением риска смерти частота острой дисфункции почек растет (рис. 2).

За время госпитализации умерло 107 (18%) пациентов. ОПП в группах с прижизненной и посмерт-

ной диагностикой ТЭЛА выявлялось со сходной частотой (37 (64%) и 30 (61%); $p=0,75$). Обследуемые с ОПП умирали чаще (67 (30%) и 40 (10%); $p<0,0001$), а число тех, кто умер, постепенно возрастало по мере увеличения его тяжести (рис. 3). ОПП прогнозировало госпитальную смерть с чувствительностью 63% и специфичностью 69% ($AUC=0,66$; $p<0,001$), ХБП — с чувствительностью 17% и специфичностью 91% ($AUC=0,54$; $p=0,03$).

Для изучения связи острой дисфункции почек с госпитальной летальностью в сравнении с известными маркерами неблагоприятного прогноза, оценка которых при ТЭЛА обязательна [27], выполнен многофакторный регрессионный анализ Кокса. Он продемонстрировал, что ОПП по базальному креатинину является предиктором смерти в стационаре (отношение шансов (ОШ) 3,66 (95% доверительный интервал (ДИ): 2,37-5,66; $p<0,0001$), независимо от наличия повышенного уровня тропонина (ОШ 1,31; 95% ДИ: 0,80-2,14; $p=0,28$) и дисфункции право-

го желудочка (ОШ 1,23; 95% ДИ: 0,74-2,04; $p=0,42$) (табл. 3).

Для оценки возможностей ОПП в реклассификации существующей системы стратификации риска неблагоприятного исхода обследуемых разделили на 6 групп: в первую группу вошли пациенты со sPESI 0 баллов без ОПП; во вторую — со sPESI 0 баллов и с развившимся ОПП; в третью — со sPESI ≥ 1 балла без острого ухудшения функции почек; в четвертую — со sPESI ≥ 1 балла и ОПП; соответственно, в пятую и шестую вошли пациенты высокого риска без и с наличием указанного осложнения. Последующий анализ продемонстрировал, что наличие ОПП вело к 2-3-х кратному увеличению летальности, причем в случае низкого риска это влияние носило характер тенденции, а при промежуточном и высоком риске — было достоверным (рис. 4).

Обсуждение

На данный момент опубликовано ~20 работ, в которых изучалось нарушение функции почек и его влияние на прогноз при ТЭЛА [28, 29]. Чаще всего авторы анализировали ПД [28, 29], что объясняется простотой оценки и возможностью применения в ситуации, когда дефицит данных не позволяет дифференцировать ОПП и ХБП [18, 30]. По итогу одного из самых крупных на сегодняшний момент обзоров литературы частота ПД при ТЭЛА варьирует от 12 до 72% [18]. В регистре СИРЕНА СКФ <60 мл/мин/1,73 м² выявлялась у каждого второго пациента российской популяции.

Частота ОПП при ТЭЛА изучена гораздо меньше и колеблется от 4,9 до 34%, что обусловлено применением разных диагностических подходов и отличиями анализируемых групп [16, 30-34]. В ретроспективном популяционном когортном исследовании, выполненном на основе Тайваньской Национальной базы данных медицинского страхования и включавшем >7 тыс. пациентов, частота осложнения, оцениваемого по наличию кода МКБ-9 — N17 (острая почечная недостаточность), составила — 4,9% [31]. В проспективном исследовании, проведенном в клинике Страсбургского университета (~700 обследуемых), частота ОПП, диагностированного как повышение уровня сКр на 25% от исходного, составила — 18,8% [32]. Только в двух работах для верификации ОПП применялись современные критерии, изложенные в рекомендациях KDIGO (2012г): в первой из них — регистре RIETTE частота осложнения составила 29,5%, при этом оценивался креатинин при поступлении относительно его базального (расчетного) значения [16]; во второй — исследовании Филимоновой В. В. и др. (2021) острая дисфункция почек выявлена у 34% пациентов путем изучения сКр в динамике во время госпитализации [34].

До настоящего момента в мире существовал только один Западноевропейский многоцентровый регистр ТЭЛА — RIETTE, по итогам которого анализировалось ОПП, диагностированное на основании критериев KDIGO (2012г) [16]. В связи с завершением эпидемиологического исследования СИРЕНА удалось оценить частоту ОПП у пациентов российской популяции, которая оказалась несколько больше (37% vs 29,5%), что обусловлено разными критериями включения и исключения.

Таким образом, при ТЭЛА отмечается высокая частота ОПП, сопоставимая с показателями, характерными для ОНМК (14-33%) [14, 35, 36], острого коронарного синдрома (10-37%) [5, 6, 13, 37] и декомпенсированной хронической СН (18-70%) [6, 38, 39]. Сердечно-сосудистые заболевания не относятся к состояниям, при которых ОПП имеет наибольшую инцидентность [40], но учитывая общее число госпитализаций, связанных с urgentной кардиоваскулярной патологией, очевидным выглядит предположение о их лидирующей роли в формировании пула пациентов, перенесших ОПП, что подчеркивает актуальность проблемы в кардиологии.

Развитие острой дисфункции почек при ТЭЛА обусловлено различными механизмами. Внезапное увеличение давления в малом круге кровообращения может вести к острой перегрузке правого желудочка, развитию трикуспидальной регургитации и повышению центрального венозного давления, что, в свою очередь, ведет к почечной гиперемии, увеличению интерстициального давления и отеку интерстиция почек [41]. Нарушение гемодинамики может вызывать развитие гипоксемии, снижение выброса левого желудочка и формирование персистирующей гипотензии или обструктивного шока, сопровождающихся макро- и микроциркуляторной гипоперфузией почек [20-22, 42]. Среди других механизмов в развитии ОПП при ТЭЛА предполагается участие повышенной нейрогуморальной активации, внутривенного введения рентгеноконтрастных средств (РКС), кровотечений, онкологических заболеваний и недавних операций [43].

Учитывая, что основным методом диагностики ТЭЛА в настоящее время служит компьютерная томографическая легочная ангиография, сопровождающаяся внутривенным введением РКС, ряд исследователей относит все случаи ОПП к его контраст-индуцированному варианту (КИ-ОПП) с частотой 13% [33, 44]. Однако такой подход противоречит рекомендациям KDIGO, Научного общества нефрологов России и Европейской ассоциации почек, которые требуют исключать все другие причины развития осложнения до постановки диагноза [26, 45, 46]. Роль РКС в развитии ОПП скорее преувеличена, а значение иных факторов — недооценено, о чем свидетельствуют результаты самого крупного на сегодняшний

день метаанализа (>145 тыс. пациентов), по итогам которого установлено, что частота контраст-индуцированной нефропатии не зависела от внутривенного введения контраста при проведении компьютерной томографии [47]. Аналогичные данные получены Elias A, et al. (2021) при изучении 4565 пациентов с подозрением на ТЭЛА: частота ОПП при вентилационно-перфузионной сцинтиграфии легких не отличалась от таковой при использовании томографической легочной ангиографии [48].

Учитывая разнообразие мнений о значении контраста в развитии ОПП, в 2020г Американским колледжем радиологии и Национальным фондом почек было выпущено совместное Положение по использованию РКС, вводимых внутривенно [49]. Предложено отказаться от традиционного термина контраст-индуцированной нефропатии и вместо него использовать другие определения: контраст-ассоциированное или постконтрастное ОПП, поскольку контраст чаще сопутствует осложнению, а не является его причиной [49]. Термин КИ-ОПП должен применяться в ситуации, когда альтернативные причины, кроме РКС, уже исключены [49]. Эксперты предполагают, что риск развития истинного КИ-ОПП меньше, чем считалось ранее и не превышает 2% при исходной СКФ >30 мл/мин/1,73 м² [49].

В настоящее время установлено, что ПД при ТЭЛА ассоциирована с увеличением смертности, что подтверждено почти в 2-х десятках исследований и 3-х метаанализах [18, 28, 29]. Связь же нарушенной функции почек с летальностью носит противоречивый характер: в части работ она была обнаружена [30, 50], в других, в т.ч. в крупных многоцентровых исследованиях — нет [32, 51]. Воздействие ОПП на неблагоприятные исходы при ТЭЛА изучено в меньшей степени. На данный момент только в 2 одноцентровых [33, 34] и 2 многоцентровых работах [16, 31] обнаружена связь острой дисфункции почек с увеличением госпитальной летальности и/или 30-дневной смертности. Что касается долгосрочного прогноза, то в единственном ретроспективном популяционном исследовании показано отсутствие связи ОПП с 3-летней выживаемостью [31].

У пациентов с ЛЭ дисфункция почек может быть обусловлена предшествующей ХБП, ОПП *de novo* или ОПП на ХБП. До конца остается неясным, что оказывает большее неблагоприятное воздействие на прогноз при ТЭЛА: ОПП или ХБП. Выяснение этого факта осложнено тем, что эти состояния являются частями почечного континуума [52]: ХБП — ведущий фактор риска развития ОПП [40], ОПП, в свою очередь, увеличивает вероятность развития/прогрессирования ХБП [10]. Кроме того, в рамках кардиоренальных взаимоотношений ХБП повышает риск развития ТЭЛА [17, 53], а ОПП связано с ростом частоты повторных эпизодов ЛЭ [54]. По итогам метаанализа

Xing X, et al. (2020), основанного на изучении 17 публикаций, ОПП было ассоциировано с 2-х кратным увеличением долгосрочной смертности после ТЭЛА, при этом связи ХБП с неблагоприятным исходом не установлено [29]. Близкие данные получены в метаанализе, выполненном Wang D, et al. (2020) (13 исследований, 35662 пациента), где обнаружено, что госпитальная летальность/30 дневная смертность оказались наибольшими при наличии острой дисфункции почек и тяжелой ПД (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²), роль же СКФ <60 мл/мин/1,73 м² была в 1,5-2 раза менее значима [28]. По итогам регистра СИРЕНА установлено, что ОПП прогнозировало смерть в стационаре у пациентов с ТЭЛА российской популяции, однако возможности ХБП, имевшей место в анамнезе у 10% обследованных — оказались хуже.

В настоящее время предполагается, что ОПП реализует свое отрицательное влияние на прогноз через повреждение других органов, развитие/прогрессирование СН, ускорение сердечно-сосудистого континуума за счет активации нейрогормональных, иммунологических и воспалительных патологических механизмов [21, 55-57].

Согласно полученных нами данных частота ОПП растет по мере увеличения тяжести ЛЭ, при этом наличие осложнения реклассифицирует пациента в более высокую категорию риска смерти. Эти результаты демонстрируют важное значение ОПП как маркера тяжести состояния/летального исхода ТЭЛА, между тем, в действующих клинических рекомендациях состояние функции почек не учитывается в оценке риска ранней смерти [27], что указывает на необходимость пересмотра имеющегося подхода.

Представленное нами исследование имело определенные ограничения, поскольку было спланировано и выполнено на основе и после завершения регистра СИРЕНА. Среди них — отсутствие данных об уровне сКр у 8% обследованных, что привело к их исключению из анализа. У остальных пациентов в электронной базе присутствовало только одно значение параметра, что вынудило нас использовать в качестве исходного базальный креатинин, рассчитанный по формуле MDRD, исходя из СКФ 75 мл/мин/1,73 м². Такой подход допускается клиническими рекомендациями KDIGO (2012г), но повышает вероятность ошибки при идентификации ОПП, затрудняет дифференциальную диагностику с ХБП, уменьшает точность стратификации тяжести и усложняет верификацию вариантов осложнения. К недостаткам, кроме того, следует отнести небольшую частоту зарегистрированной ХБП — всего 10%, которая наблюдалась, несмотря на пожилой средний возраст обследованных, где ее частота обычно превышает 30% [58]. На вероятную недооценку этого состояния указывает и высокая распространенность сопутствующих заболеваний, ассоциированных с развитием ХБП:

артериальная гипертензия выявлялась у 2/3; сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания у 1/3; ХСН, фибрилляция предсердий у 1/4 обследованных. Кроме того, 8% пациентов включались в регистр после смерти с диагнозом, установленным на патологоанатомическом исследовании, что увеличило число умерших и могло привести к переоценке связи ОПП с летальностью.

Заключение

37% пациентов с ТЭЛА российской популяции имеют ОПП, диагностированное по базальному креатинину. У 2/3 обследованных наблюдается 1 стадия ОПП. Частота ОПП растет по мере увеличения тяжести ТЭЛА. Наличие ОПП реклассифицирует пациентов в более высокую категорию риска смерти и связано со значительным увеличением госпитальной летальности.

Участники регистра: Биробиджан. Жукова Н.; Казань. Маянская С., Гильманов А., Ахундов Р., Сафина Э., Руднева Т., Салахутдинова Л., Ризатдинова Ф.; Кемерово. Барбараш О., Херасков В., Шмидт Е., Кли-

менкова А., Неешпапа А.; Москва. Мерай И., Бабеева Л., Тетерина М., Романенко К., Арютина О., Бернс С., Эрлих А., Игнатенко О., Каллагов Д., Кузуб А., Клименко А., Стрельникова Ю., Веселов Г., Пичугина Т., Куренков Д., Кулаков В., Пиксина Г., Андреев Д., Батурина О., Чашкина М.; Нижний Новгород. Ботова С., Починка И., Юркова К., Королёва Л., Ковалёва Г., Злобина Д.; Пермь. Лапин О., Сыромятникова Л., Духанина Е., Панькова Е., Шкуратова И., Жуйкова Т., Качина И., Алиева Э.; Самара. Дупляков Д., Антимонина М., Муллова И., Черепанова Н., Лёксина А.; Санкт-Петербург. Черкашин М., Рыков И., Наперов Е.; Сочи. Зыков М., Бедикян А., Круберг Л., Селиванова Н., Мартиросян Е.; Рязань. Никулина Н., Тереховская Ю.; Тверь. Алексеев Д., Разыграев Р., Голубева М., Полева И.; Томск. Рябов В., Васильцева О., Сыркина А., Лебедева М.; Улан-Удэ. Донирова О., Дониров Б., Булутова Н.; Ульяновск. Мензоров М., Филимонова В.

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

Литература/References

- de Miguel-Diez J, Jiménez-García R, Jiménez D, et al. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in Spain from 2002 to 2011. *Eur Respir J*. 2014;44(4):942-50. doi:10.1183/09031936.00194213.
- Dentali F, Ageno W, Pomero F, et al. Time trends and case fatality rate of in-hospital treated pulmonary embolism during 11 years of observation in Northwestern Italy. *Thromb Haemost*. 2016;115(2):399-405. doi:10.1160/TH15-02-0172.
- Tsai J, Grosse SD, Grant AM, et al. Trends in in-hospital deaths among hospitalizations with pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2012;172(12):960-1. doi:10.1001/archinternmed.2012.198.
- Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res*. 2016;118(9):1340-7. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306841.
- Tsai TT, Patel UD, Chang TI, et al. Contemporary incidence, predictors, and outcomes of acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions: insights from the NCDR Cath-PCI registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(1):1-9. doi:10.1016/j.jcin.2013.06.016.
- Vandenbergh W, Gevaert S, Kellum JA, et al. Acute Kidney Injury in Cardiorenal Syndrome Type 1 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiorenal Med*. 2016;6(2):116-28. doi:10.1159/000442300.
- Avdoshina SV, Efremovtseva MA, Villevalde SV, et al. Acute cardiorenal syndrome: epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Clinical pharmacology and therapy*. 2013;22(4):11-7. (In Russ.) Авдошина С.В., Ефремовцева М.А., Виллеальде С.В. и др. Острый кардиоренальный синдром: эпидемиология, патогенез, диагностика и лечение. *Клиническая фармакология и терапия*. 2013;22(4):11-7.
- Menzorov MV, Shutov AM, Larionova NV, et al. Prognostic value of erythropoietin in patients with acute coronary syndrome. *Cardiology*. 2016;56(9):15-20. (In Russ.) Мензоров М.В., Шутов А.М., Ларионова Н.В. и др. Прогностическое значение эритропозтина у больных с острым коронарным синдромом. *Кардиология*. 2016;56(9):15-20. doi:10.18565/cardio.2016.9.15-20.
- Giacoppo D, Madhavan MV, Baber U, et al. Impact of Contrast-Induced Acute Kidney Injury After Percutaneous Coronary Intervention on Short- and Long-Term Outcomes: Pooled Analysis From the HORIZONS-AMI and ACUITY Trials. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(8):e002475. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002475.
- Nemoto N, Iwasaki M, Nakanishi M, et al. Impact of continuous deterioration of kidney function 6 to 8 months after percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2014;113(10):1647-51. doi:10.1016/j.amjcard.2014.02.019.
- Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, et al. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl* (2011). 2015;5(1):2-7. doi:10.1038/kisup.2015.2.
- Sako K, Furuichi K, Yamamura Y, et al. Association between the recurrence period of acute kidney injury and mortality: a single-centre retrospective observational study in Japan. *BMJ Open* 2019; 2019;9(6):e023259. doi:10.1136/bmjopen-2018-023259.
- Kosaki R, Wakabayashi K, Sato S, et al. Onset time and prognostic value of acute kidney injury in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021;35:100826. doi:10.1016/j.ijcha.2021.100826.
- Gerdts AM, Shutov AM, Menzorov MV, et al. Causal relationships in stroke and kidney damage. *Therapeutic archive*. 2017;89(6):62-8. (In Russ.) Гердт А.М., Шутов А.М., Мензоров М.В. и др. Причинно-следственные взаимоотношения при инсульте и поражении почек. *Терапевтический архив*. 2017;89(6):62-8.
- Jentzer JC, Breen T, Sidhu M, et al. Epidemiology and outcomes of acute kidney injury in cardiac intensive care unit patients. *J Crit Care*. 2020;60:127-34. doi:10.1016/j.jcrc.2020.07.031.
- Murgier M, Bertoletti L, Darmon M, et al. RIETE Investigators. Frequency and prognostic impact of acute kidney injury in patients with acute pulmonary embolism. Data from the RIETE registry. *Int J Cardiol*. 2019;291:121-6. doi:10.1016/j.ijcard.2019.04.083.
- Folsom AR, Lutsey PL, Astor BC, et al. Chronic kidney disease and venous thromboembolism: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(10):3296-301. doi:10.1093/ndt/ghq179.
- Wilke T, Wehling M, Amann S, et al. Niereninsuffizienz bei Patienten mit einem thromboembolischen Ereignis: Prävalenz und klinische Implikationen. Eine systematische Übersicht der Literatur [Renal impairment in patients with thromboembolic event: prevalence and clinical implications. A systematic review of the literature]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2015;140(17):e166-e174. doi:10.1055/s-0041-103168.
- Menzorov MV, Filimonova VV, Erlikh AD, et al. Renal dysfunction in patients with pulmonary embolism according to the SIRENA register. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S2):4422. (In Russ.) Мензоров М.В., Филимонова В.В., Эрлих А.Д. и др. Почечная дисфункция у пациентов с тромбозом лёгочной артерии по данным регистра СИРЕНА. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S2):4422. doi:10.15829/1560-4071-2021-4422.
- Raimundo M, Crichton S, Syed Y, et al. Low Systemic Oxygen Delivery and BP and Risk of Progression of Early AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(8):1340-9. doi:10.2215/CJN.02780314.
- Molitoris BA. Therapeutic translation in acute kidney injury: the epithelial/endothelial axis. *J Clin Invest*. 2014;124(6):2355-63. doi:10.1172/JCI72269.
- Chen KP, Cavender S, Lee J, et al. Peripheral Edema, Central Venous Pressure, and Risk of AKI in Critical Illness. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(4):602-8. doi:10.2215/CJN.08080715.
- Boettger B, Wehling M, Bauersachs RM, et al. Initial anticoagulation therapy in patients with venous thromboembolism and impaired renal function: results of an observational study. *J Public Health*. 2014;22:89-99.
- Erlikh AD, Atakanova AN, Neeshpapa AG, et al. Russian register of acute pulmonary embolism SIRENA: characteristics of patients and hospital treatment. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):3849. (In Russ.) Эрлих А.Д., Атаканова А.Н., Неешпапа А.Г.

- и др. Российский регистр острой тромбоэмболии лёгочной артерии СИРЕНА: характеристика пациентов и лечение в стационаре. Российский кардиологический журнал. 2020;25(10):3849. doi:10.15829/1560-4071-2020-3849.
25. Cherepanova NA, Mullova IS, Pavlova TV, et al. Thrombolytic therapy in the treatment of patients with low-risk pulmonary embolism according to the SIRENA register. Rational pharmacotherapy in cardiology. 2021;17(3):401-7. (In Russ.) Черепанова Н.А., Муллоа И.С., Павлова Т.В. и др. Тромболитическая терапия в лечении пациентов с тромбоэмболией легочной артерии невысокого риска по данным регистра СИРЕНА. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2021;17(3):401-7. doi:10.20996/1819-6446-2021-06-11.
26. Kellum JA, Lameire N, Aspellin P, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney international supplements. 2012;2(1):1-138. doi:10.1038/kisup.2012.9.
27. Constantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2020;41(4):543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405.
28. Wang D, Fan G, Liu X, et al. Renal Insufficiency and Short-Term Outcomes of Acute Pulmonary Embolism: A Systemic Review and Meta-Analysis. Thromb Haemost. 2020;120(7):1025-34. doi:10.1055/s-0040-1712459.
29. Xing X, Liu J, Deng Y, et al. Impact of renal function on the prognosis of acute pulmonary embolism patients: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Respir Med. 2020;1-8. doi:10.1080/17476348.2021.1862653.
30. Trimaile A, Marchandot B, Girardet M, et al. Assessment of Renal Dysfunction Improves the Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI) for Risk Stratification in Patients with Acute Pulmonary Embolism. J Clin Med. 2019;8(2):160. doi:10.3390/jcm8020160.
31. Chang CH, Fu CM, Fan PC, et al. Acute kidney injury in patients with pulmonary embolism: A population-based cohort study. Medicine (Baltimore). 2017;96(9):e5822. doi:10.1097/MD.00000000000005822.
32. Keller K, Beule J, Balzer JO, Dippold W. Renal function as a cofactor for risk stratification and short-term outcome in acute pulmonary embolism. Exp Gerontol. 2017;100:11-6. doi:10.1016/j.exger.2017.10.007.
33. Yazici S, Kiriş T, Emre A, et al. Relation of contrast nephropathy to adverse events in pulmonary emboli patients diagnosed with contrast CT. Am J Emerg Med. 2016;34(7):1247-50. doi:10.1016/j.ajem.2016.03.053.
34. Filimonova VV, Menzorov MV, Bolshakova AY. Acute kidney injury in patients with pulmonary embolism. Ulyanovsk medical and biological journal. 2021;2:36-45. (In Russ.) Филимонова В.В., Мензоров М.В., Большакова А.Ю. Острое повреждение почек у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021;2:36-45.
35. Khatri M, Himmelfarb J, Adams D, et al. Acute kidney injury is associated with increased hospital mortality after stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2014;23(1):25-30. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.06.005.
36. Gerdt AM, Shutov AM, Menzorov MV, et al. Acute kidney injury and in-hospital mortality in patients with stroke. Clinical medicine. 2015;7(93):50-5. (In Russ.) Гердт А.М., Шутлов А.М., Мензоров М.В. и др. Острое повреждение почек и внутригоспитальная летальность больных с инсультом. Клиническая медицина. 2015;7(93):50-5.
37. Pickering JW, Blunt IRH, Than MP. Acute Kidney Injury and mortality prognosis in Acute Coronary Syndrome patients: A meta-analysis. Nephrology (Carlton). 2018;23(3):237-46. doi:10.1111/nep.12984.
38. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. J Am Coll Cardiol. 2007;50(8):768-77. doi:10.1016/j.jacc.2007.04.064.
39. Kociol RD, Greiner MA, Hammill BG, et al. Long-term outcomes of medicare beneficiaries with worsening renal function during hospitalization for heart failure. Am J Cardiol. 2010;105(12):1786-93. doi:10.1016/j.amjcard.2010.01.361.
40. Mehta RL, Cerdá J, Burdman EA, et al. International Society of Nephrology's Oby25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. Lancet. 2015;385(9987):2616-43. doi:10.1016/S0140-6736(15)60126-X.
41. Schefold JC, Filippatos G, Hasenfuss G, et al. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. Nat Rev Nephrol. 2016;12(10):610-23. doi:10.1038/nrneph.2016.113.
42. Legrand M, Dupuis C, Simon C, et al. Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study. Crit Care. 2013;17(6):R278. doi:10.1186/cc13133.
43. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2012;2(4):279-335. doi:10.1038/kisup.2012.37.
44. Doganay S, Oguz AK, Ergun I. Increased risk of contrast-induced acute kidney injury in patients with pulmonary thromboembolism. Ren Fail. 2015;37(7):1138-44. doi:10.3109/0886022X.2015.1061869.
45. Smirnov AV, Dobronravov VA, Rummyantsev ASH, et al. National recommendations. Acute kidney injury: basic principles of diagnosis, prevention and therapy. Part I. Nephrology. 2016;20(1):79-104. (In Russ.) Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш. и др. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть I. Нефрология. 2016;20(1):79-104.
46. Ad-hoc working group of ERBP, Fliser D, Laville M, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 2012;27(12):4263-72. doi:10.1093/ndt/gfs375.
47. McDonald RJ, McDonald JS, Newhouse JH, Davenport MS. Controversies in Contrast Material-induced Acute Kidney Injury: Closing in on the Truth? Radiology. 2015;277(3):627-32. doi:10.1148/radiol.2015151486.
48. Elias A, Aronson D. Risk of Acute Kidney Injury after Intravenous Contrast Media Administration in Patients with Suspected Pulmonary Embolism: A Propensity-Matched Study. Thromb Haemost. 2021;121(6):800-7. doi:10.1055/s-0040-1721387.
49. Davenport MS, Perazella MA, Yee J, et al. Use of Intravenous Iodinated Contrast Media in Patients With Kidney Disease: Consensus Statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation. Kidney Med. 2020;2(1):85-93. doi:10.1016/j.xkme.2020.01.001.
50. Altınsoy B, Öz İ, Örnek T, et al. Prognostic Value of Renal Dysfunction Indicators in Normotensive Patients With Acute Pulmonary Embolism. Clin Appl Thromb Hemost. 2017;23(6):554-61. doi:10.1177/1076029616637440.
51. Fabbian F, Gallerani M, Pala M, et al. In-hospital mortality for pulmonary embolism: relationship with chronic kidney disease and end-stage renal disease. The hospital admission and discharge database of the Emilia Romagna region of Italy. Intern Emerg Med. 2013;8(8):735-40. doi:10.1007/s11739-012-0892-8.
52. Shutov AM, Efremova EV, Menzorov MV, et al. Modern concept of the renal continuum (acute kidney injury, acute kidney disease, chronic kidney disease). Archives of Internal Medicine. 2021;11(2):94-7. (In Russ.) Шутлов А.М., Ефремова Е.В., Мензоров М.В. и др. Современная концепция-почечный континуум (острое повреждение почек, острая болезнь почек, хроническая болезнь почек). Архив внутренней медицины. 2021;11(2):94-7.
53. Kumar G, Sakhuja A, Taneja A, et al. Pulmonary embolism in patients with CKD and ESRD. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7(10):1584-90. doi:10.2215/CJN.00250112.
54. Kuo TH, Li HY, Lin SH. Acute kidney injury and risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in Taiwan: A nationwide retrospective cohort study. Thromb Res. 2017;151:29-35. doi:10.1016/j.thromres.2017.01.004.
55. Kelly KJ. Distant effects of experimental renal ischemia/reperfusion injury. J Am Soc Nephrol. 2003;14(6):1549-58. doi:10.1097/01.asn.0000064946.94590.46.
56. Basile DP, Donohoe D, Roethe K, et al. Renal ischemic injury results in permanent damage to peritubular capillaries and influences long-term function. Am J Physiol Renal Physiol. 2001;281(5):F887-F899. doi:10.1152/ajprenal.2001.281.5.F887.
57. Tokuyama H, Kelly DJ, Zhang Y, et al. Macrophage infiltration and cellular proliferation in the non-ischemic kidney and heart following prolonged unilateral renal ischemia. Nephron Physiol. 2007;106(3):p54-p62. doi:10.1159/000103910.
58. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney international supplements. 2013;3(1):1-150. doi:10.1038/kisup.2012.73.



Модифицированная операция Росса (литературный обзор)

Энгиноев С. Т.^{1,2}, Магомедов Г. М.¹, Рашидова Т. К.¹, Кондратьев Д. А.¹, Абдрахманов Э. Н.², Чернов И. И.¹, Тарасов Д. Г.¹

Одним из методов хирургического лечения патологии аортального клапана является процедура Росса, которая была предложена британским кардиохирургом Д. Россом в 1967г. Многочисленные исследования показали отличные отдаленные результаты данной операции. Однако у некоторых пациентов в отдаленном периоде может произойти дилатация легочного аутографта. Чтобы избежать этого осложнения, были предложены технические модификации данной процедуры. Представлен обзор литературы модифицированных методик операции Росса в качестве профилактики дилатации легочного аутографта.

Ключевые слова: приобретенный порок сердца, аортальный стеноз, аортальная регургитация, операция Росса, модифицированная операция Росса.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России, Астрахань; ²ФГБОУ 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, Магомедов Г. М. — врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-

1278-9278, Рашидова Т. К. — врач УЗИ, ORCID: 0000-0002-6857-0830, Кондратьев Д. А. — к.м.н., зав. кардиохирургического отделения № 1, врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-9158-8799, Абдрахманов Э. Н. — студент 5 курса стоматологического факультета, ORCID: 0000-0002-6160-0638, 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.Enginiev@gmail.com

АК — аортальный клапан, АР — аортальная регургитация, неоАК — неоаортальный клапан, СТС — синотубулярное соединение, ФК — фиброзное кольцо.

Рукопись получена 19.01.2022

Рецензия получена 15.02.2022

Принята к публикации 16.02.2022



Для цитирования: Энгиноев С. Т., Магомедов Г. М., Рашидова Т. К., Кондратьев Д. А., Абдрахманов Э. Н., Чернов И. И., Тарасов Д. Г. Модифицированная операция Росса (литературный обзор). *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(1S):4854. doi:10.15829/1560-4071-2022-4854

Modified Ross operation (literature review)

Enginiev S. T.^{1,2}, Magomedov G. M.¹, Rashidova T. K.¹, Kondratiev D. A.¹, Abdrakhmanov E. N.², Chernov I. I.¹, Tarasov D. G.¹

One of the surgical methods for treating aortic valve pathology is the Ross operation, which was proposed by the British cardiac surgeon D. Ross in 1967. Numerous studies have shown excellent long-term outcomes of this operation. However, in some patients, pulmonary autograft dilatation may occur in the long term. To avoid this complication, technical modifications of this procedure have been proposed. A literature review on modified Ross operation as a prevention of pulmonary autograft dilatation is presented.

Keywords: acquired heart disease, aortic stenosis, aortic regurgitation, Ross operation, modified Ross operation.

Relationships and Activities: none.

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

Enginiev S. T.* ORCID: 0000-0002-8376-3104, Magomedov G. M. ORCID: 0000-0002-1278-9278, Rashidova T. K. ORCID: 0000-0002-6857-0830, Kondratiev D. A. ORCID: 0000-0002-9158-8799, Abdrakhmanov E. N. ORCID: 0000-0002-6160-0638, Chernov I. I. ORCID: 0000-0002-9924-5125, Tarasov D. G. ORCID: 0000-0002-0866-3939.

*Corresponding author:
Soslan.Enginiev@gmail.com

Received: 19.01.2022 **Revision Received:** 15.02.2022 **Accepted:** 14.02.2022

For citation: Enginiev S. T., Magomedov G. M., Rashidova T. K., Kondratiev D. A., Abdrakhmanov E. N., Chernov I. I., Tarasov D. G. Modified Ross operation (literature review). *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(1S):4854. doi:10.15829/1560-4071-2022-4854

При дисфункции аортального клапана (АК) протезирование клапана является методом выбора лечения таких пациентов [1-3]. В последнее время увеличивается количество операций на АК в Российской Федерации, в 2017г было проведено 5992 вмешательства на АК, в 2018г — 6819, в 2019г — 7318 [4]. Одним из методов хирургического лечения является процедура Росса, которая была предложена британским кардиохирургом Д. Россом в 1967г [5]. Первую операцию Росса в России провел в центре Мешалкина израильский кардиохирург Бернардо Алекс Видне

в 1998г, спустя 2 мес. после показательных операций Видне, Юрий Горбатов самостоятельно выполнил данную операцию [6]. Истинное количество операций Росса в Российской Федерации остается неизвестным. По последним Американским рекомендациям по приобретенным порокам сердца от 2020г операцию Росса можно выполнять пациентам моложе 50 лет (IIb класс показаний) [1]. Многочисленные исследования показали отличные отдаленные результаты операции Росса [7-10]. Однако у некоторых пациентов в отдаленном периоде может произойти

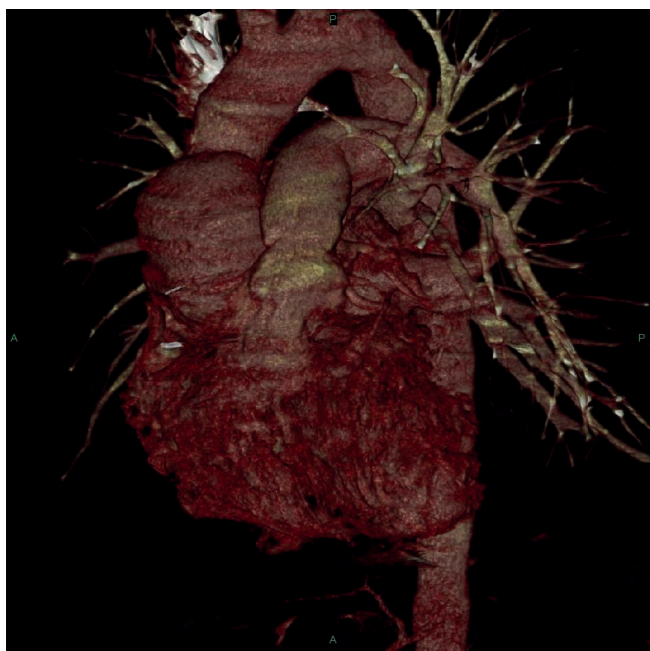


Рис. 1. Компьютерная томография сердца и аорты с контрастированием.
Примечание: дилатация легочного аутографта после классической операции Росса.

поздняя дилатация легочного аутографта (рис. 1), что, в свою очередь, является причиной повторных операций [11-16]. Чтобы избежать этого осложнения, были предложены технические модификации, в т.ч. имплантация легочного аутографта внутри собственного корня аорты или перикарда пациента, окутывание легочного аутографта Дакроновым протезом, экстраанатомическое укрепление фиброзного кольца (ФК) АК и синотубулярного соединения (СТС) сосудистым протезом [17-20]. У каждого из этих подходов есть свои преимущества и ограничения. Модификации показаны на рисунке 2 А, В, С [21]. Данная работа преследует цель оценить состояние и выявить нерешенные проблемы внешней поддержки легочного аутографта для профилактики его дилатации при операции Росса на современном этапе.

Стратегия поиска и отбора источников

Для поиска использовали базы данных PubMed, Web of Science, Google Scholar, Российский индекс научного цитирования. Анализировали статьи до 1 декабря 2021г, содержащие релевантные извлекаемые данные об операции, модифицированной Росса. Исключали: комментарии и тезисы конференций, исследования, в которых представлены неполные или неизвлекаемые данные.

Внутриаортальная имплантация легочного аутографта или окутывание перикардом

В попытке предотвратить расширение аутотрансплантата, избегая использования протезного мате-

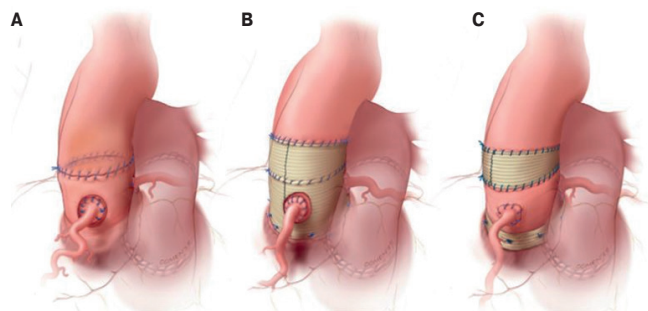


Рис. 2. Технические модификации процедуры Росса, направленные на уменьшение поздней дилатации и недостаточности аутотрансплантата (адаптировано из [21]).

Примечание: А) внутриаортальная имплантация, В) имплантация внутри протеза из дакрона, С) экстраанатомическая аннулопластика и укрепление СТС.
Сокращение: СТС — синотубулярное соединение.

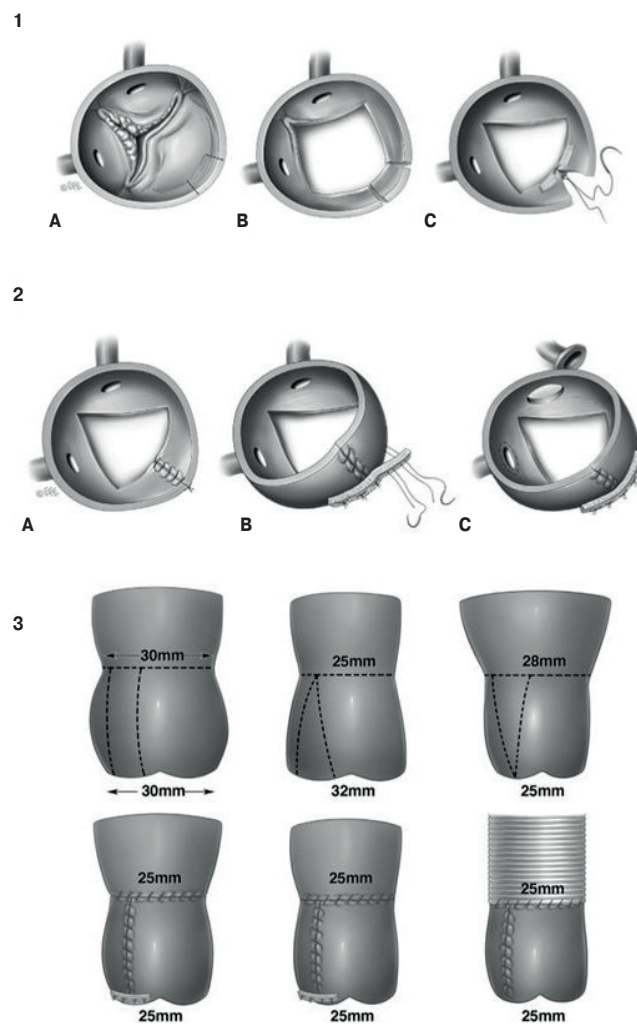


Рис. 3. Схематическое изображение операции (адаптировано из [17]).

риала, некоторые авторы предложили использовать аутологичную ткань для обеспечения внешней поддержки легочного аутографта. Для этой цели используются две ткани: перикард и аорта. Хотя они могут несколько ограничивать растяжимость кор-

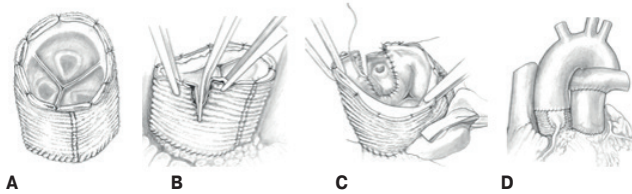


Рис. 4. Основные этапы модификационной операции Росса при помощи окутывания Дакроновым протезом (адаптировано из [18]).

ния неоаорты, считается, что эти ткани обладают лучшими механическими свойствами, чем дакрон. Самый большой опыт аутологической поддержки корня легочного аутоотрансплантата с использованием собственной аорты пациента — метод включения (рис. 3) получен хирургами из Мельбурна, которые сообщили об отдаленных результатах этой техники у 322 оперированных пациентов с 1992 по 2013 гг. Средний возраст включенных больных составил 39,5 лет, минимальный и максимальный возраст больных 15 и 63 года. Изолированная аортальная регургитация (АР) имела у 103 (32%) пациентов. Перед имплантацией легочного аутоотрансплантата нативная аорта и остатки корня аорты были адаптированы для достижения определенных измерений СТС и ФК АК для пациентов мужского и женского пола (24–26 и 22–24 мм, соответственно). Хирургические этапы представлены на рисунке 3. Уменьшение ФК и СТС было выполнено — 201 (62,4%) и 159 (49,4%) пациентам. 30-ти дневная летальность составила 0,3%, один пациент умер после выписки из стационара от инфаркта миокарда. Отдаленные результаты этой стратегии впечатляют: неоаортальные размеры стабильны до 15 лет после операции. На данный момент только у 1,5% всех пациентов максимальный размер корня аорты превышает 40 мм в диаметре, и ни у одного из них не превышает 43 мм. В соответствии с предыдущими исследованиями, пациенты с предоперационной АР и пациенты с большим ФК АК имели более высокий риск развития дилатации корня неоаорты при последующем наблюдении. Эти пациенты также чаще подвергались повторной операции. Поэтому авторы рекомендуют укреплять ФК АК при его диаметре ≥ 25 мм. Тем не менее общая свобода от повторной операции аутоотрансплантата через 18 лет составила 96%, и ни одна из повторных операций не была вызвана дилатацией аутоотрансплантата [17].

В субанализе этой когорты, посвященном 129 пациентам, у которых имелись двухстворчатый АК и изолированная выраженная АР, Poh CL, et al. сообщили в общей сложности о 11 повторных операциях на аорте (9 по поводу рецидивирующей АР и 2 по поводу эндокардита), в результате чего общая свобода от повторных операций составила 89% через 10 лет и 85% через 20 лет. Следует отметить, что дисфункция аутоотрансплантата в этой когорте, как правило,

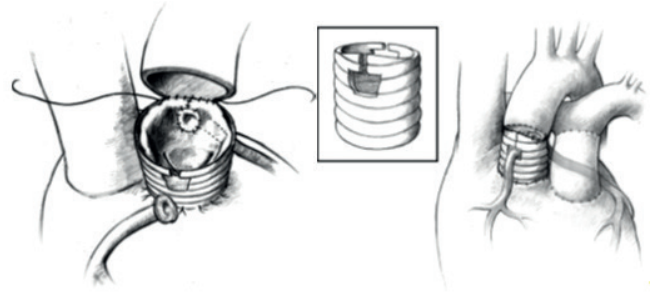


Рис. 5. Схематическое изображение операции (адаптировано из [27]).

происходил рано (т.е. в течение первых 5 лет наблюдения). Также наблюдался большой эффект эпохи: 45% повторных операций приходилось на первые 25% пациентов, до того, как были разработаны хирургические стратегии авторов. В дополнение к превосходной прочности аутоотрансплантата в этой когорте пациентов с высоким риском дилатации аутоотрансплантата, поздняя выживаемость также была замечательной, с 96% отсутствием общей смертности через 20 лет [22].

В настоящее время эти выдающиеся результаты представляют собой наилучшие доступные отдаленные результаты процедуры Росса у пациентов с АР, предполагая, что, когда это возможно, подход Мельбурна представляет собой отличное решение проблемы дилатации легочного аутоотрансплантата. Тем не менее при использовании этой хирургической стратегии следует учитывать несколько важных деталей. Примечательно, что этот метод не очень хорошо подходит для пациентов с одностворчатым клапаном или двухстворчатым клапаном Сиверса типа 0 (комиссуры 180°), особенно при большом несоответствии между размером корня аорты и легочного аутоотрансплантата. Кроме того, тот факт, что нативная аорта всегда реконструируется до одних и тех же размеров в зависимости от пола пациента, вызывает опасения по поводу потенциального искажения легочных аутоотрансплантатов разного диаметра [23].

Опыт окутывания перикардом ограничен. Pacifico AD, et al. сообщили о своем опыте с 25 пациентами, у которых аутоотрансплантат был обернут в перикард (аутоперикард у 12 пациентов, бычий перикард у 13). Но отдаленные результаты данной методики не были опубликованы [24].

Окутывание Дакроновым протезом легочного аутографта

Чтобы предотвратить дилатацию легочного аутоотрансплантата, несколько групп авторов предложили заключить легочный аутоотрансплантат в Дакровую трубку перед имплантацией (рис. 4). Для этого использовались как прямые протезы, так и протезы с синусами Вальсальвы (Terumo Vascutek, Renfrewshire, Scotland, UK). Эта методика показала хорошие первые результаты со стабильным диамет-

ром ФК аутоотрансплантата и неосинуса до 5 лет [18, 25-28]. Slater M, et al. в 2005г описали модифицированную методику Росса при помощи окутывания аутографта Дакроновым протезом [19].

Koul B, et al. предложили модифицированную методику Росса с окутыванием из Дакронового протеза (рис. 5) [27]. Весь легочный аутографт снаружи поддерживается Дакроновым протезом. Дакроновый протез берется из расчета на 4 мм больше внутреннего диаметра кольца легочного аутографта, измеренного во время операции. Схематическое изображение операции представлено на рисунке 5. Данная методика была применена 13 пациентам. Средний возраст пациентов составлял 35 лет (от 22 до 50). Период наблюдения составил 16 мес. Авторы пришли к заключению, что данная методика не влияла на функцию АК и размер ФК АК, а также препятствовала дилатации неоаортального клапана (неоАК).

Al Rashidi F, et al. опубликовали среднесрочные результаты данной методики [29]. Проспективно были проанализированы 26 пациентов, которым была выполнена операция Росса, из них 13 по классической методике и 13 — модифицированная методика. Период наблюдения составил 4,5 года. Особый акцент уделялся геометрии неоАК и корня неоаорты. И было показано, что в среднесрочном периоде в динамике отсутствует дилатация ФК неоАК, синусов Вальсальвы, СТС и проксимальной части восходящей аорты по сравнению с классической методикой.

Gebauer R, et al. предоставили 10 случаев применения модифицированной методики путем окутывания сосудистым протезом (рис. 6). Средний возраст больных составил 34,2 года. В основном это были пациенты с широким ФК, т.е. пациенты с фактором риска поздней дилатации легочного аутографта. Средний диаметр ФК составил 28,5 мм (21-35 мм). Средний диаметр сосудистого протеза, применяемого для окутывания, составил — $27,5 \pm 2,3$ мм. Средний период наблюдения составил 14,6 мес. За этот период ни у одного пациента не было изменения геометрии неоаортального корня. Juthier F, et al. проанализировали шестилетние результаты данной методики у 12 пациентов. В период наблюдения не было значимой регургитации на неоАК. А также отсутствовала статистически значимая дилатация диаметра ФК и синусов Вальсальвы. Средние диаметры ФК, неосинусов Вальсальвы и СТС составили $23,3 \pm 2,6$ мм, $32,6 \pm 3,3$ мм, $28,9 \pm 4,5$ мм при выписке $24,0 \pm 1,9$ мм, $33,6 \pm 3,3$ мм и $29,5 \pm 3,6$ мм, соответственно, на последнем контроле ($p=0,32$; $p=0,08$ и $p=0,25$, соответственно) [26].

Также ряд авторов описали методики окутывания легочного аутографта сосудистым протезом [28, 30].

С точки зрения Mazine A и El-Namamsy I, основным ограничением этого подхода является то, что он изменяет форму корня аутоотрансплантата, особенно

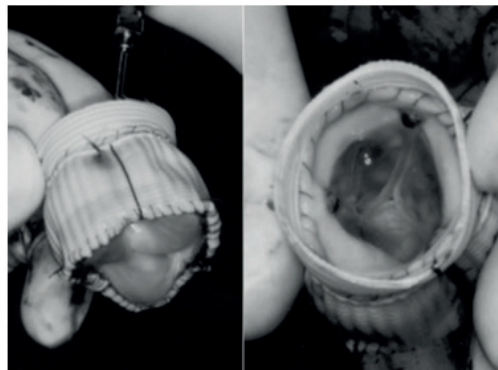


Рис. 6. Интраоперационный вид данной методики (адаптировано из [26]).

при использовании прямых Дакроновых протезов, и ухудшает его естественный динамизм. Это могло иметь негативные последствия для мгновенных движений створок аутоотрансплантата, коронарного резерва кровотока и импеданса левого желудочка, тем самым потенциально сводя на нет некоторые из основных преимуществ операции Росса [23].

Кроме того, отсутствие механотрансдукции приводит к беспорядку внеклеточного матрикса и гладкомышечных клеток, что приводит к потере аутоотрансплантатом своих эластичных свойств [31]. Эти соображения пока носят в основном теоретический характер, поскольку ни одно исследование не рассматривало этот вопрос в контексте обернутого аутоотрансплантата. Однако гемодинамические исследования после использования методов ремоделирования и реимплантации клапанов подтверждают эти опасения [32, 33]. Использование протезов с синусами Вальсальвы, которые позволяют расширить стенку синусов, потенциально может смягчить некоторые из этих явлений.

Помимо этих проблем, данный подход также имеет ряд технических опасностей. Окутывание легочного аутоотрансплантата в Дакроновый протез может вызвать искажение его естественной геометрии, что потенциально может привести к ранней АР. Еще одна ловушка — это вероятность деформации или перегиба коронарных артерий Дакроновым трансплантатом. Очень важно убедиться, что коронарные анастомозы включают стенку аутоотрансплантата и Дакроновый трансплантат во время коронарной реимплантации, чтобы избежать перегиба коронарной артерии. Еще одна проблема — это возможность скопления крови в свободном пространстве между стенкой аутоотрансплантата и Дакроновым трансплантатом, с образованием гематомы, которая может сдавливать корень неоаорты или создавать очаг инфекции. Например, Чернов И. И. и др. наоборот рекомендуют не захватывать сосудистый протез, а только легочный аутографт при имплантации устьев коронарных артерий во избежание перегиба и накопления гематомы между протезом и неоаортой [34]. Сам дакрон, как син-

тетический материал, вызывает некоторые опасения, поскольку он связан с усилением воспалительной реакции вокруг легочного аутоотрансплантата, что может привести к ранней дисфункции и ограничить долгосрочные преимущества операции Росса [35]. Черновым И. И. и др. были опубликованы отличные пятилетние результаты данной методики [36].

Другими авторами было предложено использовать альтернативные синтетические материалы, такие как GoreTex (W. L. Gore & Associates Inc., Flagstaff, AZ, USA), но отдаленные результаты на сегодняшний день отсутствуют [37].

Экстраанатомическая аннулопластика и укрепление СТС

Пациенты с АР и расширенным ФК АК имеют повышенный риск дилатации аутоотрансплантата и отказа. Как описано ранее, несколько стратегий с использованием внешней поддержки доказали свою эффективность в снижении риска поздней дилатации аутоотрансплантата. Однако эти стратегии могут ограничивать подвижность легочного аутоотрансплантата и тем самым ограничивать некоторые ожидаемые преимущества процедуры Росса. Стремясь минимизировать риск дилатации аутоотрансплантата, обеспечивая при этом отличную гемодинамику и неограниченную подвижность аутоотрансплантата, некоторые авторы выступают за подход, при котором хирургическое и послеоперационное лечение индивидуально для каждого пациента. Этот подход фокусируется на известных факторах риска дилатации аутоотрансплантата и нацелен на них в соответствии с индивидуальной анатомией и характеристиками пациента. Цель состоит в том, чтобы стабилизировать или поддержать различные компоненты корня неоаорты, чтобы предотвратить дилатацию на всех уровнях: ФК, синусы Вальсальвы и СТС. Другой целью этого подхода является минимизация неконтролируемой артериальной гипертензии, хорошо известного фактора риска ранней дилатации аутоотрансплантата и дисфункции неоАК, что особенно выражено у пациентов с предоперационной АР. Этот адаптированный хирургический подход (рис. 2 С) подробно описан в других источниках [38, 39].

Таким образом, корень аутоотрансплантата ориентирован так, чтобы более тонкий, обращенный влево синус находился в левом коронарном синусе. Перед имплантацией обрезают аутоотрансплантат так, чтобы осталось как можно меньше инфундибулярной мышцы. Аутоотрансплантат помещается в выводной тракт левого желудочка (субаннулярная имплантация) так, что нативное кольцо аорты может обеспечивать кольцевую поддержку. У пациентов с АР выполняют внеаортальную аннулопластику с использованием полного кругового кольца из дакрона для дальнейшей стабилизации кольца аорты [40].

Mazine A и El-Hamamsy I считают, что этот подход более эффективен для предотвращения позднего увеличения диаметра кольца по сравнению с аннулопластичным швом или полукольцами. Чтобы обеспечить дополнительную поддержку, авторы используют собственный некоронарный синус и левую комиссуру в качестве свободной внешней оболочки. Кроме того, легочная артерия обрезается непосредственно над спайкой, чтобы минимизировать объем стенки легочной артерии, которая будет подвергаться системному давлению. У пациентов с диаметром восходящей аорты >36 мм или несоответствием размера $>3-4$ мм между восходящей аортой и СТС аутоотрансплантата во время операции рекомендуют хирургическое лечение восходящей аорты, поскольку расширение СТС является известным механизмом несостоятельности аутоотрансплантата. Чтобы снизить этот риск, устанавливается короткий Дакроновый трансплантат между аутоотрансплантатом и восходящей аортой, который стабилизирует СТС [39]. При использовании этой стратегии жизненно важно, чтобы Дакроновый промежуточный трансплантат был настолько коротким, насколько это необходимо, поскольку авторы наблюдали, что замена восходящей аорты Дакроновым трансплантатом, стабилизируя СТС, приводит к значительному увеличению жесткости корня аутоотрансплантата [41], что может ограничить некоторые преимущества операции и привести к снижению прочности аутоотрансплантата [9]. В дополнение к вышеупомянутым техническим деталям, Mazine A и El-Hamamsy I внедрили строгий ориентированный на пациента протокол удаленного мониторинга артериального давления, нацеленный на систолическое артериальное давление ≤ 110 мм рт.ст. в течение первых 12 мес. после операции. С 2011г данные авторы выполнили >500 процедур Росса с использованием этого подхода с отличными среднесрочными результатами и без признаков дилатации аутоотрансплантата. В недавнем анализе не наблюдалось различий в размерах корня аутоотрансплантата между пациентами с предоперационной АР и аортальным стенозом в течение 7 лет после операции [38]. Для подтверждения долгосрочной стабильности размеров аутоотрансплантата и определения жизнеспособности этого подхода необходимо постоянное наблюдение. В частности, будет интересно определить влияние этого индивидуального хирургического подхода на частоту первичной недостаточности аутоотрансплантата, как это наблюдалось в других исследованиях [42].

Brown JW, et al. проанализировали 31 пациента с двухстворчатым АК и дилатацией восходящего отдела аорты, которым в рамках операции Росса была выполнена аннулопластика в сочетании с протезированием восходящего отдела аорты (рис. 7) [20]. Средний возраст включенных больных составил

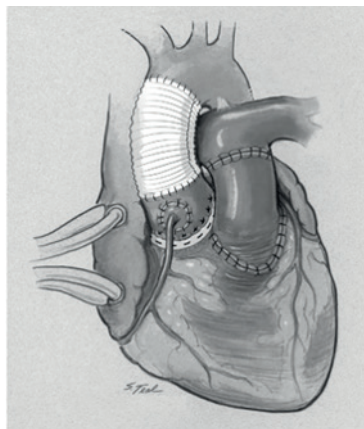
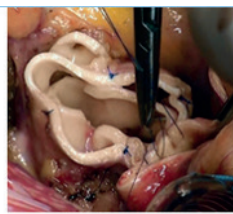


Рис. 7. Аннулопластика АК и протезирование восходящего отдела аорты (адаптировано из [20]).

28,8±14,4 лет. Все пациенты имели от умеренной до выраженной АР. Средний размер сосудистого протеза, который использовали для протезирования восходящей аорты, составил 25±2,6 мм. Среднее время ишемии миокарда составило 94±24 мин, время искусственного кровообращения — 133±28 мин. У троих больных в послеоперационном периоде возникли осложнения: рестернотомия по поводу кровотечения была выполнена в данном случае 3,2%, проблемы с правой коронарной артерией — однократно (3,2%), компартмент-синдром правой нижней конечности также у 1 больного (3,2%). В госпитальном периоде не было летальных исходов. Средний период наблюдения составил 2,5±2,2 года. Диаметр корня аорты увеличился у 3 (10%) больных.

Чернов И. И. и др. проанализировали непосредственные результаты модифицированной операции Росса (рис. 8) у 21 взрослого пациента [34]. Средний возраст включенных больных составил 41±10,1 лет. В 42,9% случаев выполнялись комбинированные вмешательства на сердце. Дилатированный АК имелся у 8 (38,1%) больных. Интрааортальная методика (рис. 6 А) была применена у 12 и окутывание сосудистым протезом (рис. 6 В) у 9 больных. В госпитальном периоде не было летальности. Имелся ряд нефатальных осложнений, таких как: периоперационный инфаркт миокарда — 1 (4,8%), инсульт — 1 (4,8%), рестернотомия по поводу кровотечения — 1 (4,8%), острое почечное повреждение — 3 (14,3%). При контрольной эхокардиографии были отмечены отличные гемодинамические показатели: максимальный градиент на легочном аутографте составил 9,1±5,3 мм рт.ст.

Чуть позже Чернов И. И. и др. представили пятилетние результаты модифицированной операции Росса [36]. Ретроспективно были проанализированы 43 пациента, которым была выполнена модифицированная методика Росса, из них интрааортальную методику применяли в 22 (51,2%) случаях, окуты-



А



В

Рис. 8. Интраоперационная фотография модифицированных методик Росса (адаптировано из [34]).

Примечание: А) интрааортальное окутывание, В) окутывание Дакроновым сосудистым протезом.

вание Дакроновым протезом — 21 (48,8%) случае. Средний возраст больных составил 40,0±11,7 года. Двухстворчатый АК диагностировали у 29 (67,4%) больных. Пятилетняя общая выживаемость, свобода от реоперации и дилатации восходящей аорты или легочного аутографта не менее 5 см составили 97,4%, 100,0% и 100,0%, соответственно.

Несколько исследований последовательно идентифицировали предоперационную АР и дилатацию кольца аорты как предикторы дисфункции ауто-трансплантата. Таким образом, пациенты с этими особенностями представляют собой неоптимальную анатомическую основу для операции Росса. Тем не менее при рассмотрении этих доказательств и выяснении роли процедуры Росса в этой группе пациентов следует иметь в виду несколько важных особенностей. А именно, что процедура Росса представляет собой “эволюционную сказку”, означающую, что, хотя операция была введена более полувека назад, она продолжала развиваться благодаря постепенному пониманию сложных анатомических и физиологических особенностей, связанных с ее выполнением [43]. Как подробно описано в предыдущем разделе, были предложены многочисленные технические модификации и дополнительные меры для снижения риска поздней дисфункции, особенно у пациентов с АР (рис. 2). С внедрением этих методов вполне вероятно, что результаты операции со временем будут улучшаться.

Будущее модифицированной операции Росса

В последние годы был достигнут значительный прогресс в понимании механизмов, которые приводят к дилатации ауто-трансплантата и отказу от него у пациентов с предоперационной АР. Это позволило разработать хирургические стратегии, направленные на предотвращение этого позднего осложнения. Как резюмируется в этой статье, внешняя поддержка легочного ауто-трансплантата является эффективной стратегией предотвращения дилатации. Однако этот подход вызывает теоретические опасения, связанные с ограничением подвижности ауто-трансплантата, потенциально нарушающим гемодинамику корня аорты и сводящим на нет некоторые долгосрочные преиму-

щества операции. Требуется дальнейшие исследования, чтобы определить, приводят ли эти теоретические опасения к клинически значимым результатам. Как упоминалось ранее, у пациентов, у которых развивается дилатация легочного аутоотрансплантата после процедуры Росса, большая часть увеличения диаметра наблюдается вскоре после операции [44]. Таким образом, если бы можно было обеспечить временную внешнюю поддержку аутоотрансплантату на ранней стадии ремоделирования, это позволило бы ему безопасно адаптироваться к системному давлению, а также обеспечило бы неограничительную гемодинамику в долгосрочной перспективе и снизило бы риски, связанные с использованием протезов. Разработка полностью рассасываемых биоинженерных каркасов открывает большие перспективы для реализации этого видения. Данная концепция не нова. Еще в 1993г Mortiz A, et al. предложили окутывание легочного аутоотрансплантата рассасывающимся полилактином 910 [45]. К сожалению, о долгосрочных результатах этого подхода не сообщалось. Совсем недавние достижения в области биоматериалов привели к возрождению этой концепции. Nappi F, et al. разработали биоинженерный полурезорбируемый каркас из композита полидиоксанаона и вспененного политетрафторэтилена и имплантировали его в гетеротопную экспериментальную модель Росса [46]. Каркас был обернут вокруг легочного аутоотрансплан-

тата десяти ягнят и имплантирован в их нисходящую аорту. Через 6 мес. каркас эффективно предотвращал расширение по сравнению с контрольными ягнятами. Эксплантированные аутоотрансплантаты не показали воспалительных изменений, а композит хорошо интегрировался в стенку сосуда. Эти результаты являются многообещающими, и продолжение исследований в этой области потенциально может обеспечить оптимальное решение для пациентов с риском дилатации аутоотрансплантата.

Заключение

Модифицированные методики для внешней поддержки легочного аутографта являются эффективными мерами для предотвращения дилатации, однако этот подход вызывает теоретические опасения, связанные с ограничением подвижности аутографта, потенциально нарушающим гемодинамику корня аорты. Требуется дальнейшие исследования отдаленных результатов, чтобы определить, приводят ли эти теоретические опасения к клинически значимым результатам, также определить наиболее эффективный и безопасный метод модифицированной операции Росса.

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

Литература/References

- 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*. 2021;143(5):e35-e71. doi:10.1161/CIR.0000000000000932. Erratum in: *Circulation*. 2021;143(5):e228. Erratum in: *Circulation*. 2021;143(10):e784.
- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022;43(7):561-632. doi:10.1093/eurheartj/ehab395. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022 Feb 18.
- Çelik M, Milojevic M, Durko AP, et al. Asymptomatic patients with severe aortic stenosis and the impact of intervention. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2021;8(4):35. doi:10.3390/jcdd8040035.
- Cardiovascular Surgery-2019. Bockeria LA (ed.). M.: A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery. 2020. p. 294. (In Russ.) Сердечно-сосудистая хирургия — 2019. Бокерия Л.А. (ред.). М.: МИЦССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России. 2020. 294 с.
- Ross DN. Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft. *Lancet*. 1967;2:956-8. doi:10.1016/S0140-6736(67)90794-5.
- TO THE 20th ANNIVERSARY OF OPERATION ROSS IN RUSSIA (1998-2018). *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2018;22(2):9-10. (In Russ.) К 20-ЛЕТИЮ ОПЕРАЦИИ РОССА В РОССИИ (1998-2018). Патология кровообращения и кардиохирургия. 2018;22(2):9-10.
- 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.
- David TE, David C, Woo A, Manlhiot C. The Ross procedure: outcomes at 20 years. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147:85-93. doi:10.1016/j.jtcvs.2013.08.007.
- Martin E, Mohammadi S, Jacques F, et al. Clinical Outcomes Following the Ross Procedure in Adults: A 25-Year Longitudinal Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1890-9. doi:10.1016/j.jacc.2017.08.030.
- Mastrobuoni S, de Kerchove L, Solari S, et al. The Ross procedure in young adults: over 20 years of experience in our Institution. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2016;49:507-13. doi:10.1093/ejcts/ezv053.
- Brown JW, Ruzmetov M, Rodefeld MD, et al. Incidence of and Risk Factors for Pulmonary Autograft Dilatation After Ross Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:1781-9. doi:10.1016/j.athoracsurg.2006.12.066.
- Kouchoukos NT, Masetti P, Nickerson NJ, et al. The Ross procedure: long-term clinical and echocardiographic follow-up. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:773-81. doi:10.1016/j.athoracsurg.2004.02.033.
- Elkins RC, Lane MM, McCue C, Chandrasekaran K. Ross operation and aneurysm or dilation of the ascending aorta. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;11:50-4.
- Simon-Kupilik N, Bialy J, Moidl R, et al. Dilatation of the autograft root after the Ross operation. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2002;21:470-3. doi:10.1016/S1010-7940(02)00016-7.
- Luciani GB, Mazzucco A. Aortic root disease after the Ross procedure. *Curr Opin Cardiol*. 2006;21:555-60. doi:10.1097/01.hco.0000245742.93453.1d.
- David TE, Omran A, Ivanov J, et al. Dilation of the pulmonary autograft after the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;119:210-20. doi:10.1016/S0022-5223(00)70175-9.
- Skillington PD, Mokhles MM, Takkenberg JJM, et al. The Ross procedure using autologous support of the pulmonary autograft: techniques and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149:S46-52. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.08.068.
- Carrel T, Kadner A. Long-Term Clinical and Imaging Follow-Up After Reinforced Pulmonary Autograft Ross Procedure. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2016;19:59-62. doi:10.1053/j.pcsu.2015.11.005.
- Slater M, Shen I, Welke K, et al. Modification to the Ross procedure to prevent autograft dilatation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2005:181-4. doi:10.1053/j.pcsu.2005.01.022.
- Brown JW, Ruzmetov M, Shahriari AP, et al. Modification of the Ross aortic valve replacement to prevent late autograft dilatation. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2010;37:1002-7. doi:10.1016/j.ejcts.2009.12.012.
- Mazine A, El-Hamamsy I, Verma S, et al. Ross Procedure in Adults for Cardiologists and Cardiac Surgeons: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(22):2761-77. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.2200.
- Poh CL, Buratto E, Larobina M, et al. The Ross procedure in adults presenting with bicuspid aortic valve and pure aortic regurgitation: 85% freedom from reoperation at 20 years. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2018;54:420-6. doi:10.1093/ejcts/ezy073.
- Mazine A, El-Hamamsy I. The Ross procedure is an excellent operation in non-repairable aortic regurgitation: insights and techniques. *Ann Cardiothorac Surg*. 2021;10:463-75. doi:10.21037/acs-2021-rp-25.
- Pacifico AD, Kirkin JK, McGiffin DC, et al. The Ross operation—early echocardiographic comparison of different operative techniques. *J Heart Valve Dis*. 1994;3:365-70.

25. Carrel T, Schwerzmann M, Eckstein F, et al. Preliminary results following reinforcement of the pulmonary autograft to prevent dilatation after the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136:472-5. doi:10.1016/j.jtcvs.2008.02.004.
26. Juthier F, Banfi C, Vincentelli A, et al. Modified Ross operation with reinforcement of the pulmonary autograft: Six-year results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139:1420-3. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.01.032.
27. Koul B, Al-Rashidi F, Bhat M, Meurling C. A modified Ross operation to prevent pulmonary autograft dilatation. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2007;31:127-8. doi:10.1016/j.ejcts.2006.10.005.
28. Ungerleider RM, Ootaki Y, Shen I, Welke KF. Modified Ross procedure to prevent autograft dilatation. *Ann Thorac Surg.* 2010;90:1035-7; discussion 1037. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.09.078.
29. Al Rashidi F, Bhat M, Höglund P, et al. The modified Ross operation using a Dacron prosthetic vascular jacket does prevent pulmonary autograft dilatation at 4.5-year follow-up. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2010;37:928-33. doi:10.1016/j.ejcts.2009.11.008.
30. Roux PM, Saad N. Modified Ross Procedure for Dysplastic Ascending Aorta. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:1754-6. doi:10.1016/S0003-4975(03)00525-3.
31. Vanderveken E, Vastmans J, Verbelen T, et al. Reinforcing the pulmonary artery autograft in the aortic position with a textile mesh: a histological evaluation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018;27:566-73. doi:10.1093/icvts/ivy134.
32. Fries R, Graeter T, Aicher D, et al. In vitro comparison of aortic valve movement after valve-preserving aortic replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132:32-7. doi:10.1016/j.jtcvs.2006.02.034.
33. Furukawa K, Ohteki H, Cao Z-L, et al. Evaluation of native valve-sparing aortic root reconstruction with direct imaging—reimplantation or remodeling? *Ann Thorac Surg.* 2004;77:1636-41. doi:10.1016/j.athoracsur.2003.09.045.
34. Chernov II, Kozmin DY, Makeev SA, et al. Immediate results of modified Ross procedure. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2016;20(1):12-8. (In Russ.) Чернов И. И., Козьмин Д. Ю., Макеев С. А. и др. Непосредственные результаты модифицированной операции Росса. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2016;20(1):12-8.
35. Nappi F, Carotenuto AR, Cutolo A, et al. Compliance mismatch and compressive wall stresses drive anomalous remodelling of pulmonary trunks reinforced with Dacron grafts. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2016;63:287-302. doi:10.1016/j.jmbbm.2016.06.023.
36. Chernov II, Enginiev ST, Kondratyev DA, et al. Five-year outcomes of the modified Ross surgery in adults: experience from one center. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2021;25(3):43-50. (In Russ.) Чернов И. И., Энгиноев С. Т., Кондратьев Д. А. и др. Пятилетние результаты модифицированной операции Росса у взрослых: опыт одного центра. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2021;25(3):43-50. doi:10.21688/1681-3472-2021-3-43-50.
37. Kollar AC, Lick SD, Palacio DM, Johnson RFJ. Ross procedure with a composite autograft using stretch Gore-Tex material. *Ann Thorac Surg.* 2009;88:e34-6. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.06.117.
38. Bouhout I, Ghoneim A, Tusch M, et al. Impact of a tailored surgical approach on autograft root dimensions in patients undergoing the Ross procedure for aortic regurgitation. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2019;56:959-67. doi:10.1093/ejcts/ezz105.
39. Mazine A, Ghoneim A, El-Hamamsy I. The Ross Procedure: How I Teach It. *Ann Thorac Surg.* 2018;105:1294-8. doi:10.1016/j.athoracsur.2018.01.048.
40. Basmadjian L, Basmadjian AJ, Stevens L-M, et al. Early results of extra-aortic annuloplasty ring implantation on aortic annular dimensions. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151:1280-5.e1. doi:10.1016/j.jtcvs.2015.12.014.
41. Lenoir M, Emmott A, Bouhout I, et al. Autograft remodeling after the Ross procedure by cardiovascular magnetic resonance imaging: Aortic stenosis versus insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2022;163(2):578-87.e1. doi:10.1016/j.jtcvs.2020.03.185.
42. David TE, Woo A, Armstrong S, Maganti M. When is the Ross operation a good option to treat aortic valve disease? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139:65-8. doi:10.1016/j.jtcvs.2009.09.053.
43. Yacoub MH. The Ross operation — an evolutionary tale. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2006;14:1-2. doi:10.1177/021849230601400101.
44. Hokken RB, Takkenberg JJM, van Herwerden LA, et al. Excessive pulmonary autograft dilatation causes important aortic regurgitation. *Heart.* 2003;89:933-4. doi:10.1136/heart.89.8.933.
45. Mortiz A, Domanig E, Marx M, et al. Pulmonary autograft valve replacement in the dilated and asymmetric aortic root. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 1993;7:405-8. doi:10.1016/1010-7940(93)90003-t.
46. Nappi F, Spadaccio C, Fraldi M, et al. A composite semiresorbable armoured scaffold stabilizes pulmonary autograft after the Ross operation: Mr Ross's dream fulfilled. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151:155-64.e1. doi:10.1016/j.jtcvs.2015.09.084.



Мальнотриция как фактор, усугубляющий течение хронической сердечной недостаточности в пожилом и старческом возрасте

Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Крылов К. Ю., Ерусланова К. А., Федин М. А.

Болезни сердечно-сосудистой системы являются основными причинами смертности в современном мире. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — терминальная стадия развития большинства сердечно-сосудистых заболеваний. Распространенность ХСН увеличивается у пациентов старших возрастных групп. В то же время с возрастом растет количество гериатрических синдромов, одним из которых является мальнотриция. Исследования последних лет демонстрируют взаимоотягачивающее влияние сердечной недостаточности и мальнотриции, а также то, что коррекция мальнотриции может улучшать течение сердечной недостаточности. Внедрение скрининга и своевременная коррекция мальнотриции позволит снизить частоту госпитализаций и смертность у гериатрических пациентов с ХСН.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, старческая астения, мальнотриция.

Отношения и деятельность. Статья написана в рамках государственного задания "Комплексный подход к диагностике и ведению хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста".

ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Ткачева О. Н. — д.м.н., профессор, директор ОСП РГНКЦ, главный внештатный гериатр Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4193-688X, Котовская Ю. В. — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ОСП РГНКЦ, ORCID: 0000-0002-1628-5093, Крылов К. Ю. — врач-анестезиолог-реаниматолог ОСП РГНКЦ, ORCID: 0000-0002-1807-7546, Ерусланова К. А. — м.н.с. лаборатории сердечно-сосудистого старения ОСП РГНКЦ, ORCID: 0000-0003-0048-268X, Федин М. А.* — врач-кардиолог ОСП РГНКЦ, ORCID: 0000-0002-1219-8398.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): komrad.fedin2009@yandex.ru

ГС — гериатрический синдром, СА — старческая астения, СН — сердечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 08.07.2021

Рецензия получена 08.08.2021

Принята к публикации 14.02.2022



Для цитирования: Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Крылов К. Ю., Ерусланова К. А., Федин М. А. Мальнотриция как фактор, усугубляющий течение хронической сердечной недостаточности в пожилом и старческом возрасте. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(1S):4583. doi:10.15829/1560-4071-2022-4583

Malnutrition as a factor aggravating the heart failure course in the elderly and senile age

Tkacheva O. N., Kotovskaya Yu. V., Krylov K. Yu., Eruslanova K. A., Fedin M. A.

Cardiovascular diseases are the main death causes in the modern world. Heart failure (HF) is the terminal stage of most cardiovascular diseases. The prevalence of HF is increasing in patients of older age groups. At the same time, the number of geriatric syndromes increases with age, one of which is malnutrition. Recent studies demonstrate the mutually aggravating effect of heart failure and malnutrition, and that the correction of malnutrition can improve the heart failure course. The introduction of screening and timely correction of malnutrition will reduce the hospitalization and mortality rates in geriatric patients with HF.

Keywords: heart failure, senile asthenia, malnutrition.

Relationships and Activities. The article was prepared within the state assignment "An integrated approach to the diagnosis and management of heart failure in elderly and senile patients."

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Tkacheva O. N. ORCID: 0000-0002-4193-688X, Kotovskaya Yu. V. ORCID: 0000-0002-1628-5093, Krylov K. Yu. ORCID: 0000-0002-1807-7546, Eruslanova K. A. ORCID: 0000-0003-0048-268X, Fedin M. A.* ORCID: 0000-0002-1219-8398.

*Corresponding author: komrad.fedin2009@yandex.ru

Received: 08.07.2021 **Revision Received:** 08.08.2021 **Accepted:** 14.02.2022

For citation: Tkacheva O. N., Kotovskaya Yu. V., Krylov K. Yu., Eruslanova K. A., Fedin M. A. Malnutrition as a factor aggravating the heart failure course in the elderly and senile age. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(1S):4583. doi:10.15829/1560-4071-2022-4583

Ключевые моменты

- Мальнотриция влияет на прогноз сердечной недостаточности у пожилых пациентов.
- В клинической практике используются шкалы для скрининга и диагностики мальнотриции.
- Врач-кардиолог может ориентироваться на результаты шкал при ведении данных пациентов.

Key points

- Malnutrition affects the prognosis of heart failure in elderly patients.
- Scales for malnutrition screening and diagnosis are used in clinical practice.
- The cardiologist can be guided by the scales in the management of such patients.

Графическое резюме

Вдвое увеличивается риск
госпитализации и смерти
от сердечной недостаточности

Мальнутриция

Диагностика:

- Краткая шкала оценки питания (MNA)
- Шкала MUST
- Биохимические параметры крови: альбумин, железо, ферритин, витамин Д

Пожилой пациент

Сердечная недостаточность

Лечение:

- Консультация диетолога (нутрициолога), гериатра с определением объема коррекции белково-энергетической недостаточности
- При выявлении дефицита железа — назначение

В настоящее время болезни сердечно-сосудистой системы являются основной причиной смерти в мире. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — финальная стадия развития большинства сердечно-сосудистых заболеваний, и число пациентов с данным заболеванием неуклонно растет. Только в России по данным исследования ЭПОХА-ХСН доля пациентов с ХСН в популяции с 1998 по 2014 гг. увеличилась с 4,9% до 10,2%, и наибольший прирост идет за счет увеличения числа больных с сердечной недостаточностью (СН) с сохраненной фракцией выброса [1, 2]. Основными причинами ХСН являются “возраст ассоциированные заболевания”: артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца [3, 4]. И, как результат, распространенность пациентов с ХСН в популяции возрастает: по данным Российских эпидемиологических исследований распространенность ХСН, в т.ч. клинически выраженной, увеличивается с 10% среди людей старше 70 лет до 70% у лиц старше 90 лет [5].

В то же время, по мере старения, увеличивается риск развития старческой астении (СА) и увеличивается число гериатрических синдромов (ГС), приходящихся на 1 человека. У людей старше 65 лет широко распространены сенсорные дефициты, саркопения, мальнутриция, когнитивные нарушения, депрессия, социальная изоляция, коморбидность и полипрагмазия [6]. Исследования неоднократно демонстрировали ассоциации между СА и сердечно-сосудистыми заболеваниями, в т.ч. и ХСН [7]. Khan H, et al. в 2013 г. продемонстрировали, что СА является независимым фактором развития ХСН [8], а Wang X, et al. в 2018 г. обнаружили, что сочетание СА и ХСН может увеличить риск смерти на 70% [9]. Одним из наиболее распространенных ГС во всем мире является мальнутриция (нарушение питания). Согласно определению

Всемирной организации здравоохранения мальнутриция включает дефицит, избыток или нарушение баланса потребления энергии и нутриентов и может проявляться в таких формах, как недоедание, неадекватное потребление витаминов и микроэлементов, избыточный вес, ожирение и неинфекционные заболевания, связанные с питанием. Уже имеются данные, которые показывают, что мальнутриция очень часто сочетается с СН, как острой, так и хронической [10, 11]. Проблема мальнутриции, а также способов её диагностики и коррекции у пациентов с ХСН актуальна и активно изучается в настоящее время [12]. Целью данного обзора является наглядная демонстрация важности своевременной диагностики и коррекции мальнутриции у пациентов с ХСН. Для основного поиска источников использовали интернет-ресурс PubMed, также использовали базу данных eLIBRARY за последние 10 лет. Сайты издательств Springer и Elsevier использовались для доступа к полному тексту статей. В обзор были включены источники информации, в которых освещались вопросы выбора рациона питания у различных групп пациентов. Информационные запросы включали следующую совокупность ключевых слов: “malnutrition, (chronic) heart failure, older adults, frailty, obesity”.

Мальнутриция у пациентов с ХСН

Чаще всего мальнутриция определяется как синдром недостаточности питания или белково-энергетическая недостаточность. Клинические рекомендации по недостаточности питания (мальнутриции) у пациентов пожилого и старческого возраста в первую очередь посвящены именно этому виду нарушения питания [13].

Согласно клиническим рекомендациям, для пациентов пожилого и старческого возраста предло-

жен алгоритм диагностики, который основывается на результатах скрининговых шкал (краткая шкала оценки питания, универсальный скрининг недостаточности питания и скрининг нутритивного риска) при наличии 1 фенотипического и 1 этологического критерия [13].

Мальнотриция довольно часто встречается у пожилых людей и имеет тяжелые последствия для здоровья. Исследования показывают, что каждый четвертый госпитализированный пациент имеет или может иметь синдром мальнотриции [14], а само по себе наличие этого синдрома может увеличивать сроки госпитализации и смертность, а также увеличивает количество затрат на лечение [15, 16]. Среди проживающих дома пациентов пожилого и старческого возраста распространенность недостаточности питания составляет 5–30%. В пансионатах по уходу за пожилыми людьми распространенность недостаточности питания варьирует от 16 до 70% [13]. У пациентов пожилого и старческого возраста выявление и своевременная коррекция недостаточности питания играет особенно важную роль, т.к. мальнотриция может приводить к развитию и/или прогрессированию ГС. Исследование PICNIC показало негативное влияние мальнотриции на прогноз у пациентов с ХСН, а также то, что коррекция недостаточности питания снижает риск смерти у данной группы пациентов. В исследование было включено 120 пациентов с острой декомпенсацией СН, у 59 (49,2%) была выявлена гипоальбуминемия, при коррекции риск повторной госпитализации по причине декомпенсации ХСН и смерти от всех причин снижался с 61,3% до 28,6% [17]. В проспективном когортном исследовании, включавшем 467 пациентов (средний возраст 76 лет) и опубликованном в 2021г, было показано негативное влияние мальнотриции на прогноз у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией СН: снижение уровня альбумина увеличивало риск смерти на 13%, диагностированная мальнотриция с использованием шкалы Mini-Nutritional-Assessment MNA увеличивала риск смерти в 2 раза, а с помощью шкалы MUST — в 1,2 раза [12]. С учетом мультиэтиологичности мальнотриции у пациентов пожилого и старческого возраста подходы к коррекции недостаточности питания включают этиологические, медико-психосоциальные, социальные аспекты и в каждом случае подбираются индивидуально [18].

Сочетание мальнотриции и СН приводит к ряду негативных последствий. По данным польского одноцентрового проспективного исследования, включившего 120 пациентов (средний возраст 55 ± 11 лет), госпитализированных с обострением СН, у пациентов с мальнотрицией риск повторных обострений СН, требующих госпитализаций, был значимо выше по сравнению с нормальным питанием: 82% vs 30%, $p=0,004$ [19]. В другом проспективном когортном ис-

следовании показано, что у 50 амбулаторных пациентов (средний возраст 74,3) с систолической СН мальнотриция ассоциирована с большим риском смерти и госпитализаций (отношение шансов 8,0 и 8,1, соответственно) [10].

Ещё одно проспективное исследование, проведенное в Испании, включившее с 2011 по 2016гг 304 пациентов, госпитализированных в отделение СН, показало, что мальнотриция, выявленная с применением шкалы MNA у пациентов с ХСН, является независимым предиктором смертности (отношение рисков 2,73; 95% доверительный интервал 1,55–4,81) [20].

В настоящее время активно изучаются лабораторные показатели статуса питания при СН. Так, Kinugasa Y, et al. в своём исследовании изучили взаимосвязь между тяжестью ХСН (оценивалась посредством определения уровня мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови), показателями питания и уровнями воспалительных цитокинов (оценивались сывороточный фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6, грелин и лептин) [21]. В исследование было включено 152 пациента (средний возраст 77 ± 11 лет). Была выявлена взаимосвязь тяжелой ХСН с низкими показателями питания по биохимическому анализу крови и высоким уровнем воспалительных цитокинов [21].

У пациентов с ХСН имеет место дефицит не только макроэлементов, но также витаминов и микроэлементов.

Показана частая встречаемость дефицита кальция, магния и витамина D при ХСН [21–23]. Другим распространённым дефицитом у пациентов с ХСН является дефицит железа. Он связан с тяжестью заболевания и является сильным и независимым предиктором неблагоприятных исходов течения ХСН [24]. В проспективном когортном исследовании 2019г верифицировали роль витаминов С, Е и бета-каротина, которые являются антиоксидантами и могут оказывать защитное действие на сосудистую сеть. По их данным, у 140 (40%) из 251 пациентов с СН был обнаружен дефицит витамина С и его снижение негативно сказывалось на риске развития сердечно-сосудистых событий (отношение рисков 1,95; 95% доверительный интервал 1,08–3,51) [25].

Диагностика и лечение мальнотриции у пациентов с ХСН

В контексте мультидисциплинарной медицины, рекомендованной Европейским обществом кардиологов, у пациентов с СН необходимо систематически оценивать состояние питания. В настоящее время не существует “золотого стандарта” для раннего выявления мальнотриции, особенно в условиях кардиологического стационара или амбулаторного кардиологического приема. Согласно российским рекомендациям, для скрининга рекомендовано использовать одну

из трех скрининговых шкал. В некоторых исследованиях показано преимущество шкалы MNA-SF (Mini Nutritional Assessment — Short Form) — скрининговой шкалы, используемой для оценки статуса питания, включающей вопросы, касающиеся других гериатрических проблем (когнитивные нарушения и депрессия, подвижность, острые заболевания или психологический стресс, похудание и статус питания), которые могут не только определять мальнотрицию, но также предоставлять информацию о синдроме СА. Анализ с помощью MNA-SF предоставляет дополнительную информацию о некоторых проблемах со здоровьем, таких как когнитивные способности, перед другими методами оценки риска развития мальнотриции у пациентов пожилого возраста с СН. Относительным минусом данной шкалы является большое количество вопросов и время, которое необходимо затратить на ее выполнение [26, 27].

Обсуждается возможность использования таких биомаркеров нутритивного статуса, как ферритин, гемоглобин, альбумин и общий холестерин для диагностики недостаточности питания у пожилых людей, которые также входят в рекомендации по мальнотриции у пациентов пожилого и старческого возраста. Так, в исследовании, проведенном Pavlovic J, et al., в группе 446 пациентов старше 65 лет показана взаимосвязь мальнотриции (оценена по шкалам, в т.ч. MNA) с низким уровнем ферритина, гемоглобина, альбумина и общего холестерина. Однако точность этих маркеров в диагностике мальнотриции и риска мальнотриции среди пожилых пациентов была статистически не достоверна [28]. В другом метаанализе показано, что гемоглобин и общий холестерин могут быть полезными биомаркерами недостаточности питания у пожилых людей, однако требуются уточнения их референсных диапазонов и пороговых значений для диагностирования мальнотриции [29].

Ещё более сложным вопросом является возможность использования альбумина для диагностики мальнотриции при СН. С одной стороны, в литературе описано, что низкий уровень альбумина коррелирует со шкалами MUST (Malnutrition Universal Screening Tool — простой инструмент скрининга мальнотриции, оценивающий индекс массы тела, потерю веса, влияние острого заболевания), MNA-SF и связан с неблагоприятными исходами у пациентов с ХСН [12]. Однако влияние статуса питания на сывороточный альбумин в этом случае не совсем очевиден. Белково-энергетическая недостаточность у взрослых не всегда вызывает гипоальбуминемию, а при тяжелой СН снижается синтез белка в печени. Исходя из этого, гипоальбуминемия связана статистически со статусом питания и повышенной смертностью, но не обязательно может быть вызвана недостатком как таковым.

Открытым остаётся вопрос способов коррекции мальнотриции у пациентов с СН. Рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению острой и ХСН 2021г [30] касаются только необходимости мониторинга и предотвращения недостаточности питания у пациентов с СН. Однако в руководстве нет конкретных рекомендаций по питанию для пациентов с СН, тогда как пациенты с данным заболеванием относятся к группе риска по развитию мальнотриции, для которых наблюдаются высокие показатели заболеваемости и смертности при наличии белково-энергетической недостаточности [30].

Диетические рекомендации для пациентов с СН традиционно сосредоточены на ограничении потребления натрия и жидкости, но низкое качество диеты у пациентов с СН часто может способствовать росту их заболеваемости и смертности. Строгие ограничительные диеты у пациентов с ХСН не могут быть применены ввиду частой встречаемости белково-энергетической недостаточности, а также дефицитов макроэлементов и микроэлементов.

Хотя доказано, что недостаточное потребление и низкие уровни питательных микроэлементов в плазме связаны с неблагоприятными клиническими исходами [24, 27], доказательства, подтверждающие эффективность терапевтического их восполнения, ограничены. В анализе исследования PICNIC, которое уже было описано выше, Bonilla-Palomas JL, et al. показали, что подбор индивидуализированного питания для пациентов с дефицитами питания снижает смертность (20,3% пациентов умерли в группе вмешательства и 47,5% в группе контроля) и частоту госпитализаций (10,2% vs 36,1%) [31]. В ходе исследования NHANES III было описано, что увеличение потребления энергии, белка (красное мясо) и овощей связано с улучшением статуса питания у пациентов с ХСН (в исследование было включено 445 пациентов в возрасте $55,1 \pm 5,9$ лет) [32]. В проспективном когортном исследовании EFFORT (645 пациентов с острой и ХСН) было продемонстрировано, что у госпитализированных пациентов с ХСН и мальнотрицией индивидуальная нутритивная поддержка по сравнению со стандартным больничным питанием снижала риск смерти к 30-му дню наблюдения (умерли 27 из 321 пациента группы вмешательства (8,4%) по сравнению с 48 из 324 (14,8%) пациентов контрольной группы), наблюдалось снижение частоты основных сердечно-сосудистых событий (17,4% vs 26,9%). При этом наибольшая польза от нутритивной поддержки была показана у пациентов с высоким риском дефицитов питания, что в очередной раз доказало важность скрининга на мальнотрицию при поступлении в больницу с последующей разработкой индивидуальной диеты для пациентов с дефицитами питания [33].

Широко обсуждается проблема использования пищевых добавок для восполнения дефицита макро- и микронутриентов при ХСН. Долгое время изучается влияние приема витамина D-25-ОН и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на риск смерти от разных заболеваний, в т.ч. сердечно-сосудистых. Тем не менее в опубликованном исследовании VITAL не подтверждено положительное влияние приема витамина D₃ и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на риск сердечно-сосудистых нарушений [34].

В рандомизированном клиническом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании AFFIRM-ANF (1142 пациента со средним возрастом 71 год) было показано, что терапия препаратами железа позволяет снизить частоту госпитализаций по поводу СН у пациентов с дефицитом железа после острой СН [35]. Результаты, в т.ч. и этого исследования, легли в основу изменения рекомендаций по ведению пациентов с СН Европейского общества кардиологов: теперь у всех пациентов, госпитализированных с декомпенсацией СН, необходимо оценивать уровень железа и насыщения трансферрина и в случае выявления снижения назначать терапию препаратами карбоксимальтозы железа [30].

Также в литературе активно обсуждаются способы коррекции гипоальбуминемии и их влияние на прогноз течения заболевания, т.к. была показана взаимосвязь низкого уровня альбумина в сыворотке крови и неблагоприятных исходов [17].

СН и ожирение

Еще одной проблемой у пациентов с СН является ожирение. Оно является фактором риска развития СН, и снижение массы тела является обычным подходом к профилактике СН. Однако потеря массы тела у пациентов с СН и ожирением является спорным вопросом из-за парадокса меньшей смертности у пациентов с ожирением и СН [36]. Хотя механизм, лежащий в основе парадокса ожирения, сложен, метаанализ показывает, что преднамеренная потеря массы тела с помощью бариатрической хирургии действительно может улучшить структуру и функцию сердца [37].

Несмотря на то, что с возрастом распространенность избыточной массы тела и ожирения увеличивается, для людей пожилого возраста характерно развитие саркопенического ожирения с уменьшением мышечной массы [38]. Диетические вмешательства и фармакологические методы коррекции веса недостаточно изучены у пожилых пациентов с СН.

Взаимосвязь мальнутриции с другими ГС у пациентов с СН

ГС широко распространены среди пациентов с ХСН. Они имеют тесную взаимосвязь, влияют друг

на друга и ухудшают течение хронических заболеваний. В настоящее время в литературе встречаются данные о влиянии на ХСН отдельных ГС, таких как саркопения, мальнутриция, когнитивный статус, депрессия [39, 40].

Значительная часть пациентов с СН имеет сопутствующие когнитивные дефициты [41]. Также широко распространены депрессия и тревожные расстройства, ухудшающие прогноз пациентов [42]. Эти состояния во многом патогенетически обусловлены ХСН. Однако эти дефициты могут приводить к недоеданию или несбалансированному питанию, а ухудшение нутритивного статуса будет оказывать негативное влияние на течение ХСН, таким образом замыкая порочный круг. В настоящее время имеются ограниченные данные, насколько нутритивная поддержка может повлиять на два другие звена этой цепи.

Другими, тесно связанными с СН и мальнутрицией, синдромами являются кахексия и саркопения. Скорость основного обмена увеличивается при ХСН, но общее недоедание может играть определенную роль в развитии кахексии и саркопии, особенно у пожилых людей [43]. Не <10-20% амбулаторных пациентов с систолической ХСН развивают клинически значимые синдромы кахексии и саркопии. Показано, что при их сочетании с ХСН у пациентов отмечаются более высокие лабораторные маркеры воспаления, усиливается протеолиз скелетных мышц, а, следовательно, снижаются их масса и сила. Статистически показано, что саркопения ассоциирована с неблагоприятным прогнозом у пожилых пациентов с ХСН [44]. Исходя из этого, возникает вопрос, можно ли, воздействуя на нутритивный статус, повлиять на развитие саркопии напрямую (корректируя белково-энергетическую недостаточность) или опосредованно (улучшая течение ХСН, а следовательно, уменьшая хроническое воспаление и протеолиз). В свою очередь, коррекция саркопии может привести к повышению реабилитационного потенциала пациента, что будет влиять на прогноз ХСН. Эта проблема также мало изучена.

Нельзя не упомянуть и взаимосвязь ХСН, мальнутриции и остеопороза. Показано, что ХСН сама по себе является риском развития остеопороза [45]. Ещё не исследовано, какова роль в этой взаимосвязи нутритивного статуса, но можно предполагать, что его улучшение благоприятно сказывается на структуре костной ткани.

В свою очередь, воздействие на статус питания, коррекция саркопии и остеопороза способны опосредованно влиять и на такой ГС, как падения и переломы.

Другая часто встречающаяся проблема при лечении пожилых пациентов с ХСН — полипрагмазия,

обусловленная полиморбидностью. Эта проблема сложна сама по себе, а в контексте мальнутриции, можно лишь предполагать, насколько статус питания влияет на фармакологическое взаимодействие таблетированных средств на всех его этапах. В свою очередь, многие лекарственные препараты могут привести к дефицитам макро- и микронутриентов. Рекомендаций по данной проблеме в настоящее время нет.

Пациент пожилого и старческого возраста с СН, пришедший на прием к кардиологу или госпитализированный в кардиологическое отделение в связи с декомпенсацией СН, выходит за рамки рекомендаций по ведению пациентов с СН и требует индивидуального подхода. Одним из наиболее часто встречаемых и достоверно влияющих на прогноз у этих пациентов ГС является мальнутриция. Состояние, которое может проявляться как белково-энергетической недостаточностью, так и ожирением. Для его диагностики возможно использовать простые шкалы, по результатам которых можно и нужно направлять пациента на консультации к нутрициологам для разработки плана индивидуального питания.

Литература/References

- Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russian Journal of Cardiology. 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
- Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. Circ Res. 2019;124(11):1598-617. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.313572.
- Di Palo KE, Barone NJ. Hypertension and Heart Failure: Prevention, Targets, and Treatment. Heart Fail Clin. 2020;16(1):99-106. doi:10.1016/j.hfc.2019.09.001.
- Sitnikova MYu, Khokhlunov SM, Shlyakhto EV, et al. Results of the Russian hospital register of chronic heart failure in 3 constituent entities of the Russian Federation. Cardiology. 2015;55(10):13-21. (In Russ.) Ситникова М.Ю., Хохлунов С.М., Шляхто Е.В. и др. Результаты Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности в 3 субъектах Российской Федерации. Кардиология. 2015;55(10):13-21. doi:10.18565/cardio.2015.10.5-13.
- Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. Kardiologiya. 2021;61(4):4-14. (In Russ.) Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. Кардиология. 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
- Tkacheva ON, Runikhina NK, Ostapenko VS, et al. Prevalence of geriatric syndromes among people aged 65 years and older at four community clinics in Moscow. Clinical interventions in aging. 2018;9(13):251-9. doi:10.2147/CIA.S153389.
- Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, et al. Clinical guidelines on frailty. Russian Journal of Geriatric Medicine. 2020;(1):11-46. (In Russ.) Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации "Старческая астения". Российский журнал гериатрической медицины. 2020;(1):11-46. doi:10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.
- Khan H, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulos VV, et al. Frailty and risk for heart failure in older adults: the health, aging, and body composition study. Am Heart J. 2013;166(5):887-94. doi:10.1016/j.ahj.2013.07.032.
- Wang X, Zhou C, Li Y, et al. Prognostic Value of Frailty for Older Patients with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. Biomed Res Int. 2018;2018:8739058. doi:10.1155/2018/8739058.
- Sargento L, Satendra M, Almeida I, et al. Nutritional status of geriatric outpatients with systolic heart failure and its prognostic value regarding death or hospitalization, biomarkers and quality of life. J Nutr Health Aging. 2013;17(4):300-4. doi:10.1007/s12603-013-0030-y.
- Aggarwal A, Kumar A, Gregory MP, et al. Nutrition assessment in advanced heart failure patients evaluated for ventricular assist devices or cardiac transplantation. Nutr Clin Pract. 2013;28(1):112-9. doi:10.1177/0884533612457948.
- Sze S, Pellicori P, Zhang J, et al. The impact of malnutrition on short-term morbidity and mortality in ambulatory patients with heart failure. Am J Clin Nutr. 2021;113(3):695-705. doi:10.1093/ajcn/nqaa311.
- Tkacheva ON, Tutelyan VA, Shestopalov AE, et al. Nutritional insufficiency (malnutrition) in older adults. Clinical recommendations. Russian Journal of Geriatric Medicine. 2021;(1):15-34. (In Russ.) Ткачева О.Н., Тутельян В.А., Шестопалов А.Е. и др. Недостаточность питания (мальнутриция) у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. Российский журнал гериатрической медицины. 2021;(1):15-34. doi:10.37586/2686-8636-1-2021-15-34.
- Álvarez-Hernández J, Planas Vila M, León-Sanz M, et al. PREDyCES researchers. Prevalence and costs of malnutrition in hospitalized patients; the PREDyCES Study. Nutr Hosp. 2012;27(4):1049-59. doi:10.3305/nh.2012.27.4.5986.
- Leiva Badosa E, Badia Tahull M, Virgili Casas N, et al. Hospital malnutrition screening at admission: malnutrition increases mortality and length of stay. Nutr Hosp. 2017;34(4):907-13. doi:10.20960/nh.657.
- Lim SL, Ong KC, Chan YH, et al. Malnutrition and its impact on cost of hospitalization, length of stay, readmission and 3-year mortality. Clin Nutr. 2012;31(3):345-50. doi:10.1016/j.clnu.2011.11.001.
- Ramiro-Ortega E, Bonilla-Palomas JL, Gámez-López AL, et al. Nutritional intervention in acute heart failure patients with undernutrition and normalalbuminemia: A subgroup analysis of PICNIC study. Clin Nutr. 2018;37(5):1762-4. doi:10.1016/j.clnu.2017.07.009.
- Sellier C. Malnutrition chez la personne âgée, dépister et prendre en charge [Malnutrition in the elderly, screening and treatment]. Soins Gerontol. 2018;23(133):12-7. French. doi:10.1016/j.sger.2018.06.003.
- Kažunza-Oleksy M, Krzysztofik H, Migaj J, et al. Relationship between Nutritional Status and Clinical and Biochemical Parameters in Hospitalized Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction, with 1-year Follow-Up. Nutrients. 2020;12(8):2330. doi:10.3390/nu12082330.
- Bonilla Palomas JL, Gámez López AL, Moreno Conde M, et al. Influencia de la desnutrición sobre la mortalidad a largo plazo en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca crónica [Impact of malnutrition on long-term mortality in outpatients with chronic heart failure]. Nutr Hosp. 2017;34(5):1382-9. Spanish. doi:10.20960/nh.1131.
- Kinugasa Y, Kato M, Sugihara S, et al. Geriatric nutritional risk index predicts functional dependency and mortality in patients with heart failure with preserved ejection fraction. Circ J. 2013;77(3):705-11. doi:10.1253/circj.12-1091.
- Porto CM, Silva VL, da Luz JSB, et al. Association between vitamin D deficiency and heart failure risk in the elderly. ESC Heart Fail. 2018;5(1):63-74. doi:10.1002/ehf2.12198.

Заключение

В настоящее время актуальной является разработка комплексного подхода в ведении пожилых пациентов с ХСН, учитывающего не только клиническую картину заболевания, но и наличие у них других ГС. Особая роль в контексте мультидисциплинарной медицины отводится проблемам мальнутриции при ХСН. Внедрение методов скрининга риска развития недостаточности питания и раннего выявления мальнутриции позволит более точно прогнозировать риски прогрессирования ХСН, а разработка методов их коррекции на начальных этапах позволит снизить частоту госпитализаций и смертность у этой категории пациентов. Командная работа с привлечением к лечению пациентов смежных специалистов (диетологов, нутрициологов, гериатров и врачей-реабилитологов) должна со временем стать стандартом лечения пожилых пациентов с СН.

Отношения и деятельность. Статья написана в рамках государственного задания "Комплексный подход к диагностике и ведению хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста".

23. Song EK, Kang SM. Micronutrient Deficiency Independently Predicts Adverse Health Outcomes in Patients With Heart Failure. *J Cardiovasc Nurs*. 2017 Jan/Feb;32(1):47-53. doi:10.1097/JCN.0000000000000304.
24. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J*. 2013;165(4):575-82.e3. doi:10.1016/j.ahj.2013.01.017.
25. Wu JR, Song EK, Moser DK, Lennie TA. Dietary Vitamin C Deficiency Is Associated With Health-Related Quality of Life and Cardiac Event-free Survival in Adults With Heart Failure. *J Cardiovasc Nurs*. 2019;34(1):29-35. doi:10.1097/JCN.0000000000000521.
26. Sze S, Pellicori P, Zhang J, et al. Agreement and Classification Performance of Malnutrition Tools in Patients with Chronic Heart Failure. *Curr Dev Nutr*. 2020;4(6):nzaa071. doi:10.1093/cdn/nzaa071.
27. Joaquín C, Puig R, Gastelurrutia P, et al. Mini nutritional assessment is a better predictor of mortality than subjective global assessment in heart failure out-patients. *Clin Nutr*. 2019;38(6):2740-6. doi:10.1016/j.clnu.2018.12.001.
28. Pavlović J, Račić M, Ivković N. Serum Biomarkers Associated with Malnutrition and Nutritional Risk in Elderly Primary Care Patients: A Cross-sectional Study from Bosnia and Herzegovina. *Zdr Varst*. 2020;60(1):30-7. doi:10.2478/sjph-2021-0006.
29. Zhang Z, Pereira SL, Luo M, Matheson EM. Evaluation of Blood Biomarkers Associated with Risk of Malnutrition in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017;9(8):829. doi:10.3390/nu9080829.
30. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Oct 14.
31. Bonilla-Palomas JL, Gámez-López AL, Castillo-Domínguez JC, et al. Nutritional Intervention in Malnourished Hospitalized Patients with Heart Failure. *Arch Med Res*. 2016;47(7):535-40. doi:10.1016/j.arcmed.2016.11.005.
32. Sattler ELP, Ishikawa Y, Trivedi-Kapoor R, et al. Association between the Prognostic Nutritional Index and Dietary Intake in Community-Dwelling Older Adults with Heart Failure: Findings from NHANES III. *Nutrients*. 2019;11(11):2608. doi:10.3390/nu11112608.
33. Hersberger L, Dietz A, Bürgler H, et al. Individualized Nutritional Support for Hospitalized Patients With Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(18):2307-19. doi:10.1016/j.jacc.2021.03.232.
34. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al.; VITAL Research Group. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(1):33-44. doi:10.1056/NEJMoa1809944.
35. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al.; AFFIRM-AHF investigators. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10266):1895-904. doi:10.1016/S0140-6736(20)32339-4. Erratum in: *Lancet*. 2021;398(10315):1964.
36. Carbone S, Lavie CJ, Elagizi A, et al. The Impact of Obesity in Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2020;16(1):71-80. doi:10.1016/j.hfc.2019.08.008.
37. Zhai AB, Haddad H. The impact of obesity on heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2017;32(2):196-202. doi:10.1097/HCO.0000000000000370.
38. Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, et al. Clinical guidelines frailty. Part 2. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(2):115-30. (In Russ.) Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Рунихина Н. К. и др. Клинические рекомендации "Старческая астенция". Часть 2. Российский журнал гериатрической медицины. 2020;(2):115-30. doi:10.37586/2686-8636-2-2020-115-130.
39. Havakuk O, King KS, Grazette L, et al. Heart Failure-Induced Brain Injury. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(12):1609-16. doi:10.1016/j.jacc.2017.01.022.
40. Warraich HJ, Kitzman DW, Whellan DJ, et al. Physical Function, Frailty, Cognition, Depression, and Quality of Life in Hospitalized Adults ≥60 Years With Acute Decompensated Heart Failure With Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2018;11(11):e005254. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005254.
41. Cannon JA, Moffitt P, Perez-Moreno AC, et al. Cognitive Impairment and Heart Failure: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Card Fail*. 2017;23(6):464-75. doi:10.1016/j.cardfail.2017.04.007.
42. Celano CM, Villegas AC, Albanese AM, et al. Depression and Anxiety in Heart Failure: A Review. *Harv Rev Psychiatry*. 2018;26(4):175-84. doi:10.1097/HRP.0000000000000162.
43. Koshikawa M, Harada M, Noyama S, et al. Association between inflammation and skeletal muscle proteolysis, skeletal mass and strength in elderly heart failure patients and their prognostic implications. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):228. doi:10.1186/s12872-020-01514-0.
44. Curcio F, Testa G, Liguori I, et al. Sarcopenia and Heart Failure. *Nutrients*. 2020;12(1):211. doi:10.3390/nu12010211.
45. Aluoch AO, Jessee R, Habal H, et al. Heart failure as a risk factor for osteoporosis and fractures. *Curr Osteoporos Rep*. 2012;10(4):258-69. doi:10.1007/s11914-012-0115-2.

Приложение 1. Шкала MNA-SF

Краткая шкала оценки питания (MNA)

А.	Снизилось ли за последние 3 мес. количество пищи, которое вы съедаете, из-за потери аппетита, проблем с пищеварением, из-за сложностей при пережёвывании и глотании?	0 = серьёзное снижение количества съедаемой пищи; 1 = умеренное снижение количества съедаемой пищи; 2 = нет снижения количества съедаемой пищи
Б.	Потеря массы тела за последние 3 мес.	1 = не знаю; 0 = потеря от 1 до 3 кг; 3 = нет потери массы тела
В.	Подвижность	0 = прикован к кровати/стулу; 1 = способен встать с кровати/стула, но не выходит из дома; 2 = выходит из дома
Г.	Острое заболевание (психологический стресс) за последние 3 мес.	0 = да; 2 = нет
Д.	Психоневрологические проблемы	0 = серьёзное нарушение памяти или депрессия; 1 = умеренное нарушение памяти; 2 = нет нейропсихологических проблем
Е.	Индекс массы тела	0 = <19; 1 = 19-21; 0 = 21-23; 3 = 23 и выше
Ж.	Живёт независимо (не в доме престарелых или больнице)	0 = нет; 1 = да
З.	Принимает более трех лекарств в день	0 = да; 1 = нет
И.	Пролежни и язвы кожи	0 = да; 1 = нет
К.	Сколько раз в день пациент полноценно питается	0 = 1 раз; 1 = 2 раза; 2 = 3 раза
Л.	Маркеры потребления белковой пищи: 1 порция молочных продуктов (1 порция = 1 стакан молока, 60 г творога, 30 г сыра, 3/4 стакана йогурта) в день (да/нет) 2 или более порции бобовых и яиц в нед. (1 порция = 200 г бобовых, 1 яйцо) (да/нет) Мясо, рыба или птица каждый день (да/нет)	0 = если 0-1 ответ "да"; 0,5 = если 2 ответа "да"; 1 = если 3 ответа "да"
М.	Съедает 2 или более порций фруктов или овощей в день (1 порция = 200 г овощей, 1 любой фрукт среднего размера)	0 = нет; 1 = да
Н.	Сколько жидкости выпивает в день	0 = <3 стаканов; 0,5 = 3-5 стаканов; 1 = >5 стаканов
О.	Способ питания	0 = неспособен есть без помощи; 1 = самостоятельно с небольшими трудностями; 2 = самостоятельно
П.	Самооценка состояния питания	0 = оценивает себя как плохо питающегося; 1 = оценивает своё состояние питания неопределённо; 2 = оценивает себя как не имеющего проблем с питанием
Р.	Состояние здоровья в сравнении с другими людьми своего возраста	0 = не такое хорошее; 0,5 = не знает; 1 = такое же хорошее; 2 = лучше
С.	Окружность по середине плеча, см	0 = <21; 0,5 = 21-22; 1 = 22 и больше
Т.	Окружность голени, см	0 = <31; 1 = 31 и больше
Общий балл:		/30

Приложение 2. Шкала MUST

Вес в настоящий момент	(кг)
Рост в настоящий момент	(м)
Вес 3-6 мес. назад	(кг)
Острое заболевание в настоящий момент	Да/Нет



Роль эпикардиальной жировой ткани в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

Мустафина И.А.¹, Ионин В.А.², Долганов А.А.¹, Ишметов В.Ш.¹, Пушкарева А.Э.¹, Ягудин Т.А.¹, Данилко К.В.¹, Загидуллин Н.Ш.¹

Эпикардиальная жировая ткань (ЭЖТ) обладает уникальными свойствами благодаря особой анатомической структуре, функции терморегуляции, метаболической активности. Дисрегуляция ЭЖТ провоцирует синтез провоспалительных цитокинов, нарушения в обмене жиров, глюкозы, способствует жировой дистрофии миокарда и развитию хронической сердечной недостаточности. ЭЖТ может служить фактором риска и биомаркером сердечно-сосудистых заболеваний, а также является потенциальной терапевтической мишенью. Целью данного обзора было освещение данных актуальных исследований по ЭЖТ, секретируемых адипокинов, их влияние на метаболизм тканей-мишеней и систематизация взаимосвязей между ЭЖТ и сердечно-сосудистыми заболеваниями. В частности, освещены вопросы её функции, роль при хронической сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, а также прогностическое значение различных микроРНК, определяемых в ЭЖТ.

Ключевые слова: эпикардиальная жировая ткань, сердечно-сосудистый риск, адипокины, микроРНК.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-75-00065.

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа; ²ФГБОУ ВО СПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Мустафина И.А.* — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, н.с. НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-8314-9032, Ионин В.А. — к.м.н., доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга, с.н.с. ИСССЗ НКЦ, ORCID: 0000-0001-7293-1144, Долганов А.А. — зав. отделением сосудистой хирургии

Клиники БГМУ, ORCID: 0000-0001-7475-5850, Ишметов В.Ш. — д.м.н., профессор, зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения Клиники БГМУ, ORCID: 0000-0002-5527-4477, Пушкарева А.Э. — к.м.н., врач-кардиолог отделения сосудистой хирургии Клиники БГМУ, доцент кафедры госпитальной терапии № 1, ORCID: 0000-0002-4637-4724, Ягудин Т.А. — к.м.н., врач, сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии Клиники БГМУ, ORCID: 0000-0001-6915-1673, Данилко К.В. — к.м.н., с.н.с. ЦНИЛ, руководитель лаборатории клеточных культур, ORCID: 0000-0002-4374-2923, Загидуллин Н.Ш. — д.м.н., профессор, зав. кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-2386-6707.

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

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МС — метаболический синдром, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань, ЭхоКГ — эхокардиография, ФНО-α — фактора некроза опухоли-альфа, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 04.02.2022

Рецензия получена 17.02.2022

Принята к публикации 24.02.2022



Для цитирования: Мустафина И.А., Ионин В.А., Долганов А.А., Ишметов В.Ш., Пушкарева А.Э., Ягудин Т.А., Данилко К.В., Загидуллин Н.Ш. Роль эпикардиальной жировой ткани в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(1S):4872. doi:10.15829/1560-4071-2022-4872

Role of epicardial adipose tissue in the development of cardiovascular diseases

Mustafina I.A.¹, Ionin V.A.², Dolganov A.A.¹, Ishmetov V.Sh.¹, Pushkareva A.E.¹, Yagudin T.A.¹, Danilko K.V.¹, Zagidullin N.Sh.¹

Epicardial adipose tissue (EAT) has unique properties due to its special anatomical structure, thermoregulation, and metabolic activity. Dysregulated EAT provokes the synthesis of pro-inflammatory cytokines, disorders in the metabolism of fats and glucose, as well as contributes to fatty degeneration of the myocardium and heart failure development. EAT may serve as a risk factor and biomarker for cardiovascular diseases, and is also a potential therapeutic target. The purpose of this review was to highlight current research data on EAT, secreted adipokines, their effect on target tissue metabolism, and to systematize the relationship between EAT and cardiovascular diseases. In particular, its function, role in heart failure, atrial fibrillation, as well as the prognostic value of various microRNAs determined in EAT are highlighted.

Keywords: epicardial adipose tissue, cardiovascular risk, adipokines, microRNA.

Relationships and Activities. The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation № 21-75-00065.

¹Bashkir State Medical University, Ufa; ²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia.

Mustafina I.A.* ORCID: 0000-0002-8314-9032, Ionin V.A. ORCID: 0000-0001-7293-1144, Dolganov A.A. ORCID: 0000-0001-7475-5850, Ishmetov V.Sh. ORCID: 0000-0002-5527-4477, Pushkareva A.E. ORCID: 0000-0002-4637-4724, Yagudin T.A. ORCID: 0000-0001-6915-1673, Danilko K.V. ORCID: 0000-0002-4374-2923, Zagidullin N.Sh. ORCID: 0000-0003-2386-6707.

*Corresponding author:
iramust@mail.ru

Received: 04.02.2022 **Revision Received:** 17.02.2022 **Accepted:** 24.02.2022

For citation: Mustafina I.A., Ionin V.A., Dolganov A.A., Ishmetov V.Sh., Pushkareva A.E., Yagudin T.A., Danilko K.V., Zagidullin N.Sh. Role of epicardial adipose tissue in the development of cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(1S):4872. doi:10.15829/1560-4071-2022-4872

В настоящее время большое внимание уделяется метаболическим фенотипам ожирения. В первую очередь метаболически нездоровому фенотипу с преобладанием висцерального жира как возможной причине развития патологий сердца, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), фибрилляция предсердий (ФП) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Активно изучаются патогенетические механизмы влияния эпикардального жира на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ) — жировая ткань, расположенная между висцеральным листком перикарда и миокардом, её наибольшее содержание наблюдается в межжелудочковой борозде [1]. ЭЖТ анатомически наиболее тесно прилежит к миокарду и способна его разобщать механически, а также имеет с миокардом общую микроциркуляторную кровеносную сеть и оказывает активное влияние на кардиомиоциты через систему адипоцитокинов (лептин, резистин, висфатин и другие), интерлейкинов (ИЛ-1, 6) и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α) [2]. Адипоцитокины ЭЖТ участвуют в продукции других цитокинов, метаболизме глюкозы и липидов, регулируют функцию эндотелия сосудов, процессы коагуляции и воспаления. Происходит обмен синтезируемых в ЭЖТ биологически активных молекул с прилежащими тканями-мишенями. Таким образом, ЭЖТ не только косвенно отражает состояние миокарда и коронарных сосудов, но и может участвовать в развитии и прогрессировании ССЗ [3]. Однако до сих пор остаются дискуссионными вопросы целесообразности и эффективности определения ЭЖТ для стратификации риска развития ССЗ. Целями данного обзора явились систематизация взаимосвязей между ЭЖТ и ССЗ, определение значимости ЭЖТ как потенциального предиктора неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а также систематический обзор данных по ЭЖТ-специфическим микроРНК. Для решения этой задачи были использованы базы данных PubMed, Elibrary, поисковыми словами служили: эпикардальный жир, ХСН, ФП, ИБС, адипокины, микроРНК. Глубина поиска составила 10 лет с акцентом на исследования последних 5 лет за исключением фундаментальных работ. В обзоре приведены данные 47 исследований, из них 5 метаанализов и системных обзоров.

Функции ЭЖТ

Известно, что ЭЖТ выполняет несколько важных функций, таких как защита сердца и коронарных артерий от механического воздействия, роль в иммунной защите от патогенов, участие в метаболизме свободных жирных кислот и терморегуляции [4]. В норме ЭЖТ обладает кардиопротективной активностью, в частности за счет продукции адипоцитами адипонектина и адреномедуллина, обладающих антиатеро-

склеротическими и противовоспалительными свойствами. Адипонектин увеличивает окисление свободных жирных кислот, уменьшают жировое депо сердца и подавляют синтез провоспалительных цитокинов [5]. Экспрессия адипонектина была ниже при увеличении объема ЭЖТ [6]. Исследование Mazurek T, et al. впервые показало лейкоцитарную инфильтрацию ЭЖТ и экспрессию генов воспаления, а также переход макрофагов ЭЖТ в активированное состояние у пациентов с ИБС [7]. При этом лейкоциты активируются через толл-подобные рецепторы лигандами липополисахаридов и свободных жирных кислот и реагируют последующей продукцией провоспалительных факторов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α, моноцитарный хемотаксический протеин-1) [8]. Выявлено, что адипокиново-цитокиновые профили адипоцитов ЭЖТ и подкожной жировой клетчатки отличаются между собой. У пациентов с ИБС концентрации провоспалительных цитокинов, таких как ФНО-α и ИЛ-1, были выше в ЭЖТ, чем в подкожной жировой клетчатке, а концентрации противовоспалительных цитокинов (адипонектина, ИЛ-10, трансформирующего фактора роста бета) были ниже [9]. Данные факты свидетельствуют о “метаболическом воспалении” и возможном участии адипоцитов ЭЖТ в развитии ИБС путём возникновения адипокинового дисбаланса и активации провоспалительных реакций.

Визуализация ЭЖТ и ее количественная оценка

В настоящее время разработаны различные методики визуализации и количественной оценки объема и локализации ЭЖТ. Наиболее информативным считается метод компьютерной томографии (КТ), т.к. он позволяет не только точно определять объём ЭЖТ, но и позволяет оценивать состояние коронарных артерий и перикардальной жировой ткани [10]. Однако в рутинной практике использование данного метода представляет сложность ввиду высокой стоимости и лучевой нагрузки на пациента при выполнении исследования, но толщина ЭЖТ может быть измерена при трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ). ЭЖТ идентифицируется в виде негетерогенного гипоехогенного пространства кпереди от стенки правого желудочка, и её толщина измеряется между эпикардальной поверхностью и висцеральным листком перикарда в парастернальной позиции по длинной оси в конце систолы, рассчитывается среднее значение за три фазы сердечного цикла (рис. 1). Медиана значений толщины ЭЖТ в большой популяции пациентов, прошедших ЭхоКГ по стандартным показаниям, составила 7 мм у мужчин и 6,5 мм у женщин [1]. В другом исследовании верхняя граница нормальной толщины ЭЖТ равнялась 7 мм [11]. ЭхоКГ представляется перспективным методом скрининговой оценки толщины ЭЖТ, в т.ч. у пациентов с метаболическим синдромом (МС).

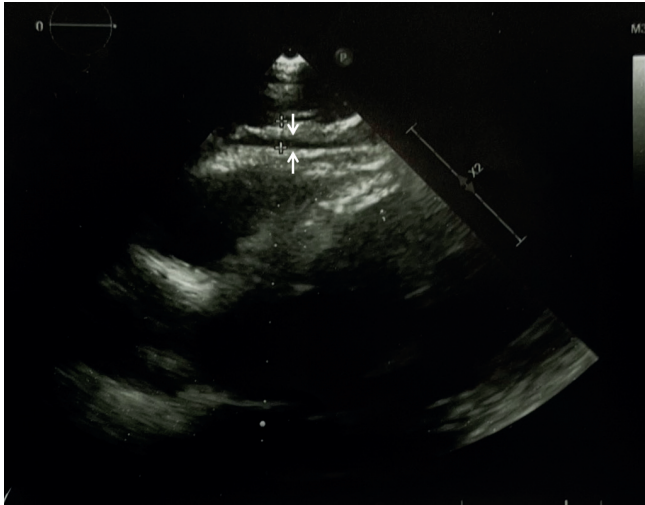


Рис. 1. Идентификация и количественная оценка толщины ЭЖТ при ЭхоКГ в парастернальной позиции по длинной оси.

ЭЖТ и ССЗ

ЭЖТ и атеросклероз коронарных артерий

ЭЖТ может локально влиять на коронарные артерии и играть значительную роль в развитии и прогрессировании ССЗ, а механизмы воздействия на сосуды коронарного русла комплексны и многофакторны. Большинство исследований сходятся в наличии ассоциаций между большим объемом ЭЖТ и компонентами МС, т.е. ожирением, артериальной гипертензией, дислипидемией, инсулинорезистентностью, в отличие от подкожной жировой клетчатки [12, 13]. В работе Отт А. В. и др. выявлена значимая взаимосвязь эпикардиального ожирения с развитием дислипидемии и мультифокального субклинического атеросклероза [14]. Толщина ЭЖТ, измеренная методом ЭхоКГ, была значительно выше у пациентов с ИБС, чем у пациентов в группе контроля и коррелировала с тяжестью поражения коронарных сосудов по шкале SYNTAX [15]. Прослеживается также связь ЭЖТ с типом атеросклеротической бляшки. Метаанализ, включивший 9 исследований с 3772 участниками, 7 из которых исследовали объем ЭЖТ и 2 — толщину ЭЖТ, показал, что у пациентов с нестабильными бляшками в коронарных сосудах объем ЭЖТ, а не толщина, был выше, чем у пациентов без них [16]. В работе Поляковой Е. А. и др. при обследовании пациентов с ИБС проводилась оценка экспрессии мРНК гена лептина в биоптатах ЭЖТ после кардиохирургических вмешательств. Установлено, что у мужчин более высокий уровень мРНК гена лептина в ЭЖТ ассоциирован с поражением крупных коронарных артерий. У пациентов с ИБС при значимом стенозе трех и более коронарных артерий уровень экспрессии гена лептина был значимо выше, чем при стенозе 1-2 артерий, и выше, чем у обследованных без поражения коронарного русла. Повышение уровня экспрессии гена лептина в ЭЖТ

играет роль в патогенезе атеросклеротического поражения коронарных артерий у мужчин [17]. Что еще более важно, изучение ЭЖТ показало не только взаимосвязь с биомаркерами атеросклероза, но и его роль в прогнозировании основных сердечно-сосудистых событий. В когортном исследовании Heinz Nixdorf Recall проведено проспективное наблюдение за пациентами без ССЗ с различным объемом ЭЖТ, измеренным при КТ. Частота фатальных или нефатальных коронарных событий значительно возросла с увеличением на каждый квартиль объема ЭЖТ независимо от традиционных факторов риска, причем эта связь сохранялась даже после коррекции на оценку индекса коронарного кальция. Более 4 тыс. пациентов наблюдались в течение $8,0 \pm 1,5$ лет. Объем ЭЖТ у субъектов с фатальными и нефатальными коронарными событиями был больше, чем у обследованных без сердечно-сосудистых событий (121 мл и 95 мл, $p < 0,001$) [19]. Данные основных исследований по ЭЖТ как фактора риска сердечно-сосудистых событий представлены в таблице 1 [12, 18-25].

ЭЖТ и ХСН

Выявлена взаимосвязь ЭЖТ с сердечной недостаточностью, у этих пациентов был больший объем ЭЖТ по сравнению с контрольной группой, несмотря на сопоставимый индекс массы тела в обеих группах. Так, крупный метаанализ, включавший 26 исследований (>4 тыс. пациентов), продемонстрировал, что в большинстве исследований увеличение объема ЭЖТ на КТ или магнитно-резонансной томографии наблюдалось у пациентов с ЭхоКГ-признаками диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [18]. А толщина ЭЖТ по данным ЭхоКГ являлась предиктором диастолической дисфункции у пациентов в группе пациентов без значимого поражения коронарных артерий [26]. Важно отметить, что ЭЖТ играет роль в развитии ХСН как со сниженной, так и с сохраненной фракцией выброса [27]. Системный обзор, включивший данные 12 исследований с 1983 участниками, показал, что повышенное содержание ЭЖТ было ассоциировано с концентрациями натрийуретического пептида у пациентов с МС, и ЭЖТ может быть использована в качестве индикатора сердечной недостаточности и её прогноза [28]. Провоспалительные (ИЛ-1, 6, ФНО- α) и профиброгенные (TGF- β 1, CT-1, галектин-3) адипокины ЭЖТ изменяют структуру миокарда, нарушая в первую очередь диастолическую функцию. Высокое содержание ЭЖТ вызывает повышение пред- и постнагрузки на сердце, что приводит к развитию гипертрофии ЛЖ, нарушению расслабления миокарда ЛЖ, избыточному накоплению коллагена в миокарде [29]. Кроме того, толщина ЭЖТ прямо пропорциональна содержанию жира в миокарде, что приводит к развитию жировой миокардиодистрофии [29]. Это, в свою очередь, провоцирует развитие диастолической дис-

Таблица 1

Исследования по ЭЖТ как фактора риска сердечно-сосудистых событий

Автор исследования	Исследуемая группа	Исследуемый параметр	Длительность наблюдения, лет	Исследуемые конечные точки	Вывод
Forouzandeh F, et al. [12]	760 пациентов с за грудиной болью	Объем ЭЖТ	3,3	ССС	В группе СССР объем ЭЖТ был выше, чем в группе без СССР (154 мл vs 116 мл; $p < 0,01$).
Mahadabi AA, et al. [18]	4093 участника без СССР	Объем ЭЖТ	8	ССС	Частота СССР увеличивалась в зависимости от квартиля ЭЖТ (0,9% в первом квартиле vs 4,7% в четвертом квартиле, $p < 0,001$). Увеличение объема ЭЖТ в 2 раза соотносилось с увеличением частоты СССР в 1,5 раза.
Nakanishi K, et al. [19]	517 пациентов с ИБС	Объем ЭЖТ	4,1	Инфаркт миокарда	Увеличение объема ЭЖТ на 10 мл увеличивало вероятность инфаркта миокарда (ОР 1,34, $p = 0,004$).
Kunita E, et al. [20]	722 пациента без установленных СССР/37 СССР	Объем ЭЖТ	3,7	ССС	Комбинация объема ЭЖТ с кальциевым индексом коронарных сосудов повышала вероятность СССР (скорректированное ОР 11,6, $p < 0,0001$).
Gitsioudis G, et al. [21]	177 пациента без установленных СССР	Объем ЭЖТ	3,2	ССС	Частота СССР увеличивалась в зависимости от объема ЭЖТ (скорректированное ОР 4,08 (95% ДИ 1,28-12,97); $p = 0,009$).
Mahadabi AA, et al. [22]	3630 пациента без установленных СССР/241 СССР	Объем ЭЖТ	9,9	ССС	Объем ЭЖТ был ассоциирован с СССР (ОР 1,15 (95% ДИ 1,01-1,30); $p = 0,031$).
Goeller M, et al. [23]	456 пациента без установленных СССР	Объем и плотность ЭЖТ	13,2	ССС	Сниженная плотность и повышенный объем ЭЖТ были ассоциированы с СССР. Плотность ЭЖТ была предпочтительней для определения СССР ((ОР 0,8, 95% ДИ 0,7-0,98), $p = 0,029$).
Morales-Portano JD, et al. [24]	107 пациентов	Толщина ЭЖТ	1,3	ССС	ЭЖТ превосходил другие факторы риска для прогнозирования СССР (пороговая точка 4,6 мм, ОР 3,91; 95% ДИ 1,01-15,08; $p = 0,04$).
Полякова Е. А. и др. [25]	217 человек: 182 пациента с ИБС, перенесших коронарную реваскуляризацию, и 35 обследованных лиц без ИБС	Толщина ЭЖТ	-	ССС	У пациентов с ИБС толщина ЭЖТ от 8,5 до 10,2 мм риск наступления СССР был в 4,3 раза выше, чем при большей или меньшей толщине ЭЖТ.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОР — отношение рисков, СССР — сердечно-сосудистые заболевания, СССР — сердечно-сосудистые события, ЭЖТ — эпикардальная жировая ткань.

функции и ХСН с сохраненной фракцией выброса. С другой стороны, ЭЖТ ассоциирована с факторами риска развития ИБС, увеличивая риск развития инфаркта миокарда, ремоделирование ЛЖ и развитие ХСН со сниженной фракцией выброса.

ЭЖТ и ФП

В метаанализе 7 клинических исследований, включавших 5056 здоровых участников и 837 пациентов с ФП, показано, что у пациентов с ФП объем ЭЖТ был на 32 мл выше, чем у здоровых участников, а у пациентов с персистирующей ФП объем ЭЖТ был больше, чем у пациентов с пароксизмальной ФП [30]. При висцеральном ожирении избыточное количество ЭЖТ может создавать механическое препятствие для проведения импульсов возбуждения, так ЭЖТ, проникая в миокард предсердий, формирует

эктопические поля жира между кардиомиоцитами, выделяющие большое число различных профиброгенных субстанций, что приводит к формированию локального фиброза, и как результат, нарушению проведения импульсов и созданию условий для формирования очагов re-entry [22]. При сопоставлении участков фиброза, полученных при электроанатомическом картировании у пациентов с ФП, установлено, что они преобладали в местах с наибольшей выраженностью прилежащей ЭЖТ [31]. ЭЖТ обладает проаритмическим эффектом также за счет влияния на вегетативную регуляцию сердца. Было показано, что вариабельность и турбулентность сердечного ритма были снижены в группе с более высоким содержанием ЭЖТ [32]. В группе пациентов с ФП объем ЭЖТ был выше, чем в группе контро-

ля [33]. В работе Заславской Е.Л. и др. установлено, что толщина ЭЖТ у пациентов с МС в сочетании с ФП больше, чем у пациентов с МС без аритмии ($4,7 \pm 1,9$ мм и $4,2 \pm 1,6$ мм, $p=0,023$). Следует также подчеркнуть, что толщина ЭЖТ у больных с ФП без МС больше, чем у здоровых обследованных без нарушений ритма и метаболических нарушений ($4,3 \pm 1,7$ мм и $2,3 \pm 0,9$ мм, $p=0,01$). В данном исследовании проводилось электроанатомическое картирование миокарда левого предсердия (ЛП) с помощью системы CARTO3 для определения распространенности фиброза миокарда, и была выявлена сильная положительная связь между толщиной ЭЖТ и процентом фиброза ЛП, что подтверждается по данным регрессионного анализа [34]. Толщина ЭЖТ значимо коррелировала с маркерами фиброза миокарда (матриксная металлопротеиназа-9, тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 (TIMP-1), трансформирующий фактора роста $\beta 1$) у пациентов с ФП, что было связано с диастолической дисфункцией у этой группы пациентов [35].

Ранее в работе Ионина В.А. и др. по изучению роли ЭЖТ в развитии ФП у пациентов с МС была установлена положительная связь между толщиной ЭЖТ и диаметром ЛП, а также объемом ЛП. Также в данной работе была выявлена сильная положительная корреляция между толщиной ЭЖТ и уровнем циркулирующего биомаркера фиброза — галектина-3. По данным линейного регрессионного анализа установлено, что антропометрические показатели, характеризующие ожирение, влияют на уровень галектина-3. По результату биномиального регрессионного анализа установлено, что галектин-3 и толщина ЭЖТ были ассоциированы с ФП у пациентов с МС. Установлено, что у пациентов с толщиной ЭЖТ $>3,5$ мм относительный риск развития ФП был почти в 4 раза выше, чем у лиц с меньшим значением данного показателя (относительный риск 3,92, 95% доверительный интервал 1,98-7,78, $p<0,001$) [36]. Объем перипредсердной ЭЖТ и общий объем ЭЖТ были признаны предикторами развития послеоперационной ФП у пациентов после коронарного шунтирования [37, 38]. Метаанализ, исследовавший взаимосвязь ЭЖТ и рецидивирующей ФП после процедуры аблации, проанализировал 12 исследований и выявил, что объемы перипредсердной и общей ЭЖТ, а также толщина ЭЖТ были значительно выше у пациентов с рецидивирующей ФП [39].

ЭЖТ и микроРНК

МикроРНК представляют собой малые некодирующие РНК, состоящие из 19-22 нуклеотидов, которые задействованы во многих биологических процессах как негативные регуляторы экспрессии генов на посттранскрипционном уровне [40]. ЭЖТ секретирует микроРНК, которые путем паракринной регуляции воздействуют на прилежащие ткани и влия-

ют на их метаболизм, а также циркулирующие микроРНК, которые присутствуют в периферическом кровотоке в стабильном состоянии в виде экзосом, что позволяет использовать их в качестве лабораторных индикаторов.

Была изучена взаимосвязь циркулирующих микроРНК с эпикардальным жиром, обнаружено 54 микроРНК у пациентов с высоким содержанием ЭЖТ, из них 5 микроРНК (микроРНК-15b-3p, микроРНК-22-3p, микроРНК-148a-3p, микроРНК-148b-3p, микроРНК-590-5p) были ассоциированы с объемом ЭЖТ после поправки на факторы смещения [41]. Циркулирующие микроРНК-55-5p и 302a-3p были ассоциированы с повышенным объемом перипредсердной ЭЖТ у пациентов с ФП. Предполагается, что данные микроРНК участвуют в регуляции адипогенеза и секреции ИЛ-8, который является медиатором воспаления, способствуя развитию ФП [42]. В другом исследовании установлено, что микроРНК-103-3p модулирует секрецию хемоаттрактанта В-лимфоцитов в ЭЖТ, что обуславливает метаболический и провоспалительный сдвиг в ЭЖТ, снижая чувствительность тканей к инсулину и повышая выработку других хемокинов. Хемоаттрактант В-лимфоцитов является центральным воспалительным хемокином и агонистом многих хемокиновых рецепторов. Концентрации хемокина лиганда-13 повышаются в крови у пациентов с ИБС [43]. В исследовании Liu Y, et al. были исследованы микроРНК ЭЖТ у пациентов с ИБС, было установлено, что микроРНК-135b-3p (стимуляция экспрессии медиаторов воспаления), микроРНК-455-3p (участие в дифференцировке адипоцитов), микроРНК-193b-3p (стимуляция секреции адипонектина адипоцитами) и микроРНК-127-3p (подавление экспрессии медиаторов воспаления) были задействованы в развитии ИБС [44]. В другом исследовании было найдено, что ЭЖТ пациентов с сахарным диабетом 2 типа продуцирует вещества, активирующие синтез ангиотензина 2, что, в свою очередь, замедляет митохондриальное окисление и сократительную функцию кардиомиоцитов. Концентрации ангиотензина 2 были повышены у пациентов с сахарным диабетом 2 типа по сравнению с группой контроля. ЭЖТ способствует развитию кардиометаболических нарушений у пациентов с сахарным диабетом через активацию ренин-ангиотензиновой системы и подавление микроРНК-208a [45]. В случаях внезапной коронарной смерти толщина ЭЖТ при аутопсии была выше, чем в группе контроля. При анализе 14 микроРНК, экспрессируемых в ЭЖТ, было установлено, что микроРНК-34a-3p и микроРНК-34a-5p были повышены в исследуемой группе, также их концентрации коррелировали с тяжестью поражения коронарных артерий и коррелировали с повышением высокочувствительного С-реактивного белка. Это указывает

на влияние данных микроРНК на дестабилизацию атеросклеротической бляшки через процессы воспаления и нарушение метаболизма глюкозы [46].

Заключение

Таким образом, ЭЖТ служит важным источником информации в дополнение к стандартному исследованию кардиологических больных, а количественное определение ЭЖТ имеет прогностическое значение в отношении риска развития ССЗ. ЭЖТ влияет на кардиомиоциты путем паракринной секреции, а также подвергается воздействию прилежащих тканей, что изменяет её регуляцию и секрецию. ЭЖТ реализует большой спектр функций через секрецию экзосом, содержащих микроРНК, белки, на

которую влияют множество факторов. В обзоре была подчеркнута эпигенетическая роль микроРНК ЭЖТ в развитии ССЗ. Перспективными направлениями будущих исследований остаются установление механизмов воздействия ЭЖТ на миокард и коронарные артерии, уточнение механизмов взаимодействия между циркулирующими микроРНК ЭЖТ и клетками-мишенями. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на разработку таргетной терапии эпикардиального ожирения для снижения сердечно-сосудистого риска.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-75-00065.

Литература/References

- Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(12):1311-9; quiz 1417-8. doi:10.1016/j.echo.2009.10.013.
- Baker AR, Silva NF, Quinn DW, et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2006;5:1. doi:10.1186/1475-2840-5-1.
- Berg G, Mikszutowicz V, Morales C, et al. Epicardial Adipose Tissue in Cardiovascular Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1127:131-43. doi:10.1007/978-3-030-11488-6_9.
- Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005;2(10):536-43. doi:10.1038/npcardio0319.
- Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):1321. doi:10.3390/ijms18061321.
- Wu Q, Chen Y, Chen S, et al. Correlation between adiponectin, chemerin, vascular endothelial growth factor and epicardial fat volume in patients with coronary artery disease. *Exp Ther Med*. 2020;19(2):1095-102. doi:10.3892/etm.2019.8299.
- Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation*. 2003;108(20):2460-6. doi:10.1161/01.CIR.0000099542.57313.C5.
- Achari AE, Hain AL, Howell N, et al. Epicardial adipose tissue as a source of nuclear factor-kappaB and c-Jun N-terminal kinase mediated inflammation in patients with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(1):261-7. doi:10.1210/jc.2007-2579.
- Gruzdeva OV, Akbasheva OE, Dyleva YA, et al. Adipokine and Cytokine Profiles of Epicardial and Subcutaneous Adipose Tissue in Patients with Coronary Heart Disease. *Bull Exp Biol Med*. 2017;163(5):608-11. doi:10.1007/s10517-017-3860-5.
- Guglielmo M, Lin A, Dey D, et al. Epicardial fat and coronary artery disease: Role of cardiac imaging. *Atherosclerosis*. 2021;321:30-8. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.02.008.
- Natale F, Tedesco MA, Mocerino R, et al. Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(4):549-55. doi:10.1093/ejehocardiography/jep002.
- Forouzanmehr F, Chang SM, Muhieddeen K, et al. Does quantifying epicardial and intrathoracic fat with noncontrast computed tomography improve risk stratification beyond calcium scoring alone? *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(1):58-66. doi:10.1161/CIRCIMAGING.112.976316.
- Sato F, Maeda N, Yamada T, et al. Association of Epicardial, Visceral, and Subcutaneous Fat With Cardiometabolic Diseases. *Circ J*. 2018;82(2):502-8. doi:10.1253/circj.CJ-17-0820.
- Ott AV, Chumakova GA. Epicardial obesity as one of the basic criteria for metabolically unhealthy obesity phenotype and the predictor of subclinical atherosclerosis. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(1):21-8. (In Russ.) Отт А.В., Чумакова Г.А. Эпикардиальное ожирение как один из основных критериев метаболически тучного фенотипа ожирения и предикторов субклинического атеросклероза. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018;7(1):21-8. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-1-21-28.
- Rostamzadeh A, Khademvatani K, Seyed Mohammadzadeh MH, et al. Association of epicardial fat thickness assessed by echocardiography with the severity of coronary artery disease. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2020;12(2):114-9. doi:10.34172/jcvtr.2020.19.
- Nerlekar N, Brown AJ, Muthalaly RG, et al. Association of Epicardial Adipose Tissue and High-Risk Plaque Characteristics: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(8):e006379. doi:10.1161/JAHA.117.006379.
- Polyakova EA, Kolodina DA, Miroshnikova VV, et al. Leptin gene expression in epicardial adipose tissue in males with coronary heart disease. *Arterial hypertension*. 2019;6(3):25-35. (In Russ.) Полякова Е.А., Колодина Д.А., Мирошникова В.В. и др. Экспрессия гена лептина в эпикардиальной жировой ткани у мужчин с ишемической болезнью сердца. Артериальная гипертензия. 2019;6(3):25-35.
- Mahabadi AA, Berg MH, Lehmann N, et al. Association of epicardial fat with cardiovascular risk factors and incident myocardial infarction in the general population: the Heinz Nixdorf Recall Study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(13):1388-95. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.062.
- Nakanishi K, Fukuda S, Tanaka A, et al. Persistent epicardial adipose tissue accumulation is associated with coronary plaque vulnerability and future acute coronary syndrome in non-obese subjects with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2014;237(1):353-60. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.015.
- Kunita E, Yamamoto H, Kitagawa T, et al. Prognostic value of coronary artery calcium and epicardial adipose tissue assessed by non-contrast cardiac computed tomography. *Atherosclerosis*. 2014;233(2):447-53. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.038.
- Gitsioudis G, Schmahel C, Missiou A, et al. Epicardial Adipose Tissue Is Associated with Plaque Burden and Composition and Provides Incremental Value for the Prediction of Cardiac Outcome. A Clinical Cardiac Computed Tomography Angiography Study. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155120. doi:10.1371/journal.pone.0155120.
- Mahabadi AA, Balcer B, Dykun I, et al. Cardiac computed tomography-derived epicardial fat volume and attenuation independently distinguish patients with and without myocardial infarction. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183514. doi:10.1371/journal.pone.0183514.
- Goeller M, Achenbach S, Marwan M, et al. Epicardial adipose tissue density and volume are related to subclinical atherosclerosis, inflammation and major adverse cardiac events in asymptomatic subjects. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2018;12(1):67-73. doi:10.1016/j.jcct.2017.11.007.
- Morales-Portano JD, Peraza-Zaldivar JA, Suárez-Cuenca JA, et al. Echocardiographic measurements of epicardial adipose tissue and comparative ability to predict adverse cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018;34(9):1429-37. doi:10.1007/s10554-018-1360-y.
- Polyakova EA, Berkovich OA, Baranova EI. Prognostic value of epicardial fat thickness in coronary heart disease patients after myocardial revascularization. *Kardiologiya*. 2020;60(3):4-13. (In Russ.) Полякова Е.А., Беркович О.А., Баранова Е.И. Прогностическое значение толщины эпикардиальной жировой ткани у больных ишемической болезнью сердца, перенесших реваскуляризацию миокарда. Кардиология. 2020;60(3):4-13. doi:10.18087/cardio.2020.3.n874.
- Topuz M, Dogan A. The effect of epicardial adipose tissue thickness on left ventricular diastolic functions in patients with normal coronary arteries. *Kardiol Pol*. 2017;75(3):196-203. doi:10.5603/KP.a2016.0139.
- Karason K, Jamaly S. Heart failure development in obesity: mechanistic pathways. *Eur Heart J*. 2020;41(36):3485. doi:10.1093/eurheartj/ehaa422.
- Nyawa TA, Dlodla PV, Mazibuko-Mbeje SE, et al. A systematic review exploring the significance of measuring epicardial fat thickness in correlation to B-type natriuretic peptide levels as prognostic and diagnostic markers in patients with or at risk of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2021. doi:10.1007/s10741-021-10160-3.
- Malavazos AE, Di Leo G, Secchi F, et al. Relation of echocardiographic epicardial fat thickness and myocardial fat. *Am J Cardiol*. 2010;105(12):1831-5. doi:10.1016/j.amjcard.2010.01.368.
- Gaeta M, Bandera F, Tassinari F, et al. Is epicardial fat depot associated with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2017;19(5):747-52. doi:10.1093/europace/euw398.

31. Zghaib T, Ipek EG, Zahid S, et al. Association of left atrial epicardial adipose tissue with electrogram bipolar voltage and fractionation: Electrophysiologic substrates for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2016;13(12):2333-9. doi:10.1016/j.hrthm.2016.08.030.
32. Balcioglu AS, Çiçek D, Akinci S, et al. Arrhythmogenic evidence for epicardial adipose tissue: heart rate variability and turbulence are influenced by epicardial fat thickness. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38(1):99-106. doi:10.1111/pace.12512.
33. van Woerden G, Gorter TM, Westenbrink BD, et al. Epicardial fat in heart failure patients with mid-range and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(11):1559-66. doi:10.1002/ejhf.1283.
34. Zaslavskaya EL, Ionin VA, Nifontov SE, et al. Are epicardial adipose tissue and transforming growth factor beta1 risk factors of atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome? *Arterial Hypertension*. 2018;24(3):281-92. (In Russ.) Заславская Е.Л., Ионин В.А., Нифонтов С.Е. и др. Эпикардальная жировая ткань и трансформирующий фактор роста бета1 — факторы риска фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом? Артериальная гипертензия. 2018;24(3):281-92. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-281-292.
35. Golukhova EZ, Gromova OI, Bulaeva NI, et al. Epicardial fat and atrial fibrillation: the role of profibrinogenic mediators. *Cardiology*. 2018;58(7):59-65. (In Russ.) Голухова Е.З., Громова О.И., Булаева Н.И. и др. Эпикардальный жир и фибрилляция предсердий: роль профиброгенных медиаторов. Кардиология. 2018;58(7):59-65. doi:10.18087/cardio.2018.7.10145.
36. Ionin VA, Listopad OV, Nifontov SE, et al. Role of galectin 3 and epicardial fat thickness in the development of atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome. *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2015;22(1):43-6. (In Russ.) Ионин В.А., Листопад О.В., Нифонтов С.Е. и др. Роль галектина-3 и эпикардального жира в развитии фибрилляции предсердий у пациентов при метаболическом синдроме. Ученые записки СПбГМУ имени академика И.П. Павлова. 2015;22(1):43-6. doi:10.24884/1607-4181-2015-22-1-43-46.
37. Kogo H, Sezai A, Osaka S, et al. Does Epicardial Adipose Tissue Influence Postoperative Atrial Fibrillation? *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;25(3):149-57. doi:10.5761/atcs.0a.18-00212.
38. Gunturk EE, Topuz M, Serhatlioglu F, et al. Echocardiographically Measured Epicardial Fat Predicts New-onset Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2020;35(3):339-45. doi:10.21470/1678-9741-2019-0388.
39. Sepehri Shamloo A, Dagres N, Dinov B, et al. Is epicardial fat tissue associated with atrial fibrillation recurrence after ablation? A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019;22:132-8. doi:10.1016/j.ijcha.2019.01.003.
40. Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. *Nat Rev Genet*. 2010;11(9):597-610. doi:10.1038/nrg2843.
41. de Gonzalo-Calvo D, Vilades D, Martinez-Cambor P, et al. Plasma microRNA Profiling Reveals Novel Biomarkers of Epicardial Adipose Tissue: A Multidetector Computed Tomography Study. *J Clin Med*. 2019;8(6):780. doi:10.3390/jcm8060780.
42. Tran KV, Majka J, Sanghai S, et al. Micro-RNAs Are Related to Epicardial Adipose Tissue in Participants With Atrial Fibrillation: Data From the MiRhythm Study. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:115. doi:10.3389/fcvm.2019.00115.
43. Vacca M, Di Eusanio M, Cariello M, et al. Integrative miRNA and whole-genome analyses of epicardial adipose tissue in patients with coronary atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2016 Feb 1;109(2):228-39. doi:10.1093/cvr/cvv266.
44. Liu Y, Fu W, Lu M, et al. Role of miRNAs in Epicardial Adipose Tissue in CAD Patients with T2DM. *Biomed Res Int*. 2016;2016:1629236. doi:10.1155/2016/1629236.
45. Blumensatt M, Fahlbusch P, Hilgers R, et al. Secretory products from epicardial adipose tissue from patients with type 2 diabetes impair mitochondrial β -oxidation in cardiomyocytes via activation of the cardiac renin-angiotensin system and induction of miR-208a. *Basic Res Cardiol*. 2017;112(1):2. doi:10.1007/s00395-016-0591-0.
46. Mari-Alexandre J, Barceló-Molina M, Sanz-Sánchez J, et al. Thickness and an Altered miRNA Expression in the Epicardial Adipose Tissue Is Associated With Coronary Heart Disease in Sudden Death Victims. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019;72(1):30-9. doi:10.1016/j.rec.2017.12.007.



Экспериментальные модели тромбозмболии легочной артерии

Муллова И. С.^{1,2}, Чаулин А. М.^{1,2}, Свечков Н. А.^{1,2}, Павлова Т. В.^{1,2}, Лимарева Л. В.¹, Дупляков Д. В.^{1,2}

Тромбозмболия легочной артерии (ТЭЛА) в структуре острых сердечно-сосудистых заболеваний занимает третье место. С каждым годом наблюдается стремительный рост заболеваемости и смертности от ТЭЛА. Лабораторные биомаркеры для диагностики ТЭЛА не обладают необходимой специфичностью, вследствие чего малоэффективны. ТЭЛА требует своевременного активного лечения, в частности — для профилактики серьезных осложнений. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования по изучению и поиску новых перспективных биомаркеров для раннего выявления ТЭЛА, патофизиологических механизмов и мишеней для терапевтического воздействия. В значительной степени новую информацию о патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. и ТЭЛА, ученые получают из экспериментальных исследований с использованием моделей на животных. В настоящем обзоре нами суммированы основные существующие экспериментальные модели ТЭЛА, описаны принципы и методы моделирования данного заболевания. Основными моделями ТЭЛА являются: внутривенная инфузия тромбина, аденозиндифосфат-индуцированная ТЭЛА, индукция ТЭЛА при помощи тромбопластина, человеческого рекомбинантного тканевого фактора или высокомолекулярных полифосфатов, моделирование ТЭЛА посредством коллаген-адреналиновой смеси, внутривенное введение готовых тромбов, приготовленных *ex vivo*, хирургическая модель. В данной публикации также представлен собственный опыт создания искусственной модели ТЭЛА на животных с использованием внутривенного введения тромба. В нашей модели получено подтверждение ТЭЛА при патологоанатомическом обследовании и повышение уровня биомаркеров: тропонина, N-концевого фрагмента промозгового натрийуретического пептида, D-димера. В данном пилотном исследовании была создана модель ТЭЛА для изучения патогенеза и новых возможностей лечения данного заболевания. Для подтверждения эффективности модели потребуется увеличение объема эксперимента в будущих исследованиях.

Ключевые слова: тромбозмболия легочной артерии, экспериментальные модели, патофизиология, экспериментальная кардиология, клиническая лабораторная диагностика.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы выражают признательность заведующей лабораторией экспериментальной морфологии Института экспериментальной медицины и биотехнологий Самарского государственного медицинского университета Нефёдовой И. Ф., заведующей лабораторией Самарского област-

ного клинического кардиологического диспансера им. В.П. Полякова, к.м.н. Ушаковой Е. В., врачу-кардиологу Грабовому Д. А., клиническому ординатору Гришину С. А. за оказанную помощь при проведении данного исследования и написании настоящей статьи.

¹ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; ²ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова, Самара, Россия.

Муллова И. С.* — к.м.н., врач-кардиолог, ассистент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО, ORCID: 0000-0002-9321-6251, Чаулин А. М. — врач клинической лабораторной диагностики клинко-диагностической лаборатории, ассистент кафедры гистологии и эмбриологии, ORCID: 0000-0002-2712-0227, Свечков Н. А. — врач, сердечно-сосудистый хирург, старший лаборант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО, ORCID: 0000-0001-6568-6136, Павлова Т. В. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-3301-1577, Лимарева Л. В. — д.б.н., доцент, директор Института экспериментальной медицины и биотехнологий, ORCID: 0000-0003-4529-5896, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор, зам. главного врача по медицинской части, директор НИИ кардиологии, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО, ORCID: 0000-0002-6453-2976.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

irinamullova@gmail.com

АДФ — аденозиндифосфат, ВМП — высокомолекулярные полифосфаты, НПВ — нижняя полая вена, ПФУ — перфторуглеродные наноземульсии, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбозмболия легочной артерии.

Рукопись получена 30.01.2022

Рецензия получена 11.02.2022

Принята к публикации 14.02.2022



Для цитирования: Муллова И. С., Чаулин А. М., Свечков Н. А., Павлова Т. В., Лимарева Л. В., Дупляков Д. В. Экспериментальные модели тромбозмболии легочной артерии. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(1S):4887. doi:10.15829/1560-4071-2022-4887

Experimental models of pulmonary embolism

Mullova I. S.^{1,2}, Chaulin A. M.^{1,2}, Svechikov N. A.^{1,2}, Pavlova T. V.^{1,2}, Limareva L. V.¹, Duplyakov D. V.^{1,2}

Pulmonary embolism (PE) ranks third in the structure of acute cardiovascular diseases. Every year there is a rapid increase in morbidity and mortality from PE. Laboratory biomarkers for PE diagnosis do not have the necessary specificity, and therefore are ineffective. PE requires timely active treatment, in particular for the prevention of serious complications. In this regard, further research is needed to study and search for novel promising biomarkers for the early detection of PE, pathophysiological mechanisms and targets for therapeutic effects. To a large extent, novel data on the pathophysiology of cardiovascular diseases, including PE, scientists receive from experimental studies using animal models. In this review, we summarize the main existing experimental models of PE, describe the principles and methods for modeling this disease. There are following models of PE: intravenous thrombin infusion, adenosine diphosphate-induced PE, PE induction by thromboplastin, recombinant human tissue factor or high molecular weight polyphosphates, collagen/adrenaline-induced PE, *ex vivo* thrombus intravenous

administration, surgical model. This publication also presents our own experience in creating an artificial model of PE in animals using an intravenous thrombus. In our model, confirmation of PE was obtained during pathological examination and an increase in the level of following biomarkers: troponin, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, and D-dimer. In this pilot study, a PE model was created to study the pathogenesis and novel treatment options for this disease. To confirm the effectiveness of the model, future studies are required.

Keywords: pulmonary embolism, experimental models, pathophysiology, experimental cardiology, clinical laboratory diagnostics.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the head of the laboratory of experimental morphology of the Institute of Experimental Medicine and Biotechnology of the V.P. Polyakov Samara State Medical University, Candidate

of Medical Science. Ushakova E.V., cardiologist Grabovoi D.A., resident physician Grishin S.A. for their assistance in conducting this study and writing this article.

Relationships and Activities: none.

¹Samara State Medical University, Samara; ²V. P. Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia.

Mullova I. S.* ORCID: 0000-0002-9321-6251, Chaulin A. M. ORCID: 0000-0002-2712-0227, Svechikov N. A. ORCID: 0000-0001-6568-6136, Pavlova T. V. ORCID:

0000-0003-3301-1577, Limareva L. V. ORCID: 0000-0003-4529-5896, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976.

*Corresponding author: irinamullova@gmail.com

Received: 30.01.2022 **Revision Received:** 11.02.2022 **Accepted:** 14.02.2022

For citation: Mullova I. S., Chaulin A. M., Svechikov N. A., Pavlova T. V., Limareva L. V., Duplyakov D. V. Experimental models of pulmonary embolism. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(1S):4887. doi:10.15829/1560-4071-2022-4887

Тромбоз играет решающую роль в различных сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), таких как острый инфаркт миокарда, тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), которые являются основными причинами заболеваемости и смертности населения всего земного шара [1, 2]. Венозная тромбоэмболия, которая включает в себя тромбоз вен и ТЭЛА, занимает третье место в структуре сердечно-сосудистой смертности после острого инфаркта миокарда и инсульта. Ежегодная заболеваемость венозной тромбоэмболией составляет порядка 300-600 тыс. случаев в мире [3]. Диагностика ТЭЛА осложняется тем, что отсутствуют специфические клинические проявления, а также функциональные и лабораторные показатели для раннего выявления легочной эмболии. Своевременная диагностика ТЭЛА остается важнейшей нерешенной проблемой современного здравоохранения [4-6], в т.ч. и потому, что при жизни диагноз ТЭЛА устанавливается менее чем в 70% наблюдений [6, 7].

Подавляющее большинство случаев острой ТЭЛА (~95%) развивается в результате отрыва и перемещения тромбов из сосудов нижних конечностей при ТГВ, и в более редких случаях — из других сосудов, таких как подключичная, плечевая и почечные вены [6] или правых отделов сердца.

В связи с недостаточной эффективностью существующих методов выявления и лечения пациентов с ТЭЛА и ТГВ [8, 9] необходимы дальнейшие исследования по поиску новых диагностических и лечебно-профилактических подходов. Огромную роль в изучении патофизиологии и доклинической оценке методов диагностики и лечения ТЭЛА сыграли экспериментальные исследования на лабораторных животных.

Для экспериментального моделирования ТЭЛА используются следующие методы: внутривенная инфузия тромбина, аденозиндифосфат-индуцированная ТЭЛА, индукция ТЭЛА при помощи тромбопластина, человеческого рекомбинантного тканевого фактора или высокомолекулярных полифосфатов (ВМП); моделирование ТЭЛА посредством коллаген-адреналиновой смеси, внутривенное введение готовых тромбов, приготовленных *ex vivo*, хирургические модели (временная окклюзия нижней полой вены (НПВ), окклюзия бедренной вены).

Идеальная модель ТЭЛА должна иметь хорошую воспроизводимость венозного тромбоза и позволять в реальном времени наблюдать и изучать клеточные механизмы роста тромба. К сожалению, подобной модели ТЭЛА на данный момент не существует, в связи с чем при исследовании определенных аспектов ТЭЛА следует использовать конкретную модель, с учетом характерных для нее особенностей и ограничений.

Ниже мы приведем описание нескольких, наиболее часто используемых моделей ТЭЛА и обозначим основные преимущества и недостатки каждой конкретной модели.

Внутривенная инфузия (инъекция) тромбина

Тромбин является активированным фактором II (IIa) свертывания крови и образуется под действием протромбиназного комплекса (Ха, Va, тромбоцитарный тромбопластин, ионы Ca^{2+}) из II неактивированного фактора (протромбина). По механизму действия тромбин относится к ферментам подкласса сериновых протеаз класса гидролаз. Тромбин катализирует жизненно-необходимую реакцию превращения фибриногена (I неактивного фактора) в фибрин (I активный фактор), который является основной составляющей тромба для остановки кровотечения и восстановления целостности сосуда при его повреждении [10, 11]. Тромбин широко используется в практической медицине (в качестве гемостатического препарата для наружного и местного применения), клинической лабораторной диагностике (тромбин является основным составляющим реагента для определения таких показателей коагулограммы, как фибриноген и тромбиновое время, а также для оценки агрегации тромбоцитов) [12, 13]. В дополнение к этим сферам применения внутривенное введение тромбина лабораторным животным используется в экспериментальной кардиологии для индукции ТЭЛА [14, 15].

Temme S, et al. (2015) индуцировали ТЭЛА у лабораторных мышей при помощи внутривенной инъекции тромбина в сочетании с перфторуглеродными наноземлями (ПФУ). Для индуцирования ТЭЛА мышам вводили смесь человеческого тромбина (Sigma-Aldrich, Seelze, Германия; 10 Ед/25 г массы

тела) и ПФУ. В данном случае ПФУ — эмульгированные биологически инертные перфторуглероды — используются в качестве контрастного вещества для отслеживания клеток *ex vivo* или *in vivo*, меченных ПФУ. Выживаемость мышей после инъекции составила 80%. На данной модели исследователи разработали новый метод неинвазивной молекулярной визуализации раннего венозного тромбоза с помощью магнитно-резонансной томографии 19F с ПФУ [14].

В другом исследовании Brandt M, et al. (2018) изучали патогенез хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, возникающей чаще всего в результате ТГВ и ТЭЛА. Моделирование ТЭЛА осуществлялось посредством внутривенного введения тромбина. Обезболивание мышей проводилось 2-4% изофлураном в сочетании с подачей кислорода (0,2 л/мин 100% O₂). Острые экспериментальные легочные эмболии индуцировали ретроорбитальной инъекцией 166 Ед/кг массы тела α -тромбина (бычий, Sigma-Aldrich, Сент-Луис, США), растворенного в 100 мл физиологического раствора. После каждой инъекции проводили эхокардиографию и оценку клинической картины у животных. Сразу после инъекции тромбина ТЭЛА была подтверждена на основании комплекса клинических и функциональных данных: внезапной брадикардии или асистолии, апноэ или брадипноэ, а также повышением давления в легочной артерии, оцениваемой при помощи эхокардиографии. Следующую инъекцию выполняли через 15 мин. Всего на одно животное было проведено до трех инъекций. При помощи данного протокола исследования удалось вызвать гемодинамически значимую, но нелетальную ТЭЛА. Ученые установили, что дозы тромбина, превышающие 166 Ед/кг массы тела, были смертельными для значительного числа лабораторных животных, в то время как более низкие дозы и интервальное выполнение инъекций повышали выживаемость животных, делая возможным изучение патогенеза ТЭЛА и оценку лечебных и диагностических возможностей в долгосрочной перспективе [15]. Также в исследовании было обнаружено, что инъекция тромбина лабораторным животным не только вызывала ТЭЛА, но и приводила к деформации и дилатации правого желудочка, уплотнению внутрижелудочковой перегородки, а также сдавлению левого желудочка [15].

Для того, чтобы вызвать ТЭЛА, человеческий тромбин можно вводить внутривенно с использованием катетера для хвостовой вены. Более медленное введение обеспечивает выживание приблизительно 80% исследуемых животных. В зависимости от дозы и концентрации тромбина исследователи вызывали развитие разных форм ТЭЛА. Так, на основании размера сосуда и степени его обструкции легочная тромбоэмболия была разделена на четыре группы по массивности поражения (с I по IV степень), при этом чаще

всего у животных развивалась ТЭЛА I-III степени, а IV встречалась гораздо реже. В качестве группы сравнения использовались животные, которым в легочные сосуды вводился физиологический раствор, при этом тромбоз не развивался.

Инъекция человеческого тромбина приводила к формированию легочных тромбов различных размеров, что подтверждается иммуногистохимическими методами с использованием антител против маркера тромбоцитов — CD41. Уровень смертности среди лабораторных животных после инъекции человеческого тромбина составил ~20%, что соответствовало результатам ряда предшествующих исследований с использованием данной модели [15, 16].

Аденозиндифосфат-индуцированная ТЭЛА

Аденозиндифосфат (АДФ) является низкомолекулярным соединением, относится к нуклеотидам и состоит из аденина, рибозы и двух остатков фосфорной кислоты. АДФ выполняет в организме человека ряд функций, к числу которых относится и участие в гемостазе. АДФ в значительных количествах локализуется в составе гранул тромбоцитов, высвобождаясь при их активации и способствуя адгезии и агрегации [17]. В клинической лабораторной диагностике данный реагент используется для исследования тромбоцитарного звена системы гемостаза — АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов [18]. АДФ также нашел применение в экспериментальной кардиологии для индуцирования тромбозов различных сосудов, в частности — легочной артерии [19, 20].

В экспериментальном исследовании на самцах мышей C57BL/6J обнаружено, что внутривенное введение АДФ приводит к зависимому от дозы обратимому прекращению кровотока, которое можно обнаружить в брыжеечных сосудах с помощью лазерной доплеровской флуометрии. Животных анестезировали с помощью внутримышечной инъекции кетамина и седазина и помещали на хирургический стол, обеспечивая контроль температуры тела. Брюшную полую вену канюлировали с использованием пластикового катетера 22G. АДФ, растворенный в концентрации 2,5 мг/мл в физиологическом растворе, вводили в брюшную полую вену с помощью инфузионного насоса (BBraun, Германия) в течение 10 сек с поддержанием скорости потока, что приводило к конечным дозам от 0,5 до 10 мг/кг массы тела [19]. При этом было обнаружено снижение количества циркулирующих тромбоцитов и накопление тромбоцитарных агрегатов в сосудах легких. Такой эффект может быть объяснен тем фактом, что легкие являются первой капиллярной системой на пути венозной крови, подвергающейся действию АДФ, и, поскольку этот агонист имеет относительно короткое действие, весь процесс агрегации и дезагрегации тромбоцитов происходит преимущественно в легких [20].

В зависимости от дозы АДФ возможно развитие разных форм ТЭЛА. В одном из исследований сообщалось, что для того, чтобы индуцировать измеримое накопление тромбоцитарных агрегатов в сосудах легких, минимальная доза АДФ должна составлять 0,4 мкг/кг массы тела [20]. Эффективными дозами для моделирования разных степеней тяжести ТЭЛА были признаны от 15 до 400 мкг/кг веса животного. Примечательно, что для тромбоза и угнетения кровотока в брыжеечных сосудах минимальная доза АДФ составляет 500 мкг/кг массы тела, т.е. несколько выше, чем для моделирования ТЭЛА.

Модели ТЭЛА, индуцированные введением тканевого фактора (тромбопластин-индуцированная ТЭЛА)

Тромбопластин является III фактором свертывания крови, который по химической природе относится к сложным белкам и состоит из апопротеина III и фосфолипидов. В условиях здорового организма тканевой фактор высвобождается только при повреждении сосуда, после чего активирует фактор свертывания VII, инициируя каскад гемостатических реакций и обеспечивая образование тромбина [21]. Тромбопластин широко используется в практической медицине, клинической лабораторной диагностике (в качестве реагента для определения показателей коагулограммы — протромбинового индекса, международного нормализованного отношения) и экспериментальной кардиологии [22–25].

В ряде исследований моделирование тромбопластин-индуцированной ТЭЛА использовалось для изучения патофизиологии данного заболевания и доклинической оценки эффективности лекарственных препаратов. Так, Léon C изучал роль пуриnergических рецепторов тромбоцитов в развитии ТЭЛА и потенциальные возможности данных рецепторов в качестве мишеней для антитромботических препаратов [22]. Принцип модели тромбопластин-индуцированной ТЭЛА заключается во введении тромбопластина в яремную вену лабораторных животных. Для обезболивания/анестезирования лабораторных животных использовалась смесь 0,2% ксилазина и 1% кетамина в физиологическом растворе [23].

Инъекция тромбопластина приводила к значимому повышению комплекса тромбин-анти тромбин в плазме крови мышей, что непосредственно отражало образование тромбина. Мыши с дефицитом пуриnergических рецепторов (P2Y) оказались более чувствительны к тромбопластин-индуцированной ТЭЛА, чем мыши дикого типа, что свидетельствует о важной роли P2Y в патогенезе ТЭЛА и терапевтических возможностях антагонистов P2Y [24].

Smyth S, et al. с коллегами изучали вклад тромбоцитарного интегрин $\alpha\text{IIb}\beta 3$ (GPIIb/IIIa) в развитии

тромбоза на модели тромбопластин-индуцированной ТЭЛА [23].

Weiss E, et al. доказали роль рецепторов, активируемых протеазами (PAR3) в патогенезе ТЭЛА на экспериментальной модели. Моделирование ТЭЛА осуществлялось при помощи тромбопластина (Sigma-Aldrich), полученного из мозга кроликов. Каждый флакон с тромбопластином (3–4 мг лиофилизированного порошка) растворяли в 4 мл физиологического раствора и 100 мл этого раствора вводили лабораторным мышам в хвостовую вену. В таких дозах выживаемость мышей составила 100%. Было установлено, что в тромбоцитах мышей PAR3 функционирует как кофактор, который связывает тромбин, а ингибирование PAR3 может быть использовано для профилактики или лечения тромбозов у людей [24].

Моделирование ТЭЛА также используется для изучения диагностических возможностей ряда методов. Так, Page M, используя мышиную модель тромбопластин-индуцированной ТЭЛА, разработал неинвазивный способ визуализации ТЭЛА с помощью инфракрасной флуоресценции и позитронно-эмиссионной томографии [25].

Модели легочной эмболии, индуцированные инфузией рекомбинантного человеческого тканевого фактора или ВМП

Banno F, et al. [26] моделировали ТЭЛА при помощи рекомбинантного человеческого тканевого фактора (Dade Innovin) и ВМП. ВМП получены по методу, разработанному Smith SA, et al. [27]. Метафосфат натрия (Sigma-Aldrich Japan, Токио, Япония) дважды промывали очищенной водой и растворяли в 250 мл хлорида лития. ВМП (длиной 40–1200 фосфатных единиц) осаждали, добавляя 2,5 объема ацетона, и растворяли в дистиллированной воде.

В эксперименте мышей анестезировали 2,5% 2,2,2-трибромэтанолом, и вводили 15 мкл/г массы тела реагента рекомбинантного тканевого фактора (разведение 1/30) или ВМП (1,67 г/л). Дозу тканевого фактора и ВМП подбирали таким образом, чтобы после инфузии выживало ~20% мышей дикого типа. Средняя продолжительность жизни от момента инъекции составляла ~20 мин, при этом смерть определялась как остановка дыхания, которая сохранялась в течение не менее 2 мин. Через две минуты после остановки дыхания или по завершении 20-мин периода наблюдения лабораторным животным вводили 0,5 мл 1% синего Эванса в правый желудочек. Легкие были вырезаны, сфотографированы и оценены на наличие дефектов синей перфузии Эванса с использованием шкалы баллов (от 0 для отсутствия окклюзии до 4 для полной окклюзии) [26]. Используя эту модель, исследователи пришли к выводу, что мутация *K196E* в белке S является специфичным генетическим фактором риска развития ТЭЛА [28].

Таблица 1

Основные экспериментальные модели ТЭЛА

Модель	Объекты исследования	Принцип модели	Преимущества/недостатки	Задачи
Внутривенная инфузия тромбина	Самцы мышей C57BL/6	Наркоз — 1,5%-ный изофлуран. Для индуцирования ТЭЛА внутривенно вводили смесь человеческого тромбина и ПФУ или только тромбин	Простота выполнения (нет необходимости привлечения квалифицированного хирурга). Возможны изучение патогенеза ТЭЛА и визуализирующая оценка признаков дисфункции ПЖ	Неинвазивная визуализация раннего венозного тромбоза с помощью магнитно-резонансной томографии и эхокардиографии; развитие различных форм ТЭЛА по степени поражения легочного русла
АДФ-индуцированная ТЭЛА	Самцы мышей C57BL/6J	Наркоз — кетамин и седазин. АДФ, растворенный в концентрации 2,5 мг/мл в физиологическом растворе, вводили в брюшную полую вену	В зависимости от дозы АДФ возможно развитие разных форм ТЭЛА	Моделирование развития разных форм ТЭЛА
Модели ТЭЛА, индуцированные введением тканевого фактора (Тромбопластин-индуцированная ТЭЛА)	Самцы мышей C57BL/6J	Наркоз — смесь 0,2% ксилазина и 1% кетамина в физиологическом растворе. Введение тромбопластина в яремную вену лабораторных животных	Разработан неинвазивный способ визуализации ТЭЛА с помощью инфракрасной флуоресценции и позитронно-эмиссионной томографии	Изучение патофизиологии ТЭЛА и доклинической оценки эффективности лекарственных препаратов
Модели легочной эмболии, индуцированные инфузией рекомбинантного человеческого тканевого фактора или ВМП	Мыши	Наркоз — 2,5% 2,2,2-трибромэтанол. Вводили 15 мкл/г массы тела реагента рекомбинантного тканевого фактора (разведение 1/30) или ВМП (1,67 г/л)	Используя эту модель, исследователи пришли к выводу, что мутация <i>K196E</i> в белке S является специфическим генетическим фактором риска развития ТЭЛА	Изучение генетических факторов риска развития ТЭЛА
Внутривенное введение готовых тромбов, приготовленных <i>ex vivo</i>	Мыши	Введение готовых тромбов, приготовленных <i>ex vivo</i> , в бедренную вену лабораторных животных	Проста в исполнении, недостаток — не позволяет оценить ключевые аспекты тромбообразования, в связи с чем эта модель не соответствует физиологическим условиям и, как следствие, не подойдет для доклинической оценки антитромботических препаратов	Оценка эффективности новых методов диагностики ТЭЛА
Хирургические модели ТЭЛА	Крысы	Наркоз — внутривенное введение тиопентала натрия (50мг/кг веса животного). Проводилась временная окклюзия нижней кавальной вены	Недостаток — инвазивность и необходимость участия квалифицированного хирургического персонала, преимущества — высокая эффективность модели, соответствие частым клиническим ситуациям и возможность моделирования конкретной формы ТЭЛА	Моделирование конкретной формы ТЭЛА

Сокращения: АДФ — аденозиндифосфат, ВМП — высокомолекулярные полифосфаты, ПЖ — правый желудочек, ПФУ — перфторуглеродные наноземлюли, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

Внутривенное введение готовых тромбов, приготовленных *ex vivo*

Данная модель была разработана отечественными исследователями Амосовым В. И. и Золотницкой В. П. Принцип метода заключается во введении готовых тромбов, приготовленных *ex vivo*, в бедренную вену лабораторных животных. Данный способ прост в исполнении, однако его важным недостатком является то, что он не позволяет оценить ключевые аспекты тромбообразования, в связи с чем эта модель не соответствует физиологическим условиям

формирования тромба и, как следствие, не подойдет для доклинической оценки антитромботических препаратов [29]. В то же время эта модель является весьма удобной для оценки эффективности новых методов диагностики ТЭЛА [30].

Хирургические модели ТЭЛА

Данный способ моделирования разработан отечественным ученым Самородовым А. В., и его принцип основан на временной окклюзии НПВ [Самородов А. В., Халиуллин Ф. А., Камилов Ф. Х., Хали-

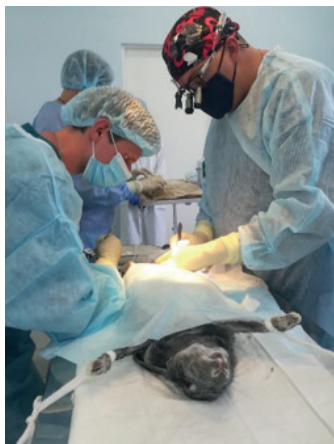


Рис. 1. Выделение бедренной вены.

мов А. Р. Способ моделирования тромбоэмболии легочной артерии у крыс (патент на изобретение). 2017]. В качестве объекта исследования были использованы крысы. Стандартная предоперационная подготовка включала бритье, обработку операционного поля и наркоз (внутрибрюшинное введение тиопентала натрия (50 мг/кг веса животного)). Оперативный доступ осуществлялся путем срединной лапаротомии. После чего на НПВ временно накладывалась клипса. Исследователи экспериментальным путем установили, что в зависимости от длительности наложения клипсы на НПВ возможно возникновение разных форм ТЭЛА: 1) если клипса накладывается на 0-1,4 ч, то ТЭЛА маловероятна, либо она незначительна и развивается только на уровне мелких артерий; 2) если клипса на НПВ накладывается на 1,5-3,0 ч, то случается ТЭЛА на уровне сегментарных артерий; 3) при наложении клипсы на НПВ на срок 3,1-6,0 ч тромбоз развивается на уровне долевых артерий; 4) наложение клипсы на НПВ >6 ч приводит к организации и фиксации тромба к стенке вены и формированию формы ТЭЛА будет иметь непредсказуемый характер — от тромбоза мелких ветвей до массивной ТЭЛА [Самородов А. В., Халиуллин Ф. А., Камилов Ф. Х., Халимов А. Р. Способ моделирования тромбоэмболии легочной артерии у крыс (патент на изобретение). 2017]. Недостаток данного хирургического способа — инвазивность и необходимость участия квалифицированного хирургического персонала, а ключевыми преимуществами являются высокая эффективность модели, соответствие частым клиническим ситуациям и возможность моделирования конкретной формы ТЭЛА в зависимости от поставленных целей и задач исследования.

Еще одна часто используемая хирургическая модель ТЭЛА была разработана Ji Y, et al. [31]. Ее принцип основан на наложении зажима на бедренную вену лабораторных животных для индуцирования формирования тромба, последующей его экстракции и введении в противоположную интактную

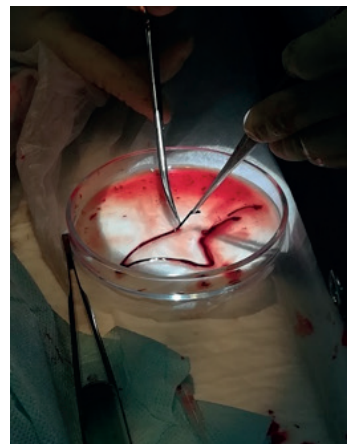


Рис. 2. Формирование сгустка.

бедренную вену. Данная модель обладает рядом недостатков: инвазивность и необходимость участия квалифицированного хирурга, двухэтапное оперативное вмешательство, несоответствие основным физиологическим условиям, отсутствие возможности моделирования конкретной формы ТЭЛА в отличие от вышеописанной модели [Самородов А. В., Халиуллин Ф. А., Камилов Ф. Х., Халимов А. Р. Способ моделирования тромбоэмболии легочной артерии у крыс (патент на изобретение). 2017].

В таблице представлены вышеописанные экспериментальные модели ТЭЛА с основными их принципами, преимуществами и недостатками (табл. 1).

Собственные результаты

Также нам хотелось бы привести собственный опыт создания искусственной модели ТЭЛА на животных. Целью нашего исследования являлось изучение маркеров ТЭЛА в условиях искусственной модели ТЭЛА на животных. Задачами исследования были: создать искусственную модель ТЭЛА на животных; изучить концентрацию сердечного тропонина I, мозгового натрийуретического пептида, показатели общего и биохимического анализа крови у кроликов с острой ТЭЛА.

Эксперимент выполнен на лабораторных животных — 6 кроликов породы Шиншилла весом от 2,0 до 3,0 кг в возрасте 3-6 мес. Исследование проводилось на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО Самарского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Кроликам внутримышечно вводился золетил и рометар для общей анестезии. Затем кроликов иммобилизовали на операционном столе в положении лежа на спине, по срединной линии бедра с медиальной стороны выполняли разрез 10 см, выделяли бедренную вену (рис. 1). Из бедренной вены была взята кровь, сформирован сгусток на водяной бане (рис. 2). Сгусток вводился через иглу в систему НПВ. Производилась



Рис. 3. Ствол и бифуркация легочной артерии с тромбом.



Рис. 4. Легкое с тромбами.



Рис. 5. Тромб в левой легочной артерии.



Рис. 6. Тромб в правом предсердии.

Таблица 2

Динамика N-концевого фрагмента промозгового натрийуретического пептида

	До эксперимента, пг/мл	Через 1 ч, пг/мл	Перед вскрытием, пг/мл
Кролик 1	1,62	2,50	3,10
Кролик 2	<0	7,4	9,50
Кролик 3	<0	<0	7,35
Кролик 4	1,11	1,02	17,2
Кролик 5	0,85	0,30	1,11
Кролик 6	0,61	0,78	0,90
M±SD	1,04±0,43	2,4±2,91	6,53±6,26

эвтаназия и осуществлялся забор комплекса сердце-легкие для дальнейшего исследования. Взятие крови для анализа осуществлялось трёхкратно: до эксперимента, через 1 ч, перед выведением животного из эксперимента. В ходе патологоанатомического исследования были обнаружены тромбы в стволе, бифуркации и ветвях легочной артерии, а также в правом предсердии (рис. 3-6).

Важными критериями, подтверждающими успешность моделирования ТЭЛА в нашем случае, явля-

лись: подтверждение ТЭЛА патологоанатомически, повышение уровня биомаркеров: тропонина, N-концевого фрагмента промозгового натрийуретического пептида, D-димера после введения тромба (табл. 2-4). Мы наблюдали повышение показателей: количества тромбоцитов, уровня креатинина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, снижение показателей гемоглобина. В пилотном исследовании была создана модель ТЭЛА для изучения патогенеза и новых возможностей лечения данного

Таблица 3

Динамика D-димера

	До эксперимента, мг/л	Через 1 ч, мг/л	Перед вскрытием, мг/л
Кролик 1	0,17	0,69	0,75
Кролик 2	0,13	0,15	0,15
Кролик 3	0,11	0,16	0,17
Кролик 4	0,15	0,17	0,49
Кролик 5	0,79	0,89	0,90
Кролик 6	0,45	0,60	0,78
M±SD	0,30±0,27	0,44±0,32	0,54±0,32

Таблица 4

Динамика тропонина

	До эксперимента, нг/мл	Через 1 ч, нг/мл	Перед вскрытием, нг/мл
Кролик 1	0	0,001	0,002
Кролик 2	0,002	0,001	0,256
Кролик 3	0,001	0	0,041
Кролик 4	0,003	0,005	0,545
Кролик 5	0,005	0,007	0,257
Кролик 6	0,296	0,324	0,456
M±SD	0,05±0,12	0,06±0,13	0,26±0,22

заболевания, однако требуется дальнейшее продолжение экспериментальных исследований на большей группе животных для подтверждения её эффективности.

Заключение

ТЭЛА является одним из самых распространенных острых ССЗ с высоким уровнем смертности. Для изучения патофизиологии, оценки эффективности новых методов диагностики и доклинической оценки эффективности лекарственных препаратов широко используются различные способы экспериментального моделирования ТЭЛА, каждый из которых обладает рядом преимуществ и недостатков. Однако до настоящего времени единого оптимального способа моделирования ТЭЛА не разработано.

Необходимо проведение дальнейших исследований по изучению и поиску новых перспективных

биомаркеров для раннего выявления ТЭЛА, патофизиологических механизмов и новых мишеней для терапевтического воздействия.

Благодарности. Авторы выражают признательность заведующей лабораторией экспериментальной морфологии Института экспериментальной медицины и биотехнологий Самарского государственного медицинского университета Нефёдовой И. Ф., заведующей лабораторией Самарского областного клинического кардиологического диспансера им. В. П. Полякова, к.м.н. Ушаковой Е. В., врачу-кардиологу Грабовому Д. А., клиническому ординатору Гришину С. А. за оказанную помощь при проведении данного исследования и написании настоящей статьи.

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

Литература/References

1. Bokarev IN, Popova LV. Venous thromboembolism and pulmonary embolism. M: MIA, 2013; 512 p. (In Russ.) Бокарев И.Н., Попова Л.В. Венозный тромбоз и тромбоэмболия легочной артерии. М: МИА, 2013. 512 с.
2. Chaubin AM, Karslyan LS, Bazyuk EV, et al. Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Biological Fluids. Kardiologiya. 2019;59(11):66-75. (In Russ.) Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В. и др. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека. Кардиология. 2019;59(11):66-75. doi:10.18087/cardio.2019.11.n414.
3. Beckman MG, Hooper WC, Critchley SE, Ortel TL. Venous thromboembolism: a public health concern. Am J Prev Med. 2010;38(4 Suppl):S495-S501. doi:10.1016/j.amepre.2009.12.017.
4. Schiff GD, Hasan O, Kim S, et al. Diagnostic error in medicine: analysis of 583 physician-reported errors. Arch Intern Med. 2009;169(20):1881-7. doi:10.1001/archinternmed.2009.333.
5. Weinberg AW, Jaff MR, Tapson VF. Pulmonary embolism: an international crisis. Endovascular Today. 2019;3-4.
6. Ishaaya E, Tapson VF. Advances in the diagnosis of acute pulmonary embolism. F1000Res. 2020;9:F1000 Faculty Rev-44. doi:10.12688/f1000research.21347.1.
7. Sweet PH, Armstrong T, Chen J, et al. Fatal pulmonary embolism update: 10 years of autopsy experience at an academic medical center. JRSN Short Rep. 2013;4(9):2042533313489824. doi:10.1177/2042533313489824.
8. Bartholomew JR. Pulmonary Embolism in the Intensive Care Unit: Therapy in Subpopulations. Crit Care Clin. 2020;36(3):547-60. doi:10.1016/j.ccc.2020.03.001.
9. Kaplovitch E, Shaw JR, Douketis J. Thrombolysis in Pulmonary Embolism: An Evidence-Based Approach to Treating Life-Threatening Pulmonary Emboli. Crit Care Clin. 2020;36(3):465-80. doi:10.1016/j.ccc.2020.02.004.
10. Dobrovolskiy AB, Titaeva EV. Thrombin formation and its functions in the hemostasis system. Atherothrombosis. 2013;1(1):66-72. (In Russ.) Добровольский А.Б., Титаева Е.В.

- Образование тромбина и его функции в системе гемостаза. Атеротромбоз. 2013;(1):66-72.
11. Napalkova OS, Emanuel LV, Lapin SV, et al. Thrombin as a key enzyme of hemostasis and its role in atherosclerosis and inflammation. Medical alphabet. 2015;11(3):42-5. (In Russ.) Напалкова О.С., Эмануэль Л.В., Лапин С.В. и др. Тромбин как ключевой фермент гемостаза и его роль в атеросклерозе и воспалении. Медицинский алфавит. 2015;11(3):42-5.
 12. Zolovkina AG, Mamaev AN, Momot AP. Determination of fibrinogen concentration in clinical practice. Polyclinic. 2012;(4-3):16-7. (In Russ.) Золовкина А.Г., Мамаев А.Н., Момот А.П. Определение концентрации фибриногена в клинической практике. Поликлиника. 2012;(4-3):16-7.
 13. Kozlovskii VI, Kovtun OM, Serouhova OP, et al. Research methods and clinical significance of platelet aggregation. Focus on spontaneous aggregation. Bulletin of the Vitebsk State Medical University. 2013;4(12):79-91. (In Russ.) Козловский В.И., Ковтун О.М., Сероухова О.П. и др. Методы исследования и клиническое значение агрегации тромбоцитов. Фокус на спонтанную агрегацию. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2013;4(12):79-91.
 14. Temme S, Grapentin C, Quast C, et al. Noninvasive Imaging of Early Venous Thrombosis by 19F Magnetic Resonance Imaging With Targeted Perfluorocarbon Nanoemulsions. Circulation. 2015;131(16):1405-14. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010962.
 15. Brandt M, Giokoglu E, Garlapati V, et al. Pulmonary Arterial Hypertension and Endothelial Dysfunction Is Linked to NADPH Oxidase-Derived Superoxide Formation in Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism in Mice. Oxid Med Cell Longev. 2018;2018:1860513. doi:10.1155/2018/1860513.
 16. Heidt T, Ehrismann S, Hövener JB, et al. Molecular Imaging of Activated Platelets Allows the Detection of Pulmonary Embolism with Magnetic Resonance Imaging. Sci Rep. 2016;6:25044. doi:10.1038/srep25044.
 17. Kutafina NV, Zavalishina SY. Mechanisms of functioning of vascular-platelet hemostasis. Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Series: ecology and life safety. 2012;1:30-7. Кутафина Н.В., Завалишина С.Ю. Механизмы функционирования сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Вестник российского университета дружбы народов. Серия: экология и безопасность жизнедеятельности. 2012;1:30-7.
 18. Kozlova SN, Golubev AV, Krylova US, et al. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation in patients with coronary artery disease and concomitant anxiety and depression. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2009;15(2):181-4. (In Russ.) Козлова С.Н., Голубев А.В., Крылова Ю.С. и др. Аденозиндифосфат-индуцированная агрегация тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца с коморбидными тревожно-депрессивными расстройствами. Артериальная гипертензия. 2009;15(2):181-4.
 19. Przygodzki T, Talar M, Blazejczyk A, et al. Quantification of the Blood Platelet Reactivity in the ADP-Induced Model of Non-Lethal Pulmonary Thromboembolism in Mice with the Use of Laser Doppler Flowmetry [published correction appears in PLoS One. 2016;11(2):e0149829]. PLoS One. 2016;11(1):e0146346. doi:10.1371/journal.pone.0146346.
 20. Tymvios C, Jones S, Moore C, et al. Real-time measurement of non-lethal platelet thromboembolic responses in the anaesthetized mouse. Thromb Haemost. 2008;99(2):435-40. doi:10.1160/TH07-07-0479.
 21. Béguin S, Lindhout T, Hemker HC. The effect of trace amounts of tissue factor on thrombin generation in platelet rich plasma, its inhibition by heparin. Thromb Haemost. 1989;61(1):25-9.
 22. Léon C, Freund M, Ravanat C, et al. Key role of the P2Y(1) receptor in tissue factor-induced thrombin-dependent acute thromboembolism: studies in P2Y(1)-knockout mice and mice treated with a P2Y(1) antagonist. Circulation. 2001;103(5):718-23. doi:10.1161/01.cir.103.5.718.
 23. Smyth SS, Reis ED, Väänänen H, et al. Variable protection of beta 3-integrin--deficient mice from thrombosis initiated by different mechanisms. Blood. 2001;98(4):1055-62. doi:10.1182/blood.v98.4.1055.
 24. Weiss EJ, Hamilton JR, Lease KE, Coughlin SR. Protection against thrombosis in mice lacking PAR3. Blood. 2002;100(9):3240-4. doi:10.1182/blood-2002-05-1470.
 25. Page MJ, Lourenço AL, David T, et al. Non-invasive imaging and cellular tracking of pulmonary emboli by near-infrared fluorescence and positron-emission tomography. Nat Commun. 2015;6:8448. doi:10.1038/ncomms9448.
 26. Banno F, Kita T, Fernández JA, et al. Exacerbated venous thromboembolism in mice carrying a protein S K196E mutation. Blood. 2015;126(19):2247-53. doi:10.1182/blood-2015-06-653162.
 27. Smith SA, Choi SH, Davis-Harrison R, et al. Polyphosphate exerts differential effects on blood clotting, depending on polymer size. Blood. 2010;116(20):4353-9.
 28. Lockyer S, Okuyama K, Begum S, et al. GPVI-deficient mice lack collagen responses and are protected against experimentally induced pulmonary thromboembolism. Thromb Res. 2006;118(3):371-80. doi:10.1016/j.thromres.2005.08.001.
 29. Zolotnickaya VP. Modeling of pulmonary embolism. SPb. 1995;310. p. 22. (In Russ.) Золотницкая В.П. Моделирование тромбозмболии легочной артерии (обзор литературы и собственный опыт). СПб., 1995, 22 с.
 30. Amosov VI, Zolotnickaya VP, Vlasov TD, Litvinov AP. Experimental modeling of pulmonary embolism. Regional blood circulation and microcirculation. 2003;3(9):54-7. (In Russ.) Амосов В.И., Золотницкая В.П., Власов Т.Д., Литвинов А.П. Экспериментальное моделирование тромбозмболии легочной артерии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2003;3(9):54-7.
 31. Ji YQ, Zhang ZH, Lu WX, et al. Establishment of rat model of venous thromboembolism. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2009;89(4):271-5.



Взаимосвязь приема ривароксабана и апиксабана с большими ишемическими или геморрагическими событиями у пациентов с фибрилляцией предсердий. Ретроспективное когортное исследование реальной клинической практики

Для цитирования: Взаимосвязь приема ривароксабана и апиксабана с большими ишемическими или геморрагическими событиями у пациентов с фибрилляцией предсердий. Ретроспективное когортное исследование реальной

клинической практики. Пресс-релиз. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(1S):4906. doi:10.15829/1560-4071-2022-4906



Association of rivaroxaban and apixaban therapy with major ischemic or bleeding events in patients with atrial fibrillation. Retrospective cohort real-world evidence study

For citation: Association of rivaroxaban and apixaban therapy with major ischemic or bleeding events in patients with atrial fibrillation. Retrospective cohort real-world

evidence study. Press release. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(1S):4906. doi:10.15829/1560-4071-2022-4906

Фибрилляция предсердий (ФП) ассоциирована со значительным увеличением риска инсульта и других ишемических событий. В схеме лечения ФП важным компонентом для предотвращения ишемических инсультов является антикоагулянтная терапия. Для пациентов с ФП предпочтительно назначение прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) ввиду предсказуемой фармакокинетики, простоты применения и благоприятного профиля безопасности и эффективности. В данном ретроспективном исследовании оценивается частота ишемических и геморрагических событий среди большой когорты пациентов старше 65 лет с ФП, которые получали антикоагулянтную терапию ривароксабаном или апиксабаном (Ray WA, et al. 2021).

Основные выводы

- В большом ретроспективном когортном анализе реальной клинической практики у пациентов с ФП 65 лет и старше лечение ривароксабаном по сравнению с применением апиксабана статистически значимо приводило к большей частоте ишемических и геморрагических событий.
- Апиксабан показал преимущество над ривароксабаном по основным компонентам первичной конечной точки, вторичным конечным точкам в популяции пациентов, получавших сниженную и стандартную дозы.
- Полученные результаты интегративно демонстрируют лучший баланс пользы и риска при применении апиксабана по сравнению с ривароксабаном.

Материал и методы

В ретроспективное когортное исследование были включены пациенты старше 65 лет с ФП. Данные были получены из базы программы медицинского страхования Medicare (США) за период с 1 января 2013г по 30 ноября 2018г.

Первичной конечной точкой исследования было сочетание больших ишемических (инсульт, системная эмболия) и геморрагических (внутричерепное кровоизлияние, другое внутричерепное кровотечение, фатальное экстракраниальное кровотечение) событий. **Вторичными конечными точками исследования** были нефатальное экстракраниальное кровотечение и общая смертность (фатальное ишемическое/геморрагическое событие, смерть от других причин во время наблюдения).

Критерии включения были диагностированные ФП или трепетание предсердий за предшествующие включению 90 дней.

Не включались пациенты, имеющие обратимые причины ФП (такие как тиреотоксикоз), другие причины для приема антикоагулянтов за последние 30 дней. Также пациенты, перенесшие инсульт или кровотечение в предшествующие 30 дней, чтобы избежать трудности при определении новых событий.

В первичный анализ включены пациенты с биопротезированными клапанами сердца, т.к. это не является противопоказанием к назначению данных ПОАК.

Статистический анализ. Использовали 208 значимых ковариат для сопоставления групп, чтобы избежать их несбалансированности. Эти ковариаты были выбраны на основе изучения предыдущих исследований антикоагулянтов, стандартных критериев коморбидности и хрупкости. Был также использован метод логистической регрессии для того, чтобы выровнять популяцию ривароксабана с учетом доз. Подобранные группы были хорошо сопоставимы, согласно анализу распределения коэффициентов склонности (propensity score distribution).

Скорректированный относительный риск исходов оценивали с помощью отношения рисков (ОР), рассчитанного на основе обратной вероятности ре-

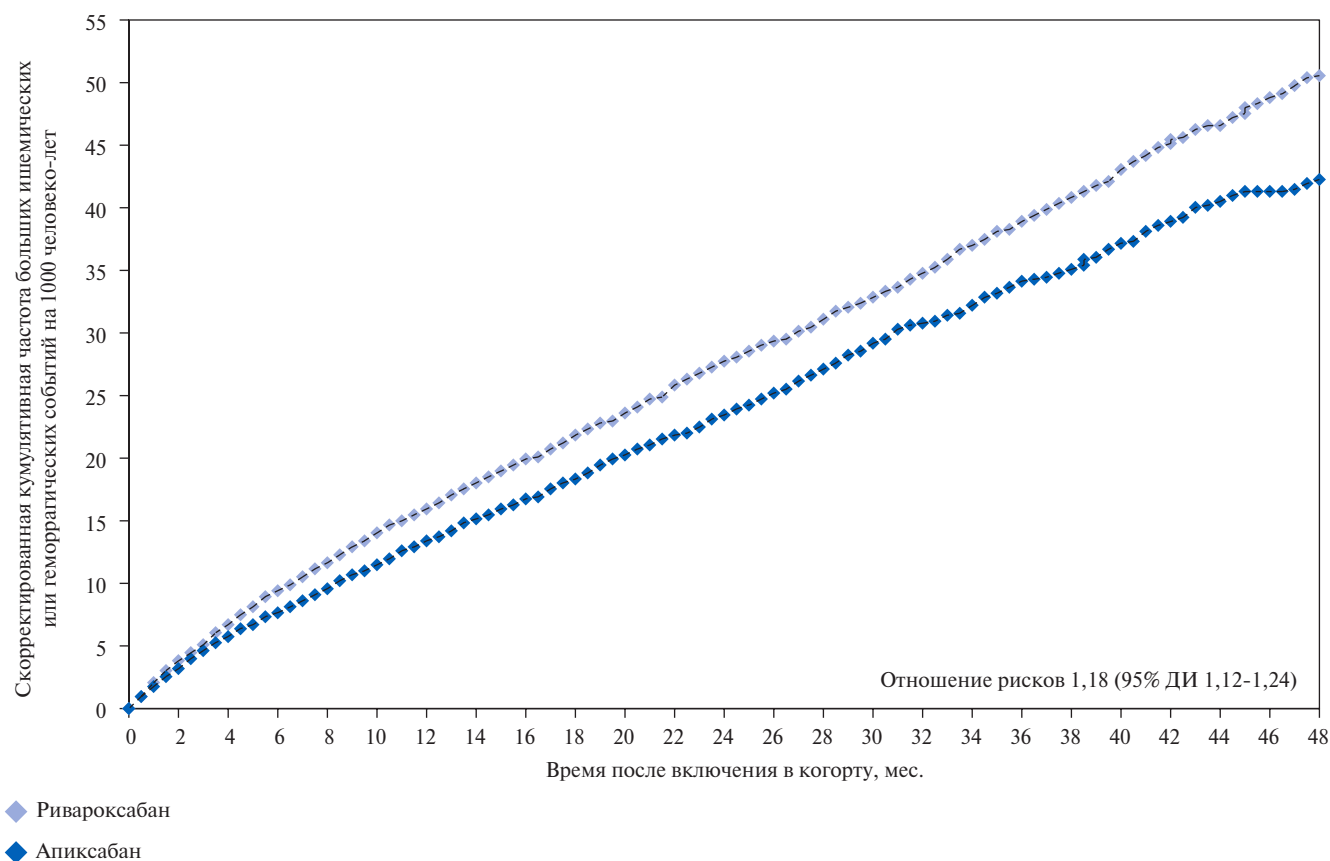


Рис. 1. Кумулятивная частота ишемических и геморрагических событий при назначении ривароксабана или аликсабана пациентам с ФП.

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

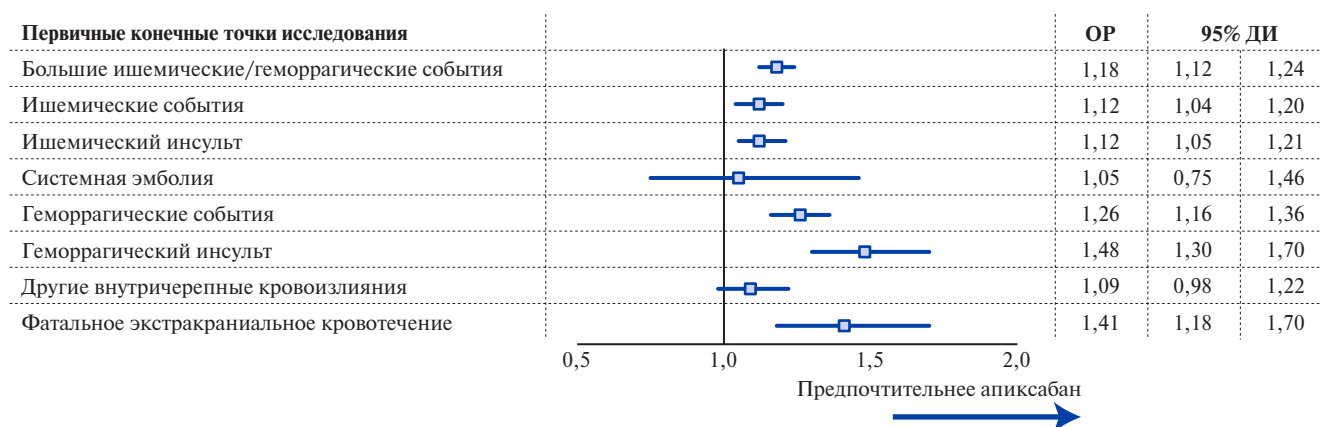


Рис. 2. Риск больших ишемических и геморрагических событий у пациентов с ФП, принимающих аликсабан или ривароксабан.

Сокращение: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков.

грессии пропорциональных рисков, взвешенных по лечению, которая была стратифицирована по дозе.

Результаты

В исследование были включены данные о 581451 пациенте с ФП, среди которых 227572 получали ривароксабан, 353879 — аликсабан. Средний возраст пациентов составил 77,0 лет, 291966 пациентов (50,2%)

были женского пола. 134393 пациента (23,1%) получали антикоагулянтную терапию в уменьшенной дозе. Медианное время наблюдения составило 174 (62-397) дня.

Риск больших ишемических и геморрагических событий был выше среди пациентов, которые получали ривароксабан, по сравнению с пациентами, получавшими аликсабан. Частота исходов составила

16,1 vs 13,4 на 1 тыс. человеко-лет (ОР 1,18, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,12-1,24, рис. 1).

В группе пациентов, получающих ривароксабан, наблюдался повышенный риск как больших ишемических событий (8,6 vs 7,6 случаев на 1 тыс. человеко-лет, ОР 1,12, 95% ДИ 1,04-1,20), так и больших геморрагических событий (7,5 vs 5,9 случаев на 1 тыс. человеко-лет, ОР 1,26, 95% ДИ 1,16-1,36). У пациентов, получавших ривароксабан, также отмечался повышенный риск ишемического инсульта (ОР 1,12, 95% ДИ 1,05-1,21), геморрагического инсульта (ОР 1,48, 95% ДИ 1,30-1,70) и фатального экстракраниального кровотечения (ОР 1,41, 95% ДИ 1,18-1,70,

рис. 2) по сравнению с пациентами, получавшими апиксабан.

Риск наступления больших ишемических и геморрагических событий не зависел от дозы антикоагулянта и был выше в группе ривароксабана по сравнению с апиксабаном. Частота клинических исходов составила 27,4 vs 21,0 случаев на 1 тыс. человеко-лет (ОР 1,28, 95% ДИ 1,16-1,40) при назначении уменьшенной дозы препараты и 13,2 vs 11,4 случаев на 1 тыс. человеко-лет (ОР 1,13, 95% ДИ 1,06-1,21) при назначении стандартной дозы препарата. Подобная тенденция наблюдалась в популяции пациентов, получавших стандартную дозу.

Литература/References

1. Ray WA, Chung CP, Stein CM, et al. Association of Rivaroxaban vs Apixaban With Major Ischemic or Hemorrhagic Events in Patients With Atrial Fibrillation. JAMA. 2021;326(23):2395-404. doi:10.1001/jama.2021.21222.
2. Brief instructions for the medical use of the drug Eliquis® Reg. unit No.: LP-002007, L P-001475. (In Russ.) Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Эликвис® Рег. уд. №: ЛП-002007, ЛП-001475.

PP-ELI-RUS-1662 22.01.2022

Служба Медицинской Информации: Medinfo.Russia@Pfizer.com

Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer в России: www.pfizermedinfo.ru

Copyright 2021 Пфайзер Россия. Все права защищены.

Информация предназначена только для специалистов здравоохранения Российской Федерации.

Исследование имеет ограничения, свойственные изучениям реальной практики. Результаты сравнения ПОАК приведены в качестве гипотезы, их необходимо интерпретировать с осторожностью. Прямых сравнительных РКИ между ПОАК не проводилось.

ЭЛИКВИС®
апиксабан

Единственный ПОАК, который
приводил к снижению рисков по трем
показателям у пациентов с НФП^{1*}



21%

ИНСУЛЬТ /
СИСТЕМНАЯ ЭМБОЛИЯ



31%

БОЛЬШОЕ
КРОВОТЕЧЕНИЕ



11%

ОБЩАЯ
СМЕРТНОСТЬ

«Исследование ARISTOTLE – одно из 12 жизнеспасующих исследований, оказавших наиболее значимое влияние на клиническую практику за последние 19 лет»²

Д-р Дж. Дрезен, главный редактор «Медицинского журнала Новой Англии»

ARISTOTLE
10 ЛЕТ ЗАЩИЩАЕМ ПАЦИЕНТОВ С НФП

Эликвис® (апиксабан) – ОАК №1 в мире
по количеству дней назначенного лечения пациентам** по показаниям НФП и ВТЭ***

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®. Торговое название: Эликвис®. МНН: апиксабан.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг апиксабана. **Показания к применению:** профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов; профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неконтролируемой фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца; лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбозомии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге; а также на органы зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутриспinalные или внутримозговые изменения сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии апиксабаном, или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** частыми нежелательными реакциями были кровотечения различных локализаций (носовые, желудочно-кишечные, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, кровоизлияния в ткани глазного яблока),

кровоподтек, носовое кровотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. **Способ применения и дозы:** препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести в воде, водной декстрозе, яблочном соке или породе и немедленно принять внутрь. В качестве альтернативы таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и немедленно ввести полученную суспензию через назоглоточный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или породе до 4 ч. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана 2,5 мг два раза в сутки. Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение по крайней мере 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис, возможно применение нагрузочной дозы апиксабана 10 мг по крайней мере за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов с фибрилляцией предсердий нет необходимости прекращать терапию препаратом Эликвис® перед катетерной абляцией. У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбозомии легочной артерии (ТЭЛА): по 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбозомии легочной артерии (ТЭЛА): по 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. **Отпускается по рецепту врача. Срок годности:** 3 года. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-002007, ЛП-001475. **Полная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться со полным текстом Инструкции по применению препарата Эликвис®.**

* По сравнению с варфарином¹. ** Дни назначенного лечения рассчитаны на основе данных аналитической платформы IQVIA MIDAS по реализации препаратов за 6 месяцев. III квартал 2020 года. Стандартные единицы рассчитаны по рекомендованной суточной дозе ПОАК (апиксабан 2 р/сут, дабигатран 1 р/сут, эдоксабан 1 р/сут, ривароксабан 1 р/сут). Дни назначенного лечения АВК основаны на стандартных единицах, рассчитанных на основе средней суточной дозы АВК, рассчитанных на основе данных медицинского аудита IQVIA и соответствующих кодов ВОЗ МКБ-10³⁻⁵.

1. Granger CB, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N Engl J Med. 2011 Sep 15; 365 (11): 981–992. 2. Special Publication from New England Journal of Medicine. Edward L. Pratt Research Library. URL: <https://prattlibrary.chmc.org/content/special-publication-new-england-journal-medicine> (дата обращения – 22.12.2020). 3. IQVIA MIDAS Sales Data Q3 2020 Sell-In/Sell-Out data. 4. IQVIA MIDAS Summary and Detailed Medical Data Q3 2020. 5. NOAC recommended administration within 24-hour period (apixaban BID, dabigatran BID, edoxaban QD, rivaroxaban QD).

ОАК – оральные антикоагулянты; НФП – неконтролируемая фибрилляция предсердий; ВТЭ – венозная тромбоэмболия; ПОАК – прямой оральные антикоагулянты; АВК – антагонист витамина К.



Служба Медицинской Информации: MedInfo.Russia@Pfizer.com

Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer
на интернет-сайте www.pfizermedinfo.ru



ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С)
Тел.: +7 495 287 5000; факс: +7 495 287 5300
www.pfizer.com
PP-EU-RUS-1214 04.03.2021