

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОБРАЗОВАНИЕ

Russian Journal of Cardiology. EDUCATION

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Сравнение открытого и пункционного доступов при эндоваскулярной реконструкции грудного отдела аорты: двухцентровое ретроспективное исследование

Внедрение программы базовой сердечно-легочной реанимации и доступной автоматической дефибрилляции в онкологическом стационаре

Дистанционный мониторинг пациентов, выписанных из отделения неотложной кардиологии

Предикторы рецидива ФП у пациентов с МС после радиочастотной изоляции устьев легочных вен

Прогностическая роль продольной деформации и механической дисперсии ЛЖ по данным спекл-трекинг ЭхоКГ у пациентов с кардиомиопатией

Тромболитическая терапия в сравнении с нефракционированным гепарином в лечении гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА

ЭхоКГ-параметры и особенности желудочковых нарушений ритма при различных фенотипических формах аритмогенной кардиомиопатии в педиатрической популяции

Кардиомиопатия такоцубо. Обзор данных литературы.





РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

**Научно-практический рецензируемый
медицинский журнал**

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Свидетельство № 017388

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

**Журнал включен в Перечень ведущих
научных журналов и изданий ВАК**

Журнал включен в Scopus, EBSCO, DOAJ

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

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

Архив номеров: [www.roscardio.ru,
cardio.medi.ru/66.htm](http://www.roscardio.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.roscardio.ru/ru/subscription.html

**Открытый доступ к архивам
и текущим номерам**

**Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства**

**Ответственность за достоверность
рекламных публикаций несет рекламодатель**

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

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ОБРАЗОВАНИЕ

т. 27 (S3) 2022, (3-2022)

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.

Намитокоев 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

Коротовцева 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

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

Явелов И. С. (Москва) д.м.н.

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

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

Адрес Редакции:

111539, Москва,
ул. Вешняковская, д. 23,
Больница № 15, кафедра терапии
e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Тел. +7 (985) 768 43 18

Издательство:

ООО "Силиция-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

Ryotr Platonov (Швеция) MD, PhD

Elena Surkova (Великобритания) MBBS MD PhD

Panos Vardas (Греция) MD, PhD

Cai Benzhi (Китайская Народная Республика) PhD,
Professor

Lemin Zheng (Китайская Народная Республика) 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 (2021) 3,114
Impact-factor (2021) 2,135

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

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

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription:
www.rosocardio.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 (S3) 2022, (3-2022)

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. Namitokov (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

Olga M. Moiseeva (St. Petersburg) MScD

Editorial office:

111539, Moscow,
23 Veshnyakovskaya str.,
Hospital № 15,
Department of Therapy
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

Cai Benzhi (People's Republic of China) PhD, Professor

Lemin Zheng (People's Republic of China) 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

7 Address to the readers

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Гаранин А. А., Муллова И. С., Шкаева О. В.,
Дуплякова П. Д., Дупляков Д. В.

Амбулаторный дистанционный мониторинг пациентов,
выписанных из отделения неотложной кардиологии

8 *Garanin A. A., Mullova I. S., Shkaeva O. V., Duplyakova P. D.,
Duplyakov D. V.*

Remote monitoring of outpatients discharged
from the emergency cardiac care department

Ионин В. А., Заславская Е. Л., Барашкова Е. И.,
Павлова В. А., Ананьин А. М., Морозов А. Н., Баранова Е. И.

Предикторы рецидива фибрилляции предсердий
у пациентов с метаболическим синдромом после
радиочастотной изоляции устьев легочных вен

16 *Ionin V. A., Zaslavskaya E. L., Barashkova E. I., Pavlova V. A.,
Ananin A. M., Morozov A. N., Baranova E. I.*

Predictors of atrial fibrillation recurrence in patients
with metabolic syndrome after pulmonary vein isolation

Гапонов Д. П., Хафизов Т. Н., Кочкина К. В., Чернов И. И.,
Энгиноев С. Т., Шапошников Е. И.

Сравнение открытого и пункционного доступов
при эндоваскулярной реконструкции грудного отдела
аорты: двухцентровое ретроспективное исследование

27 *Gaponov D. P., Khafizov T. N., Kochkina K. V., Chernov I. I.,
Enginoyev S. T., Shaposhnikova E. I.*

Comparison of open femoral exposure and percutaneous
access in endovascular reconstruction
of the thoracic aorta: a two-center retrospective study

Черкашин М. А., Николаев А. А., Березина Н. А.,
Березин Н. С., Большакова Т. В.

Опыт внедрения программы базовой сердечно-легочной
реанимации и доступной автоматической дефибрилляции
в условиях онкологического стационара

33 *Cherkashin M. A., Nikolaev A. A., Berezina N. A.,
Berezin N. S., Bolshakova T. V.*

Experience in implementing a program for basic life support
and available automated defibrillation in a cancer center

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Кузнецова К. В., Сухинина Е. М., Беньян А. С., Дупляков Д. В.
Высокий кальциевый индекс у пациента 83 лет с острым
коронарным синдромом без подъема сегмента ST
и отсутствием гемодинамически значимого поражения
коронарных артерий

42 *Kuznetsova K. V., Sukhinina E. M., Benyan A. S.,
Duplyakov D. V.*

High calcium score in an 83-year-old patient with non-ST
elevation acute coronary syndrome and nonobstructive
coronary artery disease: a case report

Кузнецов А. А., Намитокоев А. М., Сажнева А. В.,
Некрасов А. С., Космачёва Е. Д.

Клинический случай спонтанной диссекции левой
коронарной артерии в послеродовом периоде

46 *Kuznetsov A. A., Namitokov A. M., Sazhneva A. V.,
Nekrasov A. S., Kosmacheva E. D.*

Spontaneous left coronary artery dissection in the postpartum
period: a case report

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Голухова Е. З., Бердибекоев Б. Ш., Рузина Е. В.
Оценка эффективности и безопасности приёма аспирина
в сочетании с варфарином после протезирования
клапанов сердца: систематический обзор и метаанализ
рандомизированных клинических исследований

57 *Golukhova E. Z., Berdibekov B. Sh., Ruzina E. V.*
Efficacy and safety of combined aspirin and warfarin therapy
after heart valve replacement: a systematic review and meta-
analysis of randomized clinical trials

Черепанова Н. А., Подлипаева А. А., Андреева Е. С.,
Умярова Э. Н., Муллова И. С., Павлова Т. В., Дупляков Д. В.

Тромболитическая терапия в сравнении
с нефракционированным гепарином в лечении
гемодинамически стабильных пациентов
с тромбозом легочной артерии: систематический
обзор и метаанализ

70 *Cherepanova N. A., Podlipaeva A. A., Andreeva E. S.,
Umyarova E. N., Mullova I. S., Pavlova T. V., Duplyakov D. V.*

Thrombolysis versus unfractionated heparin
for hemodynamically stable patients with pulmonary
embolism: a systematic review and meta-analysis

Голухова Е. З., Булаева Н. И., Мрикаев Д. В.,
Александрова С. А., Бердибекоев Б. Ш.

Прогностическая роль продольной деформации
и механической дисперсии левого желудочка
по данным спекл-трекинг эхокардиографии у пациентов
с ишемической и неишемической кардиомиопатией:
систематический обзор и метаанализ

79 *Golukhova E. Z., Bulaeva N. I., Mrikaev D. V.,
Aleksandrova S. A., Berdibekov B. Sh.*

Prognostic value of left ventricular global longitudinal
strain and mechanical dispersion by speckle tracking
echocardiography in patients with ischemic and nonischemic
cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis

Алексеева Д. Ю., Кофейникова О. А., Маратов Д. И.,
Васичкина Е. С.

Электрокардиографические параметры и особенности
желудочковых нарушений ритма при различных
фенотипических формах аритмогенной кардиомиопатии
в педиатрической популяции: систематический обзор
и метаанализ

Гиматдинова Г. Р., Данилова О. Е., Давыдкин И. Л.,
Хайретдинов Р. К., Антипова А. В.

Генетические полиморфизмы, ассоциированные
с развитием аритмического типа сердечно-сосудистых
событий

Болдueva С. А., Евдокимов Д. С.

Кардиомиопатия такоцубо. Обзор данных литературы:
понятие, эпидемиология, патогенез. Часть I

Болдueva С. А., Евдокимов Д. С.

Кардиомиопатия такоцубо. Обзор данных литературы:
клиническая картина, алгоритм диагностики, лечение,
прогноз. Часть II

- 91 *Alekseeva D. Yu., Kofeynikova O. A., Marapov D. I.,
Vasichkina E. S.*
Electrocardiographic parameters and features of ventricular
arrhythmias in various arrhythmogenic cardiomyopathy forms
in the pediatric population: a systematic review and meta-
analysis
- 101 *Gimatdinova G. R., Danilova O. E., Davydkin I. L.,
Khairtdinov R. K., Antipova A. V.*
Genetic polymorphisms associated with the development
of arrhythmic type of cardiovascular events
- 108 *Boldueva S. A., Evdokimov D. S.*
Takotsubo cardiomyopathy. Literature review: concept,
epidemiology, pathogenesis. Part I
- 120 *Boldueva S. A., Evdokimov D. S.*
Takotsubo cardiomyopathy. Literature review: clinical
performance, diagnostic algorithm, treatment, prognosis.
Part II

Глубокоуважаемые коллеги!

Перед Вами очередной номер журнала "РКЖ. Образование", который в основном посвящен вопросам диагностики и ведения больных с некоронарогенными заболеваниями сердца. В формате систематического обзора и метаанализа представлена объективная оценка эффективности и безопасности применения двойной антитромботической терапии антивитамином К препаратами в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в сравнении с монотерапией антикоагулянтными препаратами данного класса у пациентов с механическими протезами клапанов сердца. Несмотря на очевидные преимущества системной тромболитической терапии у гемодинамических нестабильных пациентов с острой тромбоэмболией легочной артерии, в практической деятельности мы часто сталкиваемся с применением данного подхода у пациентов промежуточного-высокого риска со стабильной гемодинамикой. Насколько оправдан подобный подход? Ответить на этот вопрос позволит систематический обзор, в котором проведен метаанализ сравнительных исследований с применением тромболитической терапии и традиционной гепаринотерапии. Появление технологии Speckle tracking в эхокардиографии открыло новые возможности как в ранней диагностике систолической дисфункции миокарда, так и в оценке прогноза больных с ишемическим и неишемическим генезом сердечной недостаточности. Получить дополнительную информацию о прогностической ценности глобальной продольной деформации и механической дисперсии левого желудочка в отношении развития желудочковых аритмий и основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий позволит систематический обзор и метаанализ небольших одноцентровых наблюдательных клинических исследований. Продолжением темы нарушений ритма является достаточно интересный обзор, посвященный актуальным данным о генетических полиморфизмах, ассоциированных с возникновением сердечно-сосудистых событий аритмического генеза.

Инверсия зубцов Т в правых прекардиальных отведениях при отсутствии полной блокады левой ножки пучка Гиса относится к большим критериям аритмогенной кардиомиопатии. Однако в педиатрической практике применение вышеуказанных



электрокардиографических критериев крайне ограничено. Дополнительные возможности электрокардиографической диагностики аритмогенной кардиомиопатии у пациентов моложе 14 лет подскажут данные систематического обзора литературы с метаанализом. Все чаще в клинической практике мы сталкиваемся со стресс-индуцированной кардиомиопатией такоцубо. Расширить наши представления о данном заболевании и выбрать оптимальный алгоритм ведения пациентов позволит обзор последних публикаций на эту тему.

Несомненный интерес читателей вызовут публикации, посвященные методическим подходам, связанным с применением автоматического наружного дефибриллятора, средств дистанционного наблюдения жизненно важных функций организма после выписки из стационара, эффективностью и безопасностью пункционной методики чрескожного эндопротезирования при патологии грудного отдела аорты. В оригинальном исследовании представлен анализ прогностической ценности исследования молекулярных и антропометрических биомаркеров в прогнозировании рецидива фибрилляции предсердий после радиочастотной абляции устьев легочных вен у пациентов с метаболическим синдромом. Интересны клинические случаи спонтанной диссекции левой коронарной артерии в раннем послеродовом периоде и выполнения диагностической мультиспиральной томографии-коронарографии пациенту старческого возраста с высоким кальциевым индексом.

С уважением, Моисеева О. М.

д.м.н., директор Института сердца и сосудов, руководитель и главный научный сотрудник отдела некоронарогенных заболеваний сердца, ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России

Амбулаторный дистанционный мониторинг пациентов, выписанных из отделения неотложной кардиологии

Гаранин А.А.¹, Муллоа И.С.^{1,2}, Шкаева О.В.^{1,2}, Дуплякова П.Д.^{1,2}, Дупляков Д.В.^{1,2}

Пандемия новой коронавирусной инфекции показала необходимость развития телемедицинских технологий, особенно дистанционного врачебного наблюдения с использованием телемониторинга жизненно важных функций организма. В Российской Федерации этот подход оправдан еще и фактором расстояния, когда зачастую наблюдается дефицит медицинских работников в отдаленных районах нашей страны.

Цель. Изучить возможность применения средств дистанционного наблюдения на амбулаторном этапе у пациентов, выписанных после острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН) и острого коронарного синдрома.

Материал и методы. В исследование были включены 392 пациента, рандомизированных в группы активного наблюдения посредством дистанционного мониторинга артериального давления (АД) (группа 1, n=197) и стандартного ведения (группа 2, n=195). Продолжительность наблюдения составила 3 мес.

Результаты. За период наблюдения у пациентов, в отношении которых применялся телемониторинг АД и пульса, наблюдалась тенденция к снижению систолического АД с 132 (интерквартильный размах (IQR) 121-139) мм рт.ст. до 125 (IQR 115-130) мм рт.ст. (p=ns). Напротив, у пациентов 2 группы наблюдалось незначительное повышение систолического АД с 127 (IQR 115-137) мм рт.ст. до 132 (IQR 124-142) мм рт.ст. (p=ns).

В группе 2 отмечался более частый прием диуретиков и нитратов спустя 3 мес. наблюдения, что можно расценивать как негативный фактор, т.к. это может свидетельствовать об отсутствии положительной динамики течения ХСН и хронической ишемической болезни сердца на фоне отсутствия динамической коррекции лечения.

Во время наблюдения четыре пациента из 1 группы были госпитализированы в связи с декомпенсацией ХСН или эпизодом острого коронарного синдрома общей продолжительностью 30 дней, по сравнению с 13 госпитализациями по тем же причинам во 2 группе (p=0,027; отношение шансов (ОШ) =3,4; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,1-10,8). Всего за период наблюдения в 1 группе умерло 6 пациентов, а во 2 группе — 11 пациентов (p=0,226; ОШ =1,9; 95% ДИ 0,7-5,3). При этом 3 пациента в 1 группе и 1 пациент из 2 группы скончались за период наблюдения от новой коронавирусной инфекции. Таким образом, сердечно-сосудистая смертность составила 3 человека в 1 группе и 10 человек во 2 группе (p=0,052; ОШ =3,5; 95% ДИ 0,9-12,9).

Заключение. Дистанционное ведение пациентов в течение 3 мес. после декомпенсированной ХСН или острого коронарного синдрома, включая мониторинг АД, продемонстрировало достоверное сокращение числа госпитализаций и тенденцию к снижению сердечно-сосудистой смертности.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, хроническая сердечная недостаточность, артериальное давление, телемедицинские технологии, телемониторинг, сердечно-сосудистая смертность.

Отношения и деятельность: нет.

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

Гаранин А.А. — к.м.н., директор научно-практического центра дистанционной медицины, ORCID: 0000-0001-6665-1533, Муллоа И.С.* — к.м.н., врач-кардиолог, ассистент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО, ORCID: 0000-0002-9321-6251, Шкаева О.В. — врач-кардиолог, аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО, ORCID: 0000-0003-0209-2271, Дуплякова П.Д. — врач-кардиолог, аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО, ORCID: 0000-0003-2773-1682, Дупляков Д.В. — д.м.н., профессор, зам. главного врача по медицинской части, директор НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-6453-2976.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ДМАД — дистанционный мониторинг артериального давления, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОШ — отношение шансов, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, РФ — Российская Федерация, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, RR — относительный риск.

Рукопись получена 27.05.2022

Рецензия получена 27.06.2022

Принята к публикации 03.08.2022



Для цитирования: Гаранин А.А., Муллоа И.С., Шкаева О.В., Дуплякова П.Д., Дупляков Д.В. Амбулаторный дистанционный мониторинг пациентов, выписанных из отделения неотложной кардиологии. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(53):5072. doi:10.15829/1560-4071-2022-5072. EDN B1RQPJ

Remote monitoring of outpatients discharged from the emergency cardiac care department

Garanin A.A.¹, Mullova I.S.^{1,2}, Shkaeva O.V.^{1,2}, Duplyakova P.D.^{1,2}, Duplyakov D.V.^{1,2}

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has shown the need for the development of telemedicine technologies, especially remote follow-up using vital sign telemonitoring. In the Russian Federation, this approach is also justified by the remoteness factor with a shortage of medical workers in distant areas of the country.

Aim. To study the potential of remote monitoring in outpatients discharged after acute decompensated heart failure and acute coronary syndrome.

Material and methods. The study included 392 patients randomized to active follow-up groups with remote blood pressure (BP) monitoring (group 1, n=197) and standard management (group 2, n=195). The follow-up period lasted 3 months.

Results. During the follow-up period, patients managed with BP and heart rate telemonitoring tended to decrease in systolic BP from 132 (interquartile range (IQR), 121-139) mm Hg up to 125 (IQR, 115-130) mm Hg (p=ns). On the contrary, the 2nd group patients had a slight increase in systolic BP from 127 (IQR, 115-137) mm Hg up to 132 (IQR, 124-142) mm Hg (p=ns).

The patients of group 2 were more likely to receive diuretics and nitrates after 3-month follow-up, which can be considered a negative factor. This may indicate no improvement in the course of heart failure and chronic coronary artery disease with the absence of therapy correction over time.

During follow-up, four patients from group 1 were hospitalized due to decompensated heart failure or an episode of acute coronary syndrome with

a total duration of 30 days, compared with 13 hospitalizations for the same reasons in group 2 ($p=0,027$; OR 3,4; 95% CI 1,1-10,8). In total, six patients died during the follow-up period in group 1, and eleven patients died in group 2 ($p=0,226$; OR 1,9; 95% CI 0,7-5,3). At the same time, three patients in the 1st group and one patient from the 2nd group died during the follow-up period due to COVID-19. Thus, cardiovascular mortality consisted of 3 and 10 patients in groups 1 and 2, respectively ($p=0,052$; OR 3,5; 95% CI 0,9-12,9).

Conclusion. Three-month remote management of patients after decompensated heart failure or acute coronary syndrome, including BP monitoring, showed a significant reduction in the hospitalization rate and a trend towards a decrease in cardiovascular mortality.

Keywords: acute coronary syndrome, heart failure, blood pressure, telemedicine technologies, telemonitoring, cardiovascular mortality.

Relationships and Activities: none.

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

Garanin A. A. ORCID: 0000-0001-6665-1533, Mullova I. S.* ORCID: 0000-0002-9321-6251, Shkaeva O. V. ORCID: 0000-0003-0209-2271, Duplyakova P. D. ORCID: 0000-0003-2773-1682, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976.

*Corresponding author:
irinamullova@gmail.com

Received: 27.05.2022 **Revision Received:** 27.06.2022 **Accepted:** 03.08.2022

For citation: Garanin A. A., Mullova I. S., Shkaeva O. V., Duplyakova P. D., Duplyakov D. V. Remote monitoring of outpatients discharged from the emergency cardiac care department. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3S):5072. doi:10.15829/1560-4071-2022-5072. EDN BIRQPU

Ключевые моменты

- Мониторинг артериального давления у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на амбулаторном этапе способствует сокращению числа госпитализаций.
- Дистанционное ведение пациентов после декомпенсированной ХСН или острого коронарного синдрома демонстрирует тенденцию к снижению сердечно-сосудистой смертности.

Важнейшим гемодинамическим фактором, определяющим прогноз при целом ряде сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), является уровень артериального давления (АД). Артериальная гипертензия (АГ) — важнейший модифицируемый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти [1, 2]. Вместе с тем выявлено негативное влияние и низких цифр АД в отношении сердечно-сосудистого риска [3]. Показано, что у пациентов с АГ имеется J-зависимая кривая АД и кардиоваскулярных исходов [4].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) продолжает оставаться ведущей причиной инвалидизации и смертности с высокой распространенностью в общей популяции (7%). В Российской Федерации (РФ) средняя годовая смертность среди пациентов с ХСН I-IV функционального класса (ФК) составляет 6%, а среди пациентов с выраженной клинической картиной — 12% [5]. Большую обеспокоенность вызывает рост распространенности ХСН в РФ на 22% (с 6,7% до 8,2%), что наглядно иллюстрируют данные недавно завершеного исследования ЭПОХА-ХСН [6]. Основной причиной формирования ХСН является ишемическая болезнь сердца (ИБС), ее острая и хроническая формы. Очевидно, что неблагоприятный прогноз для пациентов с ХСН имеет как повы-

Key messages

- Blood pressure monitoring in outpatients with HF helps to reduce the hospitalization rate.
- Remote management of patients after decompensated HF or acute coronary syndrome showed a trend towards a decrease in cardiovascular mortality.

шение АД, так и его снижение, а также различные формы предсердных и желудочковых нарушений ритма.

Пандемия новой коронавирусной инфекции показала необходимость развития телемедицинских технологий, особенно дистанционного врачебного наблюдения с использованием телемониторинга жизненно важных функций организма. В РФ этот подход оправдан еще и фактором расстояния, когда зачастую наблюдается дефицит медицинских работников в отдаленных районах нашей страны.

Оправдался прогноз экспертов, которые полагали, что трафик мобильных данных в странах Восточной Европы и России увеличится в 6 раз к 2021г [7]. Считается, что более 50% пациентов, обращающихся в лечебные учреждения, используют ресурсы Интернет для получения данных о состоянии своего здоровья [8]. Важность использования телемедицины и ее концептуальные постулаты нашли свое отражение в официальных позициях международных и крупных региональных организациях (ВОЗ, ESC, ACC/АНА) [9–11]. Учитывая тот факт, что ССЗ в развитых странах диагностируются более чем у половины населения, с ними связано 46–57% смертельных исходов, а затраты на ведение пациентов с данной патологией составляют >70% бюджета здравоохранения, можно полагать, что телемедицина наряду с классическими подходами может значительно повлиять на статистику ССЗ [12].

Цель: изучить возможность применения средств дистанционного наблюдения на амбулаторном этапе у пациентов, выписанных после острой декомпенсации ХСН и острого коронарного синдрома.

Материал и методы

Открытое рандомизированное проспективное исследование проводилось на базе двух исследовательских центров третьего уровня (университетские клиники). Всего в исследование было включено 392 пациента. Группа 1 включала пациентов ($n=197$, средний возраст 66,3 [59,7-73,5] лет), в т.ч. 94 женщины (49,3%) и 103 мужчин (50,7%), которым выполнялось активное наблюдение посредством дистанционного мониторинга АД (ДМАД) осциллометрическим методом. Мониторинг осуществлялся сертифицированным тонометром INME-01 (ООО "ИНМИ", Россия) с интегрированным модулем GSM, позволяющим измерять АД и частоту пульса, и возможностью передачи результатов измерения по каналу сотовой связи в исследовательский центр. Основываясь на результатах полученных данных, врач мог связаться с пациентом и скорректировать ранее назначенное лечение. Для получения более информативного показателя величины АД пациенту рекомендовалось выполнять не менее трех измерений с интервалом не <1 мин на доминирующей верхней конечности. При разнице АД >5 мм рт.ст. рекомендовалось провести дополнительное измерение. Таким образом, рекомендуемое количество измерений за один сеанс равнялось трем, которые выполнялись минимум дважды в день в утренние (с 6.00 до 12.00) и вечерние часы (с 18.00 до 24.00).

Пациентам 2 группы ($n=195$, средний возраст 66,2 [61,0-74,0] лет), в т.ч. 95 женщинам (49,5%) и 100 мужчинам (50,5%), рекомендовали проводить самоконтроль АД, а медикаментозное лечение корректировалось участковым врачом. Продолжительность наблюдения составила 3 мес.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Возраст старше 18 лет обоих полов.
2. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании и согласие на обработку персональных данных.
3. Госпитализация по поводу: инфаркта миокарда (нестабильной стенокардии) или острой декомпенсации ХСН, при наличии симптомов ХСН, эквивалентных II-IV ФК или фракции выброса <40%.
4. Способность самостоятельного проведения измерений дистанционного контролируемых показателей.

Процедура информирования проводилась при очном контакте врача-исследователя с пациентом, по итогам которого последний подписывал письменное согласие.

Критерии невключения пациентов в исследование:

1. Вероятные альтернативные заболевания, которые могут имитировать симптомы ХСН у пациента, такие как:

- хроническое заболевание легких,
- первичная легочная гипертензия,
- хроническая обструктивная болезнь легких III-IV степени нарушения бронхиальной проходимости.

2. Злокачественные новообразования, другие заболевания/отклонения или угрожающие жизни состояния, которые могут помешать участнику завершить исследование.

3. Злоупотребление алкоголем, наркотиками, серьезное психическое расстройство.

4. Отсутствие технической возможности передачи результатов измерений (проживание вне зоны устойчивого покрытия сотовой сети и т.д.).

5. Беременность и лактация.

6. Ожидаемая продолжительность жизни пациента <3 мес.

7. Отказ пациента подписать письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Пациентам из группы ДМАД осуществлялось 4 визита. На 1 визите проводилось включение в исследование, подписание информированного согласия, заполнение индивидуальной регистрационной карты. В дальнейшем осуществлялся врачебный телепатронаж в виде двух визитов, выполненных в режиме телемедицинских видеоконсультаций через 1 и 2 мес. с момента включения в исследование. При этом проводился сбор жалоб, анамнеза, контроль приема препаратов и при необходимости — коррекция ранее назначенного лечения. Следует отметить, что в случае обнаружения при ДМАД значений систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и пульса, выходящих за рамки референсных значений, врач имел возможность связаться с пациентом для коррекции терапии и вне рамок контрольных визитов. Визит 4 проводился через 3 мес. в форме очного приема, в процессе которого происходила оценка клинического состояния пациента, контроль эффективности терапии.

Пациентам из группы самоконтроля АД осуществлялось 2 визита. На 1 визите проводилось включение в исследование, подписание информированного согласия, заполнение индивидуальной регистрационной карты. Дальнейшее ведение осуществлялось участковым врачом по мере необходимости, пациент самостоятельно обращался в поликлинику в случае ухудшения состояния. В течение 3 мес. пациент самостоятельно контролировал уровень своего давления и частоту пульса домашним тонометром. Визит 2 проводился через 3 мес. в форме телемедицинской консультации, в процессе которой происходила оценка клинического состояния пациента, контроль эффективности терапии.

Исследование проводилось в соответствии с действующей версией Хельсинкской декларации, поло-

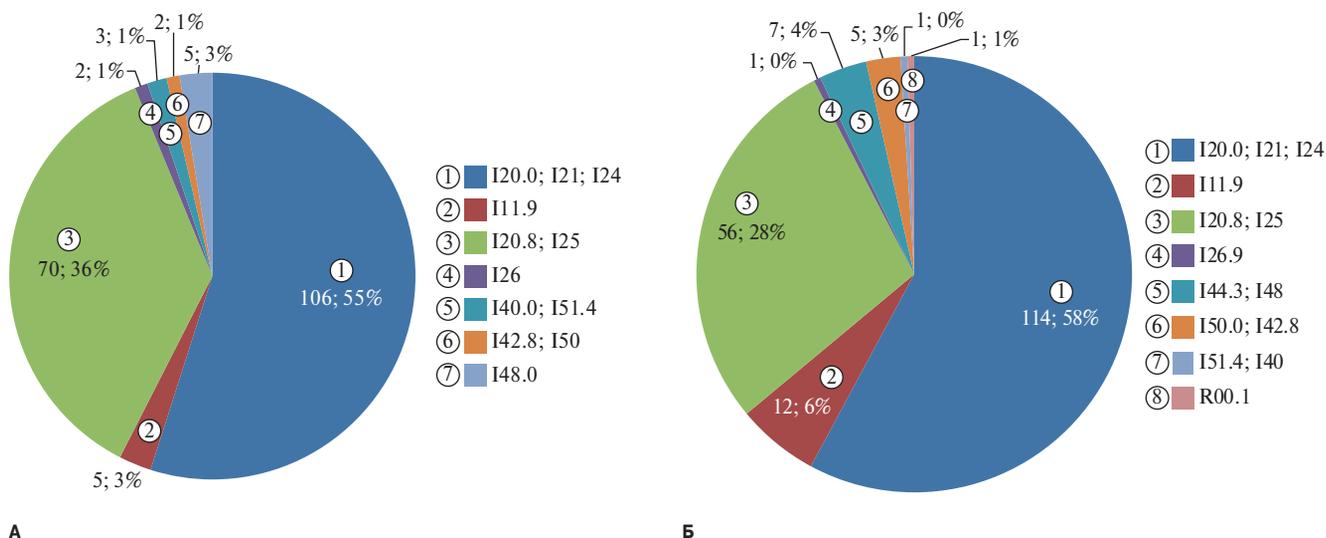


Рис. 1. Количественное и процентное соотношение нозологических форм, послуживших причиной госпитализации пациентов. А) в группе 1; Б) в группе 2.

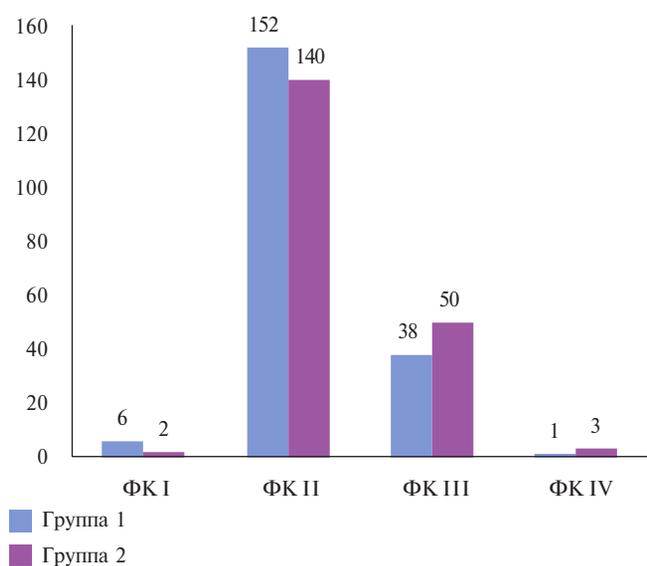


Рис. 2. Количество пациентов с разными ФК ХСН в исследованных группах. Сокращение: ФК — функциональный класс.

жениями Национального стандарта РФ ГОСТ Р 52379-2005 о Надлежащей клинической практике от 01 апреля 2006, Приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016г № 200н "Об утверждении правил надлежащей клинической практики" и положениями Надлежащей Клинической Практики (GCP).

Статистический анализ проводился с помощью пакета статистической программы SPSS v 26. Непрерывные переменные, распределение которых было близко к нормальному, представлялись как среднее (M) ± стандартное отклонение (σ), при отличии распределения переменной от нормального распределения приводились медиана и интерквартильный размах. Для определения нормальности распределения применяли тест Колмогорова-Смирнова.

Аналитическую статистику выполняли с использованием t-критерия Стьюдента для количественных данных с нормальным распределением или теста Манна-Уитни/Краскела-Уоллиса для количественных данных с распределением, отличным от нормального. Для сравнения частотных показателей между группами использовали точный критерий Фишера. Для анализа взаимосвязи исследуемых параметров использовали метод Спирмена. Уровень значимости для проверки гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

Нозологические формы, послужившие причиной госпитализации в стационар в обеих группах, представлены на рисунке 1, >50% составили острые и хронические формы ИБС.

Исходно обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, фракции выброса левого желудочка, ФК ХСН, результату теста с шестиминутной ходьбой, индексу массы тела, САД и ДАД и частоте сердечных сокращений (ЧСС), наличию коморбидного фона: фибрилляция и трепетание предсердий, сахарный диабет, хроническая болезнь почек (табл. 1, рис. 2).

За период наблюдения у пациентов, в отношении которых применялся телемониторинг АД и пульса, наблюдалась тенденция к снижению САД с 132 (интерквартильный размах (IQR) 121-139) мм рт.ст. до 125 (IQR 115-130) мм рт.ст. (p=ns). Напротив, у пациентов 2 группы наблюдалось незначительное повышение САД с 127 (IQR 115-137) мм рт.ст. до 132 (IQR 124-142) мм рт.ст. (p=ns).

Оценка приверженности к назначенному лечению в исследуемых группах (табл. 2) показала, что в группе 1 наблюдалась лучшая приверженность к лечению по всем группам гипотензивных препаратов, антиагрегантам, антикоагулянтам и статинам. Вместе с тем в группе 2 спустя 3 мес. наблюдения отмечался более

Таблица 1

Основные показатели в исследованных группах, полученные в начале исследования и по его окончании

Показатель	Группа наблюдения		p
	Группа 1	Группа 2	
Возраст, лет	66,27 [59,75-73,50]	66,15 [60,99-74,00]	0,29
Мужчины, n (%)	103 (50,7)	100 (50,5)	0,46
ФВ, %	56 [48,75-60]	55 [46-62]	0,68
ИМТ1, кг/м ²	28 [24,48-32,22]	28,6 [26-33,45]	0,13
ИМТ4/2, кг/м ²	28 [24,03-31,93]	28,4 [25,83-33,0]	0,08
Т6МХ1, м	350 [301,25-390]	350 [255-400]	0,49
САД1, мм рт.ст.	130 [120-140]	130 [120-140]	0,18
ДАД1, мм рт.ст.	74 [65-80]	80 [70-80]	0,001
САД4/2, мм рт.ст.	125 [115-130]	130 [120-140]	0,001
ДАД4/2, мм рт.ст.	75 [70-80]	80 [70-85]	0,01
Пульс1, n в 1'	72,5 [69-80]	70 [66-77]	0,008
Пульс4/2, n в 1'	66 [63-73]	68 [64-74]	0,18
ФП/ТП, n (%)	47 (23,5)	53 (26,5)	1,0
ХБП 4-5 ст., n (%)	6 (3)	19 (9,5)	0,82
СД 2 типа, n (%)	38 (19)	43 (21,5)	0,77

Примечание: ИМТ1 — ИМТ, рассчитанный на 1 визите в группах 1 и 2; ИМТ4/2 — ИМТ, рассчитанный на 4 и 2 визитах в группах 1 и 2, соответственно; САД1 и ДАД1 — САД и ДАД, определенные на 1 визите в группах 1 и 2; САД4/2 — САД, определенное на 4 и 2 визитах в группах 1 и 2, соответственно; ДАД4/2 — ДАД, определенное на 4 и 2 визитах в группах 1 и 2, соответственно; Пульс1 — частота пульса, определенная на 1 визите в группах 1 и 2; Пульс4/2 — частота пульса, определенная на 4 и 2 визитах в группах 1 и 2, соответственно.

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, Т6МХ — тест с шестиминутной ходьбой, ТП — трепетание предсердий, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек.

Таблица 2

Приверженность к лечению в исследованных группах

Группа препаратов	Группа 1			Группа 2		
	Визит 1, n	Визит 4, n	%	Визит 1, n	Визит 2, n	%
Аспирин	172	171	99	149	140	94
Другой антиагрегант	132	126	95	120	112	93
Антикоагулянт	37	37	100	60	54	90
β-адреноблокатор	175	162	93	172	161	93
Ингибитор АПФ	119	116	97	93	86	92
Блокатор рецепторов к ангиотензину	68	64	94	97	90	93
Нитрат	57	6	11*	64	56	93*
Блокатор кальциевых каналов	35	33	94	42	36	86
Диуретик	88	74	84*	96	94	98*
Статин	178	171	96	171	160	94

Примечание: * — p<0,05.

Сокращение: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент.

частый прием диуретиков и нитратов, что можно расценивать как негативный фактор, поскольку это может свидетельствовать об отсутствии положительной динамики течения ХСН и хронической ИБС на фоне отсутствия динамической коррекции лечения.

Во время наблюдения 4 пациента из 1 группы были госпитализированы в связи с декомпенсацией ХСН или эпизодом острого коронарного синдрома общей продолжительностью 30 дней, по сравнению с 13 госпитализациями по тем же причинам во 2

группе (p=0,027; отношение шансов (ОШ) =3,4; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,1-10,8) общей продолжительностью 133 дня (p=0,014). Распределение пациентов в группах наблюдения по диагнозам, с которыми они были госпитализированы за время исследования, представлено на рисунке 3.

Всего за период наблюдения в 1 группе умерло 6 пациентов, а во 2 группе — 11 пациентов (p=0,226; ОШ =1,9; 95% ДИ 0,7-5,3). При этом 3 пациента в 1 группе и 1 пациент из 2 группы скончались за пери-

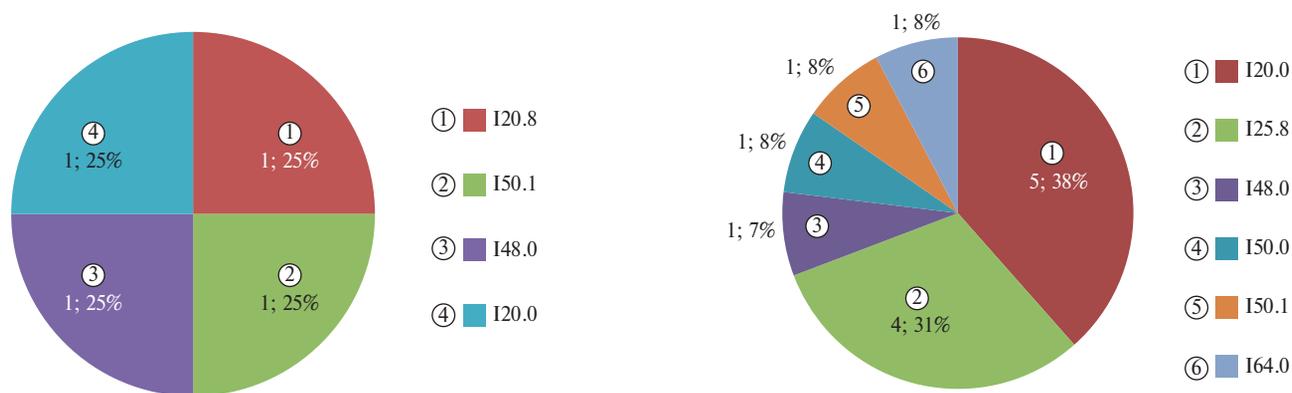


Рис. 3. Причины госпитализации за период наблюдения. **А)** в группе 1; **Б)** в группе 2.

од наблюдения от новой коронавирусной инфекции. Таким образом, сердечно-сосудистая смертность составила 3 человека в 1 группе (I25.1 — 2, I70.2 — 1) и 10 человек во 2 группе (G93.4 — 1, I25.1 — 3, I25.8 — 5, I21.1 — 1), $p=0,052$; ОШ =3,5; 95% ДИ 0,9-12,9.

В группе 1 также был проведен анализ приверженности пациентов к новому методу контроля АД и пульса при помощи телемедицинских технологий. Всего пациентами, наблюдавшимися при помощи методики ДМАД, было выполнено 34741 измерений АД, измерения проводились в течение 10843 дней. Таким образом, среднее количество измерений составило 3,2 в сутки. Количество измерений составило 13102 в первый мес. наблюдения, 10985 во второй мес. наблюдения (снижение на 18,7% относительно первого мес.) и 10654 измерения в третий мес. наблюдения (снижение на 3% относительно второго мес.). Такая же тенденция сохранялась и в отношении количества дней, в которые производились измерения — 4049, 3442 (снижение на 15%) и 3352 (снижение на 2,6%) за каждый месяц наблюдения, соответственно. Снижение общего количества измерений может быть связано с целым рядом причин: смертью нескольких пациентов, их госпитализацией, а также в какой-то степени утратой интереса к исследованию. Вместе с тем среднее количество измерений в сутки практически не изменялось на протяжении наблюдения и составило за 1, 2 и 3 мес. наблюдения, соответственно, 3,24, 3,19 и 3,18, что соответствовало первоначальным рекомендациям. Среднее количество измерений на каждого пациента группы 1 составило 176 (IQR 27-248); min 0, max 913; среднее количество дней измерений — 55 (IQR 9-88); min 0, max 106.

За период наблюдения в основной группе было зарегистрировано 8569 (24,32%) эпизодов высокого АД ≥ 140 и 90 мм рт.ст. При этом на протяжении исследования отмечена тенденция к снижению количества подобных эпизодов: за 1 мес. выявлено 3850 случаев, за второй — 2449, а за третий — 1934. Отношение эпизодов высокого АД к общему количеству измере-

ний за 1, 2 и 3 мес. наблюдения составило 29,38%, 22,29% и 18,15%, соответственно. Общее количество эпизодов гипотензии (САД ≤ 90 мм рт.ст.) за период исследования составило 658 измерений, при этом отмечена тенденция к снижению количества подобных эпизодов на протяжении периода наблюдения — 259, 204 и 197, соответственно, за 1, 2 и 3 мес.

Проводилась также оценка эпизодов тахикардии (ЧСС ≥ 100 уд./мин) и брадикардии (ЧСС ≤ 40 уд./мин). Тахикардия отмечена в 963 случаях за весь период наблюдения, соответственно — 403, 266, 293 эпизода за 1, 2 и 3 мес. наблюдения. Общее количество эпизодов брадикардии составило 687 за все время наблюдения с тенденцией к уменьшению количества эпизодов редкого пульса за 1, 2 и 3 мес. — 255, 234 и 196 случаев, соответственно.

Обсуждение

Наши данные коррелируют с рядом исследований, посвященных использованию телемедицинских технологий при оказании медицинской помощи пациентам с ССЗ. Выявлена более высокая вероятность выживания среди пациентов группы вмешательства по сравнению с контрольной группой через 1 год (скорректированный относительный риск (RR): 1,47, 95% ДИ 1,21-1,80, $p<0,001$) и 2 года (скорректированный RR: 1,51, 95% ДИ 1,28-1,77, $p<0,001$), соответственно. Авторами был сделан справедливый вывод о том, что вероятность выживания через 1 и 2 года была значительно выше в группе активного вмешательства с помощью телемедицинских технологий [13].

Систематический обзор методом прямого мета-анализа агрегированных данных с использованием моделей случайных эффектов показал [14], что нет различий в смертности от всех причин между телемониторингом и обычным лечением, в то время как комплексный телемониторинг, который включает передачу параметров пациента и анализ специалистами, снижает смертность от всех причин (RR: 0,78,

95% ДИ 0,62-0,99; всего 2885 человек в 12 рандомизированных клинических исследованиях (РКИ)). Данные свидетельствуют о том, что телемониторинг предотвращает госпитализации, связанные с ХСН (ОР 0,74; 95% ДИ 0,62-0,88; 4001 человек в 11 РКИ), структурированная телефонная поддержка снижает смертность от всех причин (ОР 0,86; 95% ДИ 0,77-0,97; 9535 человек в 24 РКИ) и госпитализации, связанные с ХСН (ОР 0,83; 95% ДИ 0,73-0,94; 7030 человек в 16 РКИ). Использование мобильного персонального цифрового помощника предотвращает госпитализации, связанные с ХСН (ОР 0,58; 95% ДИ 0,44-0,77; 674 человека в 3 РКИ). Авторы подчеркивают, что клиницисты должны предлагать неинвазивный мониторинг с применением коммуникационных технологий всем пациентам с ХСН.

В долгосрочном исследовании ТЕМА-NF оценивалось приведет ли начальная шестимесячная программа телемониторинга по сравнению с обычным лечением к снижению смертности от всех причин, госпитализаций с сердечной недостаточностью и расходов на здравоохранение при длительном наблюдении за пациентами с ХСН. Авторы показали, что данная программа привела к сокращению числа дней, потерянных из-за повторной госпитализации с сердечной недостаточностью [15].

Исследование, основанное на сравнении эффективности офисного и домашнего мониторинга 997 пациентов с ХСН, с применением телемедицинских технологий показало снижение в 2 раза количества госпитализаций в группе пациентов с дистанционным мониторингом АД и ЭКГ [16].

В ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России был проведен анализ эффективности достижения целевого АД и пациент-ориентированные конечные точки при помощи телемониторинга у больных АГ. Через 3 мес. в группе телемониторинга зафиксировали значимое уменьшение "офисного" САД и ДАД по сравнению с группой контроля ($p=0,002$). К концу наблюдения показатели по АД в группе телемониторинга снизились с 142 ± 17 до 128 ± 12 мм рт.ст. (САД), и с 88 ± 8 до 79 ± 6 мм рт.ст. (ДАД). Таким образом, достигнуто снижение САД на -14 ± 10 мм рт.ст. (95% ДИ -11 до -17, $r=0,819$, $p<0,0001$) и ДАД на -9 ± 6 мм рт.ст. (95% ДИ -7 до -11, $r=0,647$, $p<0,0001$). Также отмечалось уменьшение степени тревоги и депрессии, согласно Госпитальной шкале тревоги и депрессии и общего состояния больных [17].

В ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России проведен анализ экономической целесообразности внедрения ДМАД с использованием GPS-тонометров на региональном уровне методом моделирования. Авторами показано, что ДМАД в регионе численностью 1 млн человек позволил бы предотвратить 1940 смертей за 5 лет при 90% охвате ДМАД пациентов с АГ, а при 30% охвате удалось бы сохранить

645 жизней. Массовое внедрение ДМАД позволит снизить нагрузку на систему здравоохранения за счет предотвращения инфарктов миокарда (95 случаев при 90% охвате мониторингом за 5 лет), инсультов (630 при 90% охвате за 5 лет) и вызовов скорой медицинской помощи. ДМАД экономически целесообразен, т.к. затраты на его реализацию меньше ожидаемого экономического эффекта за счет сокращения обращений за медицинской помощью и сохранения трудовых ресурсов в экономике [18].

В ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России совместно с ФГБУ "НМИЦ кардиологии" Минздрава России проведено исследование, позволившее оценить клиническую эффективность различных моделей телемониторинга при наблюдении за величиной АД у пациентов с АГ. В исследование включены 225 пациентов, разделенных в зависимости от метода наблюдения на 4 группы: группу ДМАД в круглосуточном режиме с автоматической передачей результатов измерения (50 пациентов); группу ДМАД в рабочие часы врача с автоматической передачей результатов измерения (50 пациентов); группу ДМАД в рабочие часы врача с ручной передачей результатов измерения (50 пациентов); группу самостоятельного контроля АД (75 пациентов). Исходно группы не различались между собой по половозрастному составу, величинам АД. По итогам 6-мес. наблюдения во всех группах наблюдения отмечено снижение средних величин АД. Достоверных различий по данному показателю при сравнении групп между собой выявлено не было. Отмечено большое количество отказов от продолжения наблюдения до завершения исследования в группах, использовавших ручной ввод данных [19].

Интересные данные получены у пациентов с ХСН при использовании платформы удаленного мониторинга [20]. Авторами проводилось определение возможности повышения способности пациентов к самопомощи и самоконтролю при использовании платформы удаленного мониторинга на базе мобильного приложения у пациентов с ХСН. В основу платформы удаленного мониторинга авторами была положена российская версия Европейской шкалы оценки способности пациентов к самопомощи, включающей в себя 9 пунктов, касающихся вопросов самоконтроля. Меньшее количество баллов отражает лучшую способность пациентов с ХСН к самопомощи. Длительность наблюдения составила 6 мес. Через 6 мес. наблюдения средний балл по шкале в группе мобильного приложения снизился до $15\pm 2,3$, тогда как в группе контроля средний балл равнялся $23,95\pm 3,02$, что говорит о достоверно лучшей способности к самопомощи в группе пациентов, использовавших мобильное приложение ($p<0,001$).

По нашему мнению, эффективность телемониторинга у пациентов с ХСН на постгоспитальном этапе по поводу ее декомпенсации или перенесенного

острого коронарного синдрома, обусловлена рядом причин, среди которых особое значение имеют: территориальная разобщенность, свойственная нашей стране, дефицит медицинских работников в некоторых медицинских организациях и отдаленных районах, низкая приверженность к лечению пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями, служащими причинами развития ХСН, прогрессирующее течение недостаточности кровообращения, что требует наличие регулярного динамического контроля показателей жизненно важных функций организма.

Литература/References

- Chazova IE, Aksenova AV, Oschepkova EV. Clinical features of arterial hypertension in men and women (according to the National Registry of Arterial Hypertension). *Terapevticheski Arkhiv*. 2019;91(1):4-12. (In Russ.) Чазова И.Е., Аксенова А.В., Ощепкова Е.В. Особенности течения артериальной гипертензии у мужчин и женщин (по данным Национального регистра артериальной гипертензии). *Терапевтический архив*. 2019;91(1):4-12. doi:10.26442/00403660.2019.01.000021.
- Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. *Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Doumas M, Tsioufis C, Fletcher R, et al. Time in Therapeutic Range, as a Determinant of All-Cause Mortality in Patients With Hypertension. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(11):e007131. doi:10.1161/JAHA.117.007131.
- Robles NR, Fici F, Grassi G. J-shaped curve for cardiovascular mortality: systolic or diastolic blood pressure? *Journal of Nephrology*. 2019;32(3):347-53. doi:10.1007/s40620-018-0535-x.
- 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. *Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- 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. *Kardiologia*. 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.
- Ionov MV, Zvartau NE, Emelyanov IV, Konradi AO. Telemonitoring and remote counseling in hypertensive patients. Looking for new ways to do old jobs. *Arterial Hypertension*. 2019;25(4):337-56. (In Russ.) Ионов М.В., Звартан Н.Э., Емельянов И.В., Конради А.О. Телемедицинское наблюдение и консультирование пациентов с артериальной гипертензией. Старые проблемы - новые возможности. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(4):337-56. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-4-337-356.
- Diaz JA, Griffith RA, Ng JJ, et al. Patients' use of the Internet for medical information. *Journal of General Internal Medicine*. 2002;17(3):180-5.
- Noncommunicable diseases country profiles 2018. Geneva: World Health Organization. 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Cowie MR, Bax J, Bruining N, et al. e-Health: a position statement of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2016;37(1):63-6. doi:10.1093/eurheartj/ehv416.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertens Dallas Tex*. 2017. doi:10.1161/HYP.0000000000000066.
- Petrukhin IS, Lunina EY. Cardiovascular Disease Risk Factors and Mortality in Russia: Challenges and Barriers. *Public Health Reviews*. 2011;33:436-49. doi:10.1007/BF03391645.
- Herold R, van den Berg N, Dörr M, Hoffmann W. Telemedical Care and Monitoring for Patients with Chronic Heart Failure Has a Positive Effect on Survival. *Health Services Research*. 2018;53(1):532-55. doi:10.1111/1475-6773.12661.
- Aronow WS, Shamlilyan TA. Comparative Effectiveness of Disease Management With Information Communication Technology for Preventing Hospitalization and Readmission in Adults With Chronic Congestive Heart Failure. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2018;19(6):472-9. doi:10.1016/j.jamda.2018.03.012.
- Frederix I, Vanderlinden L, Verboven AS, et al. Long-term impact of a six-month telemedical care programme on mortality, heart failure readmissions and healthcare costs in patients with chronic heart failure. *Journal of Telemedicine and Telecare*. 2019;25(5):286-93. doi:10.1177/1357633X18774632.
- Potapov AP, Yartsev SE, Lagutova EA. Remote monitoring of patients with chronic heart failure using blood pressure telemonitoring and ECG. *Russian Journal of Telemedicine and E-Health*. 2021;7(3):42-51. (In Russ.) Потапов А.П., Ярцев С.Е., Лагутова Е.А. Дистанционное наблюдение за пациентами с хронической сердечной недостаточностью с применением телемониторинга АД и ЭКГ. *Российский журнал телемедицины и электронного здравоохранения*. 2021;7(3):42-51. doi:10.29188/2712-9217-2021-7-3-42-51.
- Ionov MV, Yudina YuS, Avdonina NG, et al. Patient-oriented assessment of blood pressure telemonitoring and remote counseling in hypertensive patients: a pilot project. *Arterial Hypertension*. 2018;24(1):15-28. (In Russ.) Ионов М.В., Юдина Ю.С., Авдонина Н.Г. и др. Пациент-ориентированный подход к оценке эффективности телемониторинга артериального давления и дистанционного консультирования при артериальной гипертензии: пилотный проект. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(1):15-28.
- Kontsevaya AV, Komkov DS, Boytsov SA. The modeling as a technique of evaluation of expediency of remote monitoring of arterial tension at the regional level. *Zdravookhranenie Rossijskoi Federatsii (Health Care of the Russian Federation, Russian journal)*. 2017;61(1):10-6. (In Russ.) Концевая А.В., Комков Д.С., Бойцов С.А. Моделирование как метод оценки экономической целесообразности дистанционного мониторинга артериального давления на региональном уровне. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2017;61(1):10-6. doi:10.18821/0044-197X-2017-61-1-10-16.
- Komkov DS, Goryachkin EA, Korsunsky DV, et al. Clinical effectiveness of various models of telemedicine technologies in patients with arterial hypertension. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2020;23(4):27-35. (In Russ.) Комков Д.С., Горячкин Е.А., Корсунский Д.В. и др. Клиническая эффективность различных моделей телемедицинских технологий у больных с артериальной гипертензией. *Профилактическая медицина*. 2020;23(4):27-35. doi:10.17116/profmed20202304127.
- Grebennikova AA, Stoliarov AU, Lopatin YuM. The use of platform for remote monitoring on the base of mobile app for improving self-care in patients with chronic heart failure. *Kardiologia*. 2017;57(4S):11-8. (In Russ.) Гребенникова А.А., Столяров А.Ю., Лопатин Ю.М. Применение платформы удаленного мониторинга на базе мобильного приложения для повышения приверженности к самопомощи пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2017;57(4S):11-8. doi:10.18087/cardio.2413.

Заключение

Дистанционное ведение пациентов в течение 3 мес. после декомпенсированной ХСН или острого коронарного синдрома, включая мониторинг АД, продемонстрировало достоверное сокращение числа госпитализаций и тенденцию к снижению сердечно-сосудистой смертности.

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



Предикторы рецидива фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом после радиочастотной изоляции устьев легочных вен

Ионин В. А.¹, Заславская Е. Л.¹, Барашкова Е. И.¹, Павлова В. А.¹, Ананьин А. М.¹, Морозов А. Н.¹, Баранова Е. И.^{1,2}

Цель. Оценить прогностическую значимость молекулярных и антропометрических биомаркеров в прогнозировании рецидива фибрилляции предсердий (ФП) в течение 12-мес. периода после радиочастотной абляции (РЧА) (изоляция) устьев легочных вен у пациентов с метаболическим синдромом (МС).

Материал и методы. В исследование было включено 245 пациентов с ФП (муж./жен.) в возрасте от 35 до 65 лет: группы составили пациенты без составляющих МС (n=32), с 1-2 компонентами МС (n=62) и больные с ≥3 компонентами МС (n=153). Всем пациентам проводилось комплексное клинико-анамнестическое, антропометрическое, лабораторное и эхокардиографическое обследование. Из них в проспективное 12-мес. наблюдение было включено 135 пациентов с ФП, которым выполнялась РЧА с электро-анатомическим картированием.

Результаты. Установлено, что наличие ≥3 компонентов МС в 4,1 раза увеличивало риск рецидива ФП в течение 12-мес. после РЧА (относительный риск (RR) =4,1, 95% доверительный интервал (ДИ) 2,19-7,65, p<0,0001). По данным биномиальной логистической регрессии толщина эпикардального жира (ТЭЖ) (отношение шансов (ОШ) =3,71, 95% ДИ 2,12-6,73, p=0,00001), степень выраженности фиброза левого предсердия (ОШ =1,48, 95% ДИ 1,03-1,78, p=0,0006), концентрации галектина-3 (ОШ =1,31, 95% ДИ 1,12-1,51, p=0,0001) и ростовой фактор дифференцировки-15 (GDF-15) (ОШ =1,11, 95% ДИ 1,02-1,18, p=0,0002) у пациентов с ФП и МС значительно увеличивали риск рецидива ФП после РЧА. Были установлены пороговые значения галектина-3 (>11,0 нг/мл; RR =3,43, 95% ДИ 1,79-6,58, p=0,0001), GDF-15 (>1380,7 пг/мл; RR =2,84, 95% ДИ 1,81-4,46, p<0,0001) и ТЭЖ (>6,4 мм; RR =4,50, 95% ДИ 2,32-8,71, p<0,0001), превышение которых в наибольшей степени влияло на риск послеоперационного рецидива ФП у больных с МС. У пациентов с МС и превышением всех трех пороговых значений биомаркеров суммарный риск рецидива ФП в течение 12-мес. после РЧА увеличивался в 3,2 раза (RR =3,16, 95% ДИ 1,97-5,11, p<0,00001).

Заключение. Риск рецидива ФП в течение 12-мес. после РЧА у пациентов с ≥3 компонентами МС выше, чем у больных, имеющих 1-2 компонента. Повышение концентрации таких профиброгенных биомаркеров, как галектин-3 и GDF-15, а также увеличение ТЭЖ ассоциировано с возрастанием риска рецидива ФП у пациентов с МС.

Ключевые слова: фиброз, воспаление, рецидив фибрилляции предсердий, радиочастотная абляция, метаболический синдром.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Ионин В. А.* — к.м.н., доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, с.н.с., ORCID: 0000-0001-7293-1144, Заславская Е. Л. — к.м.н., ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ORCID: 0000-0002-1209-7765, Барашкова Е. И. — клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ORCID: 0000-0002-7888-4374, Павлова В. А. — клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ORCID: 0000-0002-8479-0331, Ананьин А. М. — клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ORCID: 0000-0002-6082-0751, Морозов А. Н. — ассистент кафедры госпитальной хирургии № 2 с клиникой, заведующий отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения № 3, ORCID: 0000-0002-7047-432X, Баранова Е. И. — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, зав. НИЛ метаболического синдрома института эндокринологии, ORCID: 0000-0002-8788-0076.

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

АГ — артериальная гипертензия, АО — абдоминальное ожирение, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ИММ — индекс массы миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МС — метаболический синдром, ОШ — отношение шансов, РЧА — радиочастотная абляция, СД — сахарный диабет, ТЭЖ — толщина эпикардального жира, ФП — фибрилляция предсердий, GDF-15 — ростовой фактор дифференцировки, RR — относительный риск.

Рукопись получена 07.08.2022

Рецензия получена 09.08.2022

Принята к публикации 20.08.2022



Для цитирования: Ионин В. А., Заславская Е. Л., Барашкова Е. И., Павлова В. А., Ананьин А. М., Морозов А. Н., Баранова Е. И. Предикторы рецидива фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом после радиочастотной изоляции устьев легочных вен. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(S3):5184. doi:10.15829/1560-4071-2022-5184. EDN BPOIFI

Predictors of atrial fibrillation recurrence in patients with metabolic syndrome after pulmonary vein isolation

Ionin V. A.¹, Zaslavskaya E. L.¹, Barashkova E. I.¹, Pavlova V. A.¹, Ananin A. M.¹, Morozov A. N.¹, Baranova E. I.^{1,2}

Aim. To determine the role of biomarkers in predicting atrial fibrillation (AF) recurrence within 12 months after radiofrequency ablation (RFA) in patients with metabolic syndrome (MS).

Material and methods. The study included 245 patients with AF aged 35 to 65 years: patients without MS components (n=32), with 1-2 MS components (n=62) and patients with 3 or more MS components (n=153). All patients

underwent a comprehensive clinical and anamnestic, anthropometric, laboratory and echocardiographic examinations. The prospective follow-up for 12 months included 135 patients with AF who underwent RFA.

Results. It was found that the presence of 3 or more MS components increased the risk of AF recurrence by 4,1 times within 12 months after RFA (relative risk (RR) =4,1, 95% CI 2,19-7,65, p<0,0001). According to binomial logistic regression,

epicardial fat thickness (EFT) (OR =3,71, 95% CI 2,12-6,73, p=0,00001), the severity of left atrial fibrosis (OR =1,48, 95% CI 1,03-1,78, p=0,0006), concentrations of galectin-3 (OR =1,31, 95% CI 1,12-1,51, p=0,0001) and GDF-15 (OR =1,11, 95% CI 1,02-1,18, p=0,0002) in patients with AF and MS increase the risk of AF recurrence after RFA. For galectin-3, GDF-15, and EFT, using ROC analysis, the following threshold values were established, the excess of which had the greatest effect on the risk of AF recurrence after RFA in patients with MS: galectin-3 >11,0 ng/ml (RR =3,43, 95% CI 1,79-6,58, p=0,0001), GDF-15 >1380,7 pg/ml (RR =2,84, 95% CI 1,81-4,46, p<0,0001) and EFT >6,4 mm (RR =4,50, 95% CI 2,32-8,71, p<0,0001). In patients with excess of all three biomarker thresholds, the total risk of AF recurrence in patients with MS within 12 months after RFA increases by 3,2 times (RR =3,16, 95% CI 1,97-5,11, p<0,00001).

Conclusion. The risk of AF recurrence within 12 months after RFA in patients with three or more MS components is higher than in patients with 1-2 MS components. An increase in the blood concentration of profibrogenic biomarkers galectin-3, GDF-15 and an increase in the thickness of epicardial adipose tissue is associated with an increased risk of AF recurrence in patients with MS, and these biomarkers are likely to play a significant role in predicting recurrent episodes of AF after RFA.

Keywords: fibrosis, inflammation, recurrence of atrial fibrillation, radiofrequency ablation, metabolic syndrome.

Relationships and Activities: none.

¹Pavlov First State Medical University, St. Petersburg; ²Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Ionin V.A.* ORCID: 0000-0001-7293-1144, Zaslavskaya E. L. ORCID: 0000-0002-1209-7765, Barashkova E. I. ORCID: 0000-0002-7888-4374, Pavlova V.A. ORCID: 0000-0002-8479-0331, Ananin A. M. ORCID: 0000-0002-6082-0751, Morozov A. N. ORCID: 0000-0002-7047-432X, Baranova E. I. ORCID: 0000-0002-8788-0076.

*Corresponding author:
ionin.v.a@gmail.com

Received: 07.08.2022 **Revision Received:** 09.08.2022 **Accepted:** 20.08.2022

For citation: Ionin V.A., Zaslavskaya E.L., Barashkova E.I., Pavlova V.A., Ananin A.M., Morozov A.N., Baranova E.I. Predictors of atrial fibrillation recurrence in patients with metabolic syndrome after pulmonary vein isolation. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3S):5184. doi:10.15829/1560-4071-2022-5184. EDN BPOIFI

Ключевые моменты

- Представленные данные научно-исследовательской работы расширяют понимание причин отсутствия эффективности контроля синусового ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом после радиочастотной абляции.
- Установленные пороговые значения таких новых биомаркеров, как галектин-3, GDF-15 и толщины эпикардального жира, позволяют комплексно прогнозировать рецидивы данной аритмии у пациентов, что может быть использовано в персонализации антиаритмической тактики ведения пациентов с метаболическим синдромом.

Метаболический синдром (МС) представляет собой кластер патологических состояний, в состав которого входят: артериальная гипертензия (АГ), абдоминальное ожирение (АО), инсулинорезистентность и нарушения липидного обмена, способствующие развитию сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Распространенность МС в российской популяции высока и, по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, составляет 33% у обследованных в возрасте 25-64 лет [2]. Использование в реальной практике диагностики МС исходя из критериев Joint Interim Societies, Совместного промежуточного отчета (JIS 2009) позволяет чаще выявлять эту патологию и своевременно проводить профилактику сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Фибрилляция предсердий (ФП) является широко распространенным видом нарушения ритма, связанным с возрастанием риск инсульта, системных эмболий, инва-

Key messages

- This paper expands understanding of why sinus rhythm control is not effective in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome after radiofrequency ablation.
- Established threshold values of novel biomarkers as galectin-3, GDF-15 and epicardial fat thickness make it possible to predict AF recurrence in patients, which can be used to personify antiarrhythmic management in patients with metabolic syndrome.

лизации и смертности трудоспособного населения [4]. Основные компоненты МС, такие как АО, АГ и нарушения углеводного обмена, в значительной степени увеличивают риск развития ФП, в т.ч. у лиц молодого возраста [5]. Механизмы развития ФП у пациентов с МС многочисленны и обусловлены анатомическим ремоделированием предсердий с развитием дилатации на фоне увеличенного объема циркулирующей крови у пациентов с АО и увеличением давления наполнения в левом желудочке (ЛЖ) у пациентов с АГ [6, 7]. Нарушения углеводного обмена и сахарный диабет (СД) совместно с висцеральной жировой тканью способствуют электрическому и структурному ремоделированию миокарда, что может приводить к формированию фиброза. Это, в свою очередь, способствует возникновению микро re-entry, служащей основой для развития ФП [8]. В последние годы активно изучается роль циркулирующих в крови биомаркеров фиброза и воспаления в развитии ФП в различных когортах пациентов. Ранее было выявлено повышение галектина-3, проколлагенов I и III типов у пациентов с ФП и МС, а также установлена связь биомаркеров со степенью

Таблица 1

Характеристика методик и компаний производителей реагентов для определения биомаркеров в крови

Биомаркеры	Методика определения	Наименование компании	Страна производства
Альдостерон, пг/мл	ИФА	DBC Inc.	Канада
Галектин-3, нг/мл	ИФА	Human Galectin-3, Affymetrix, eBioscience	Австрия
TGF-beta1, пг/мл	ИФА	ProcartaPlex Human TGF-beta1 Simplex, Affymetrix, eBioscience	Австрия
CTGF, пг/мл	ИФА	Human CTGF High Sensitive, Aviscera Bioscience Inc	Австрия
GDF-15, пг/мл	ИФА	BioVendor Human GDF-15/MIC-1	Чешская республика
PINP, пг/мл	ИФА	Cloud-Clone Corp.	США
PIIINP, нг/мл	ИФА	Cloud-Clone Corp.	США
СРБ, мг/мл	ИТДМ	COBAS INTEGRA компании Roche Diagnostics GmbH.	Германия
СТ-1, пг/мл	ИФА	RayBio® Human CT-1 (Cardiotrophin-1), RayBiotech	Австрия
ФНО-α, пг/мл	ИФА	Human TNF alpha High Sensitivity ELISA kit, Bender MedSystems	Австрия
ИЛ-6, пг/мл	ИФА	Human IL-6 High Sensitivity ELISA kit, Bender MedSystems	Австрия

Сокращения: ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИТДМ — иммунотурбидиметрический метод, ИФА — иммуноферментный метод, СРБ — С-реактивный белок, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа, TGF-beta1 — трансформирующий фактор роста-бета1, СТ-1 — кардиотрофин-1, CTGF — соединительнотканый фактор роста фибробластов, PIIINP — N-концевой предшественник проколлагена III типа, PINP — N-концевой предшественник проколлагена I типа, GDF-15 — ростовой фактор дифференцировки-15.

выраженности фиброза левого предсердия (ЛП) [9]. Эпикардальная жировая ткань — биомаркер висцерального ожирения, способствует не только системной циркуляции провоспалительных и профиброгенных цитокинов, но и оказывает паракринное воздействие на миокард, что приводит к развитию фиброза и электрического ремоделирования [10]. Определение роли различных биомаркеров обусловлено поиском прогностических факторов не только риска развития ФП, но и прогрессирования данной аритмии, а также предикторов прогноза эффективности медикаментозной и интервенционной терапии. По результатам исследования установлено, что повышение концентраций галектина-3 и альдостерона у пациентов с ФП ассоциировано с увеличением риска рецидива данного нарушения ритма после радиочастотной абляции (РЧА) [11]. В 2012г опубликованы результаты ретроспективного исследования, где МС являлся значимым предиктором рецидивирования ФП после РЧА (относительный риск (RR) =1,28, p=0,021), однако комплексного изучения роли различных биомаркеров не проводилось [12]. Целью данного исследования стало изучение роли клинических, антропометрических, профиброгенных и провоспалительных факторов в прогнозировании рецидива ФП у пациентов с МС после РЧА.

Материал и методы

При обследовании 1307 пациентов с ФП, госпитализированных в терапевтическую клинику ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова в период с 2014-2018гг, были отобраны 245 пациентов — мужчины и женщины (55,9% и 44,1%) в возрасте от 35 до 65 лет без органических заболеваний сердца, клинических данных за острые и хронические заболевания.

Все пациенты подписали информированное согласие, одобренное этическим комитетом Университета. В исследование были включены пациенты с пароксизмальной (n=191) и персистирующей (n=54) формами ФП и различным числом компонентов МС (JIS, 2009): без компонентов — контрольная группа (n=30), 1-2 компонента (n=62) и ≥3 компонентов (n=153). У всех обследованных оценивали данные антропометрических, лабораторных и инструментальных исследований: электрокардиограмма (ЭКГ), многосуточное мониторирование ЭКГ ("Normocard", г. Кемерово, Россия), эхокардиография ("Vivid 7", GE, USA) с определением толщины эпикардального жира (ТЭЖ). Всем пациентам, которым выполнялась РЧА, проводилось кардиореспираторное мониторирование для выявления сонно-зависимых нарушений дыхания ("SOMNOlab 2 (PG) Polygraphy system", Loewenstein Medical, Weinmann, Германия). Все образцы плазмы и сыворотки крови были центрифугированы с последующим хранением при -40° С и с дальнейшим определением концентрации изучаемых биомаркеров с помощью стандартных наборов, данные которых представлены в таблице 1.

В проспективное 12-мес. наблюдение были включены пациенты с клинически значимыми пароксизмами ФП (в т.ч. со снижением в следствии этого качества жизни) резистентные к медикаментозной антиаритмической терапии, которым выполнялась РЧА устьев легочных вен. Плановые визиты на амбулаторном этапе после РЧА проводились через 3, 6, 9 и 12 мес. Рецидивом ФП после РЧА считались жалобы пациентов и зарегистрированные длительностью ≥30 сек по данным ЭКГ эпизоды ФП в период от 3 до 12 мес. Всем пациентам проводилось 3-х сут. мониторирование ЭКГ через 6 мес. после РЧА и более длительное до 7-и

Таблица 2

Клинические, лабораторные и эхокардиографические характеристики обследованных лиц

Параметры	ФП			Статистическая значимость, p	
	0 компонентов МС: n=30 (1)	1-2 компонента МС: n=62 (2)	≥3 компонентов МС: n=153 (3)		
Возраст, лет		54,1±7,6	55,1±8,2	56,2±5,2	p _{1,2,3} >0,05
Пол, муж./жен.		13/17	32/30	69/84	p _{1,2,3} >0,05
Длительность ФП, лет		4,7±1,8	4,7±1,8	4,2±2,2	p _{1,2,3} >0,05
Форма ФП	Пароксизмальная	26/30 (86,7%)	51/62 (82,3%)	113/153 (73,9%)	p _{1,2,3} >0,05
	Персистирующая	4/30 (13,3%)	11/62 (17,7%)	40/153 (26,1%)	p _{1,2,3} >0,05
ИМТ, кг/м ²		24,6±3,8	28,1±7,3	33,6±7,1	p _{1,2} =0,01, p _{1,3} <0,001, p _{2,3} <0,001
ОТ, см	Мужчины	87,9±5,1	96,0±10,5	113,9±13,5	p _{1,2} <0,001, p _{1,3} <0,001, p _{2,3} <0,001
	Женщины	74,9±3,1	86,3±10,5	107,2±13,5	p _{1,2} <0,001, p _{1,3} <0,001, p _{2,3} <0,001
Общий ХС, ммоль/л		5,2±0,9	5,1±1,1	5,3±1,2	p _{1,2,3} >0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л		3,1±0,3	3,1±0,3	3,1±0,4	p _{1,2,3} >0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	Мужчины	1,3±0,3	1,4±0,3	1,1±0,4	p _{1,2,3} >0,05
	Женщины	1,6±0,3	1,6±0,3	1,3±0,4	p _{1,2,3} >0,05
ТГ, ммоль/л		1,2±0,3	1,3±0,8	2,1±1,2	p _{1,2} =0,671, p _{1,3} <0,001, p _{2,3} <0,001
Глюкоза, ммоль/л		5,1±0,6	5,2±1,2	6,0±1,4	p _{1,2} =0,871, p _{1,3} <0,001, p _{2,3} <0,001
Диаметр ЛП, мм		40,7±2,7	44,2±4,2	46,5±4,0	p _{1,2} <0,001, p _{1,3} <0,001, p _{2,3} <0,001
Объем ЛП, мл		68,2±9,4	80,9±16,6	88,9±19,4	p _{1,2} <0,001, p _{1,3} <0,001, p _{2,3} <0,001
Индекс объема ЛП, мл/м ²		36,9±4,9	41,5±9,7	43,5±11,2	p _{1,2} <0,001, p _{1,3} <0,001, p _{2,3} <0,001
Объем ПП, мл		58,3±8,9	63,8±14,4	71,1±14,7	p _{1,2} =0,01, p _{1,3} <0,001, p _{2,3} <0,001
Индекс объема ПП, мл/м ²		30,6±4,3	32,9±7,3	34,8±7,8	p _{1,2} =0,01, p _{1,3} <0,001, p _{2,3} <0,001
ИММ ЛЖ, г/м ²	Мужчины	95,4±4,3	108,2±7,3	112,2±7,8	p _{1,2} <0,001, p _{1,3} <0,001, p _{2,3} <0,001
	Женщины	82,3±5,1	88,7±7,3	102,5±7,8	p _{1,2} <0,001, p _{1,3} <0,001, p _{2,3} <0,001
ФВ ЛЖ, %		62,8±7,0	61,2±6,0	61,3±6,0	p _{1,2,3} >0,05
Толщина эпикардиального жира, мм		3,8±7,0	4,6±6,0	6,3±6,0	p _{1,2} <0,001, p _{1,3} <0,001, p _{2,3} <0,001

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ХС — холестерин, ЛП — левое предсердие, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, МС — метаболический синдром, ОТ — окружность талии, ПП — правое предсердие, ТГ — триглицериды, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий.

сут. мониторинг ЭКГ через 12 мес. после РЧА с использованием системы "Normocard" (г. Кемерово) для выявления/исключения пароксизмов ФП после процедуры РЧА, которая считалась эффективной при отсутствии жалоб и указаний на пароксизмы ФП в период от 3 до 12 мес. Перед выполнением РЧА устьев легочных вен в условиях рентгеноперационной с использованием нефлюороскопической системы электроанатомического картирования CARTO 3 (Biosense Webster, USA) и катетера с измерением силы контакта с миокардом ЛП (Smart Touch Thermocool, Biosense Webster, USA) на фоне синусового ритма выполнялось построение биполярных амплитудных карт ЛП, карт оценки времени локальной активации. Оценка зон низкого вольтажа в спектре амплитуд 0,2-0,5 мВ с измерением их площади с использованием функции программного обеспечения навигационной системы CARTO 3 "area measurement" проводилась в режиме "off line" [13]. Распространенность фиброза оценивалась в процентном соотношении площади фиброза к общей площади ЛП.

Статистический анализ был выполнен с помощью лицензированного программного обеспечения IBM

SPSS Statistics, версия 22.0. Оценка нормальности распределения числовых переменных проводилась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова. В зависимости от вида распределения количественные переменные, подчиняющиеся закону нормального распределения, представлены средним значением (M) ± стандартное отклонение (σ). Для сравнения в независимых группах показателей с нормальным распределением был использован параметрический непарный t-тест Стьюдента. При распределении количественных показателей, отличающемся от нормального, данные представлены в виде медианы (Me) с указанием межквартильных интервалов (25-75%), а для сравнения в независимых группах таких показателей использован непараметрический U-тест Манна-Уитни. Множественные сравнения в группах (более двух) в параметрической статистике проводились с помощью ANOVA, а для непараметрической статистики — критерий Краскала-Уоллиса. Также использовались методы биномиального регрессионного анализа для прогнозирования вероятности наступления (отношение шансов (ОШ)) события и ROC-анализ для определения пороговых значений

Таблица 3

Концентрации биомаркеров фиброза и воспаления, циркулирующих в крови у пациентов с ФП и МС, ФП без МС, ФП с 1-2 компонентами МС

Биомаркеры	ФП			Статистическая значимость, p
	0 компонентов МС, n=30 (1)	1-2 компонента МС, n=62 (2)	≥3 компонентов МС, n=153 (3)	
Альдостерон, нг/мл	90,2 (66,6-109,2)	95,5 (72,3-125,2)	134,2 (100,7-178,3)	p _{1,2} =0,145, p _{1,3} <0,001, p _{2,3} <0,001
Галектин-3, нг/мл	4,9 (4,3-7,1)	6,4 (4,8-7,6)	13,2 (6,8-16,8)	p _{1,2} =0,052, p _{1,3} <0,001, p _{2,3} <0,001
TGF-beta1, пг/мл	2155,4 (1678,3-3031,4)	2610,6 (2142,3-3355,5)	3572,5 (2468,5-5497,5)	p _{1,2} =0,09, p _{1,3} =0,001, p _{2,3} =0,001
CTGF, пг/мл	114,8 (64,7-169,7)	145,1 (115,1-178,2)	167,1 (121,6-224,3)	p _{1,2} =0,03, p _{1,3} <0,001, p _{2,3} =0,01
GDF-15, пг/мл	548,8 (450,7-801,2)	716,9 (586,9-847,7)	1256,3 (893,3-2235,1)	p _{1,2} =0,004, p _{1,3} <0,001, p _{2,3} <0,001
PIIINP, нг/мл	59,5 (46,2-89,1)	58,9 (50,9-83,3)	94,1 (61,6-127,3)	p _{1,2} =0,862, p _{1,3} <0,001, p _{2,3} <0,001
PINP, пг/мл	2777,9 (1654,1-3414,6)	2789,3 (2001,0-3663,5)	3488,4 (2352,1-4418,7)	p _{1,2} =0,572, p _{1,3} <0,001, p _{2,3} =0,01
СРБ, мг/мл	1,1 (0,6-3,0)	2,1 (1,1-3,1)	3,5 (2,18-4,4)	p _{1,2} =0,068, p _{1,3} <0,001, p _{2,3} <0,001
ФНО-α, пг/мл	3,1 (2,1-4,1)	4,3 (3,1-6,7)	6,1 (3,2-12,4)	p _{1,2} =0,005, p _{1,3} <0,001, p _{2,3} =0,002
СТ-1, пг/мл	531,1 (451,8-802,1)	689,1 (490,9-852,7)	1032,1 (667,6-1495,3)	p _{1,2} =0,110, p _{1,3} <0,001, p _{2,3} <0,001
ИЛ-6, пг/мл	0,9 (0,5-1,4)	1,3 (0,7-2,2)	2,8 (1,3-5,3)	p _{1,2} <0,001, p _{1,3} <0,001, p _{2,3} <0,001

Сокращения: ИЛ-6 — интерлейкин-6, МС — метаболический синдром, СРБ — С-реактивный белок, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа, ФП — фибрилляция предсердий, СТ-1 — кардиотрофин-1, CTGF — соединительнотканый фактор роста фибробластов, GDF-15 — ростовой фактор дифференцировки-15, PIIINP — N-концевой предшественник проколлагена III типа, PINP — N-концевой предшественник проколлагена I типа, TGF-beta1 — трансформирующий фактор роста-бета1.

биомаркеров с расчетом риска событий (RR) с помощью четырехпольной таблицы сопряженности.

Результаты

В исследование были включены пациенты с ФП без компонентов МС и с различным числом компонентов МС. Исследуемые группы были сопоставимы в распределении по полу и статистически значимо не различались по возрасту. Пациенты с 1-2 компонентами МС имели больше индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии (ОТ), чем обследованные без единого компонента МС, однако эти группы статистически значимо не различались по показателям липидного и углеводного обменов. Наибольшие значения ИМТ, ОТ, концентрации глюкозы в плазме крови установлены у пациентов с ≥3 компонентами МС, а показатели липидного обмена были сопоставимы с группами сравнения. Пациенты с ФП и МС имели статистически значимо большие размеры левого и правого предсердия, большие значения индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ и ТЭЖ, чем больные с 1-2 компонентами МС и пациенты без МС. Размер и объем ЛП, а также ИММ ЛЖ у пациентов с 1-2 компонентами МС были больше, чем у пациентов без МС. Обследуемые группы были сопоставимы по фракции выброса ЛЖ и длительности анамнеза ФП. Основные клинические, лабораторные и инструментальные характеристики обследованных представлены в таблице 2.

В таблице 3 представлены данные о концентрациях биомаркеров в сыворотке и плазме крови обследованных. Установлено, что концентрации профибро-

генных и провоспалительных биомаркеров в крови у пациентов с ФП и МС выше, чем у пациентов с ФП и 1-2 компонентами МС, и выше, чем у больных с ФП без компонентов МС. Концентрации соединительнотканного фактора роста фибробластов, ростового фактора дифференцировки-15 (GDF-15), фактора некроза опухоли альфа и интерлейкин-6 у пациентов с ФП и 1-2 компонентами МС выше, чем у больных с ФП без МС.

В дальнейшее проспективное наблюдение в течение 12 мес. были включены пациенты с показаниями для проведения РЧА (n=135) без МС и различным числом компонентов МС: 0 компонентов МС (n=23), 1-2 компонентами МС (n=35), ≥3 компонентами МС (n=77). Установлено, что у 42,9% пациентов (n=58) зарегистрирован рецидив ФП за время наблюдения после РЧА: 72,4% (n=49) пациентов с ≥3 компонентами МС, 8,6% (n=5) больных с 1-2 компонентами МС и 6,9% (n=4) пациентов без компонентов МС. Среди больных с без компонентов МС пациентов с рецидивом ФП было меньше, чем больных без повторных эпизодов ФП и выявлен низкий риск рецидива ФП после РЧА (RR =0,34, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,14-0,83, p=0,007). У пациентов с 1-2 компонентами МС выявлена тенденция к увеличению риска рецидива ФП, однако статистически значимой разницы с пациентами без компонентов МС не установлено (RR =0,82, 95% ДИ 0,21-3,25, p=0,779). В когорте пациентов с ≥3 компонентами МС пациентов с рецидивом ФП было больше, чем пациентов без аритмии. Таким образом, наличие МС в 4,1 раза увеличивало риск рецидива ФП после

Таблица 4

**Риск рецидива ФП через 12 мес. после РЧА
у пациентов с различным числом компонентов МС**

Число компонентов МС	N	Рецидив ФП, n (%)		RR	95% ДИ	Статистическая значимость, p
		+	-			
0	23	4 (17,4%)	19 (82,6%)	0,336	0,135-0,833	0,007
1	21	3 (14,3%)	18 (85,7%)	0,821	0,208-3,249	0,779
2	14	2 (14,3%)	12 (85,7%)	0,821	0,172-3,917	0,804
3	38	19 (50,0%)	19 (50,0%)	2,875	1,117-7,402	0,011
4	25	18 (72,0%)	7 (28,0%)	4,140	1,644-10,426	0,0001
5	14	12 (85,7%)	2 (14,3%)	4,929	1,972-12,318	0,0001

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, МС — метаболический синдром, ФП — фибрилляция предсердий, RR — относительный риск.

Таблица 5

**Клинические, антропометрические, лабораторные и эхокардиографические
характеристики пациентов с ФП и МС с рецидивом и без рецидива ФП после РЧА**

Параметры		Без рецидива ФП, n=28	С рецидивом ФП, n=49	Статистическая значимость, p
Возраст, лет		56,3±4,2	55,1±3,2	p=0,357
Пол, муж./жен.		13/15	21/28	p=0,345
Длительность ФП, лет		5,1±1,8	5,2±2,2	p=0,895
Форма ФП	Пароксизмальная	25/28 (89,3%)	39/49 (79,6%)	p=0,585
	Персистирующая	3/28 (10,7%)	10/49 (20,4%)	p=0,08
ИМТ, кг/м ²		31,3±3,9	33,1±4,3	p=0,104
Окружность талии, см	Мужчины	106,8±8,5	115,9±3,5	p=0,001
	Женщины	104,8±7,3	112,8±5,1	p=0,001
Общий ХС, ммоль/л		5,1±1,1	5,3±1,2	p=0,245
ХС ЛПНП, ммоль/л		2,8±1,2	3,1±1,1	p=0,497
ХС ЛПВП, ммоль/л	Мужчины	1,2±0,3	1,1±0,4	p=0,607
	Женщины	1,5±0,3	1,3±0,4	p=0,103
ТГ, ммоль/л		1,5±0,5	2,3±1,2	p=0,011
Глюкоза, ммоль/л		5,9±0,9	6,0±1,1	p=0,907
Сахарный диабет		3/28 (10,7%)	10/49 (20,4%)	p=0,001
Артериальная гипертензия		27/28 (96,4%)	49/49 (100%)	p=0,875
СОАС		8/28 (28,6%)	15/49 (30,6%)	p=0,105
Диаметр ЛП, мм		45,6±4,2	45,7±4,0	p=0,786
Объем ЛП, мл		80,4±21,5	86,1±25,6	p=0,349
Индекс объема ЛП, мл/м ²		40,2±9,7	41,4±10,4	p=0,649
Объем ПП, мл		68,8±14,4	68,3±6,7	p=0,831
Индекс объема ПП, мл/м ²		33,9±7,3	33,1±9,8	p=0,907
ИММ ЛЖ, г/м ²	Мужчины	109,6±7,3	116,1±5,8	p=0,01
	Женщины	90,2±6,1	101,1±6,3	p=0,001
Толщина эпикардального жира, мм		4,6±1,3	6,7±1,7	p=0,00001
% фиброза миокарда к общей площади ЛП		11,6 (10,4-22,2)	33,1 (23,9-43,6)	p=0,0018
иАПФ/АРА		22/28 (78,5%)	37/49 (75,5%)	p=0,305
Статины		18/28 (64,3%)	34/49 (69,4%)	p=0,455
Сахароснижающая терапия		10/28 (35,7%)	16/49 (32,7%)	p=0,101
ААТ после РЧА		22/28 (78,6%)	39/49 (79,6%)	p=0,585

Сокращения: ААТ — антиаритмическая медикаментозная терапия, иАПФ/АРА — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина, ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ЛП — левое предсердие, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, МС — метаболический синдром, ПП — правое предсердие, РЧА — радиочастотная абляция, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, ТГ — триглицериды, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХС — холестерин.

Таблица 6

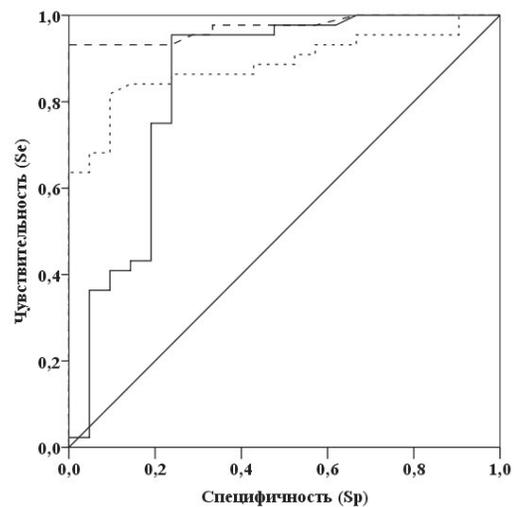
Концентрации биомаркеров фиброза и воспаления, циркулирующих в крови у пациентов с ФП и МС с рецидивом и без рецидива ФП после РЧА

Биомаркеры	Без рецидива ФП, n=28	С рецидивом ФП, n=49	Статистическая значимость, p
Альдостерон, пг/мл	112,1 (77,7-91,5)	128,2 (91,5-146,5)	p=0,401
Галектин-3, нг/мл	7,8 (4,8-13,1)	16,4 (12,8-19,6)	p=0,0003
TGF-beta1, пг/мл	2577,5 (2041,3-4777,9)	3232,1 (2165,3-4421,1)	p=0,594
CTGF, пг/мл	178,1 (129,7-187,3)	187,1 (153,6-231,3)	p=0,524
GDF-15, пг/мл	893,9 (674,9-986,7)	2603,3 (1516,3-3167,1)	p=0,0001
PIIINP, нг/мл	72,9 (57,1-96,2)	86,7 (57,7-131,1)	p=0,332
PINP, пг/мл	3184,9 (2316,0-4151,5)	3473,4 (2484,1-4321,7)	p=0,538
СРБ, мг/мл	2,9 (1,8-3,5)	3,2 (1,1-6,7)	p=0,466
ФНО-α, пг/мл	6,5 (4,2-13,1)	9,8 (3,8-18,3)	p=0,417
СТ-1, пг/мл	795,1 (530,9-1001,7)	887,1 (599,8-1319,5)	p=0,183
ИЛ-6, пг/мл	4,9 (3,4-6,3)	4,2 (1,6-6,1)	p=0,221

Сокращения: ИЛ-6 — интерлейкин-6, МС — метаболический синдром, СРБ — С-реактивный белок, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа, ФП — фибрилляция предсердий, СТ-1 — кардиотрофин-1, CTGF — соединительнотканый фактор роста фибробластов, GDF-15 — ростовой фактор дифференцировки-15, PIIINP — N-концевой предшественник проколлагена III типа, PINP — N-концевой предшественник проколлагена I типа, TGF-beta1 — трансформирующий фактор роста-бета1.

РЧА в течение 12 мес. (RR =4,11, 95% ДИ 2,19-7,65, p<0,0001). При анализе риска рецидива ФП после РЧА у обследованных больных в зависимости от числа компонентов МС установлено, что статистически значимое увеличение данного показателя наблюдалось у пациентов с ≥3 компонентами, а максимальный риск повторных эпизодов ФП после РЧА выявлен у пациентов с 5 компонентами МС (табл. 4). По данным биномиальной логистической регрессии установлено, что увеличение числа компонентов МС с 0 до 5 повышало вероятность рецидива ФП после РЧА в 2,2 раза (ОШ =2,16, 95% ДИ 1,61-2,89, p<0,0001).

Данные пациентов с ФП при наличии ≥3 компонентов МС, которым выполнялась РЧА, были проанализированы более подробно. Группы пациентов с МС и ФП с рецидивом ФП и без рецидива после РЧА были сопоставимы по возрасту, ИМТ и в распределении по полу. При анализе данных установлено, что ОТ у пациентов с рецидивом ФП была больше, чем у пациентов с эффективной РЧА. Уровень триглицеридов в плазме крови у пациентов с рецидивом ФП был выше, чем у пациентов без повторных эпизодов аритмии. В целом группы были сопоставимы по распространенности АО, АГ, синдрома обструктивного апноэ сна, а частота СД у пациентов с рецидивами ФП после РЧА была выше, чем у больных с эффектом от интервенционной терапии. Группы сравнения были сопоставимы по встречаемости медикаментозной антиаритмической терапии после РЧА. Больные получали следующие препараты: бета-адреноблокаторы (32,6%), пропафенон (31,9%), соталол (25,9%), амиодарон (7,4%), аллапинин (2,2%). Следует отметить, что параметры, характеризующие дилатацию обоих предсердий,



..... Галектин-3 (AUC=0,841±0,063, p<0,0001)
 — GDF-15 (AUC=0,886±0,041, p<0,0001)
 - - ТЭЖ (AUC=0,972±0,018, p<0,0001)

Рис. 1. ROC-кривые прогнозирования вероятности рецидива ФП у пациентов с МС в течение 12 мес. после РЧА в зависимости от концентрации галектина-3 и GDF-15 в крови и ТЭЖ.

Сокращения: ТЭЖ — толщина эпикардального жира, AUC — площадь под кривой, GDF-15 — ростовой фактор дифференцировки-15.

были сопоставимы в обеих группах, однако ИММ ЛЖ был больше у пациентов с рецидивами ФП после РЧА. ТЭЖ и степень выраженности фиброза миокарда ЛП были значимо больше у пациентов с повторными эпизодами ФП после интервенционной терапии, чем у больных без рецидива ФП (табл. 5).

По результату биномиальной логистической регрессии большая ТЭЖ (ОШ =3,71, 95% ДИ 2,12-6,73, p=0,00001) и значительная степень выра-

женности фиброза (ОШ =1,48, 95% ДИ 1,03-1,78, $p=0,0006$) у пациентов с ФП и МС увеличивали риск рецидива данной аритмии после РЧА. При анализе концентраций в крови биомаркеров фиброза и воспаления установлено, что у пациентов с ФП и МС с рецидивом ФП после РЧА концентрации галектина-3 и GDF-15 выше, чем у больных с отсутствием зарегистрированных повторных эпизодов ФП. Концентрации других профиброгенных и провоспалительных цитокинов статистически значимо не различались в группах сравнения (табл. 6).

По результату биномиальной логистической регрессии установлено, что концентрации галектина-3 (ОШ =1,31, 95% ДИ 1,12-1,51, $p=0,0001$) и GDF-15 (ОШ =1,11, 95% ДИ 1,02-1,18, $p=0,0002$) у пациентов с МС увеличивали вероятность рецидива ФП в течение 12 мес. после РЧА. Для галектина-3, GDF-15 и ТЭЖ с помощью ROC-анализа были построены кривые прогнозирования вероятности рецидива ФП у пациентов с МС в течение 12 мес. после РЧА, по данным которого выявлены высокие значения площадей под кривыми, что соответствуют значимому влиянию данных биомаркеров на вероятность рецидива ФП после РЧА у пациентов с МС (рис. 1). Установлены пороговые значения для концентраций в крови галектина-3 ($>11,0$ нг/мл; RR =3,43, 95% ДИ 1,79-6,58, $p=0,0001$), GDF-15 ($>1380,7$ пг/мл; RR =2,84, 95% ДИ 1,81-4,46, $p<0,0001$) и ТЭЖ ($>6,4$ мм; RR =4,50, 95% ДИ 2,32-8,71, $p<0,0001$), превышение которых в наибольшей степени влияет на риск рецидива ФП после РЧА у больных с МС. У пациентов с превышением всех трех пороговых значений биомаркеров суммарный риск рецидива ФП у пациентов с МС в течение 12 мес. после РЧА увеличивается в 3,2 раза (RR =3,16, 95% ДИ 1,97-5,11, $p<0,00001$), а показатели чувствительности (Se — 75,5%) и специфичности (Sp — 96,4%) свидетельствуют о высокой значимости данной модели прогнозирования вероятности события.

Обсуждение

ФП — наиболее часто встречающееся нарушение ритма в популяции. Предполагается, что заболеваемость ФП в ближайшие десятилетия значительно увеличится [14]. Механизмы развития данного нарушения ритма многообразны и представляют собой целую систему изменений, включающую электрическое и структурное ремоделирование с формированием фиброза миокарда, анатомическое ремоделирование с развитием дилатации предсердий и нарушением сократительной функции, а также изменения нейровегетативной регуляции [15]. Компоненты МС, такие как АГ, ожирение, нарушения углеводного и липидного обмена, входят в состав факторов риска развития ФП, а наличие боль-

шого числа компонентом МС в значительной степени увеличивает вероятность развития этой аритмии [16]. В современной стратегии ведения пациентов с ФП важную роль занимает контроль синусового ритма, что включает в себя медикаментозную антиаритмическую терапию и интервенционные методы лечения. По данным проспективного исследования EAST-AFNET установлено, что ранний контроль синусового ритма у пациентов с ФП позволяет снижать риск сердечно-сосудистой смерти и инсульта, что в еще большей степени делает антиаритмическую тактику ведения пациентов с ФП актуальной [17]. Вместе с тем небольшой выбор антиаритмических препаратов, их недостаточный эффект или нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой и других систем существенно ограничивают выбор медикаментозной терапии [18]. Современные методы интервенционного лечения ФП, включающие, в частности, РЧА — изоляцию устьев легочных вен, позволяют с высокой эффективностью контролировать синусовый ритм в течение длительного времени в большей степени у пациентов с пароксизмальной формой ФП, однако даже при персистирующей форме данный метод лечения имеет достаточно высокую эффективность. Согласно исследованию SABANA, катетерная абляция при ФП была эффективней с позиции контроля синусового ритма по сравнению с медикаментозной терапией, и обе тактики были сопоставимы в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений [19]. В свою очередь, выбор антиаритмической тактики всегда требует персонализации стратегии с учетом коморбидных состояний. По данным многочисленных исследований ранее уже было установлено, что ожирение, СД, неконтролируемая АГ могут увеличивать риск рецидива аритмии после РЧА, что, вероятно, обусловлено сохраняющимися патогенетическими изменениями в структурном ремоделировании и прогрессирующем фиброзе миокарда [12, 20].

В одном из крупнейших метаанализов, включающем 23 исследования и 12924 пациентов с ФП, установлено, что МС увеличивает риск рецидива ФП (RR =1,63, 95% ДИ 1,25-2,12) [21]. В нашем когортном исследовании [20] установлено, что наличие ≥ 3 компонентов МС в 4,1 раза увеличивает риск рецидива ФП после РЧА (RR =4,11, 95% ДИ 2,19-7,65, $p<0,0001$). Выявлено, что увеличение числа компонентов МС от 0 до 5 повышает в 2,2 раза риск рецидива ФП. Полученные данные подтверждают тот факт, что ухудшение прогноза эффективности РЧА наблюдается только при наличии ≥ 3 компонентов МС, т.е. при наличии критериев данного синдрома. Следует отметить, что обследованные группы пациентов с МС и рецидивом ФП были сопоставимы по встречаемости АГ, однако у больных с отсутствием эффекта от интервенционной терапии чаще имели

место СД и АО. Прогнозирование риска рецидива ФП у пациентов с МС представляется чрезвычайно актуальным, т.к. выявление предикторов недостаточного эффекта РЧА позволит персонализировать стратегию ведения пациентов с ФП. В последние годы активно изучаются различные биомаркеры, влияющие на фиброз миокарда. Ранее установлено, что концентрации таких биомаркеров, как галектин-3, трансформирующий фактор роста-бета1, N-концевые предшественники проколлагенов I и III типов, повышены у пациентов с МС и ФП и ассоциированы с выраженностью фиброза миокарда ЛП [22]. Было установлено, что циркулирующий в крови биомаркер GDF-15 ассоциирован со степенью выраженности фиброза миокарда и, вероятно, имеет важное прогностическое значение для больных с ФП [23]. При исследовании биомаркеров фиброза и воспаления у пациентов с ФП и РЧА установлено, что повышение концентраций галектина-3 и альдостерона у пациентов с ФП ассоциировано с увеличением риска рецидива данного нарушения ритма у пациентов с ФП [11]. Повышение трансформирующего фактора роста-бета1 в сыворотке крови было независимым предиктором рецидива ФП после РЧА (ОШ =1,14, 95% ДИ 1,11-1,17, $p=0,02$) [24]. Однако до настоящего времени исследований, посвященных комплексной оценке роли биомаркеров фиброза и воспаления в развитии рецидивов ФП после РЧА у пациентов с МС, не было опубликовано. Следует отметить, что обследованные нами пациенты с МС и ФП имели высокие значения большого числа изучаемых биомаркеров фиброза, в сравнении с пациентами с ФП и с 1-2 компонентами МС. Особенность нашего исследования заключается в том, что пациенты с МС в группах с рецидивом и без рецидива ФП были сопоставимы не только по возрасту, ИМТ, длительности ФП и получаемой медикаментозной терапии, но также статистически значимо не различались по степени выраженности дилатации обоих предсердий. В то же время, по данным эхокардиографии, выявлена значительно большая ТЭЖ у пациентов с рецидивом ФП после РЧА, а по данным биномиального регрессионного анализа установлено, что данный биомаркер увеличивает вероятность риска возобновления аритмии (ОШ =3,71, 95% ДИ 2,12-6,73, $p=0,00001$) [25, 26]. Известно, что золотым стандартом визуализирующей оценки ТЭЖ являются МРТ и КТ, однако эхокардиография с измерением ТЭЖ — более доступный скрининговый метод определения данного биомаркера в реальной клинической практике. В нашем исследовании по результатам ROC-анализа выявлено пороговое значение ТЭЖ 6,4 мм, превышение которого в значительной мере увеличивает риск рецидива ФП после РЧА (RR =4,50, 95% ДИ 2,32-8,71, $p<0,0001$). С большим увеличением ТЭЖ у пациентов с рецидивом ФП после

РЧА может быть ассоциирована более выраженная степень фиброза при сопоставимом объеме ЛП в группах сравнения пациентов с МС. В свою очередь, выраженность фиброза ЛП увеличивала риск рецидива ФП у пациентов с МС (ОШ =1,48, 95% ДИ 1,03-1,78, $p=0,0006$).

Изучение провоспалительных и профиброгенных биомаркеров позволило выявить более высокие концентрации галектина-3 и GDF-15 у больных с МС и рецидивом ФП. В последние годы различные исследования, включая крупный метаанализ, подтвердили связь галектина-3 с риском развития ФП и фиброза миокарда [27]. Провоспалительные цитокины активируют макрофаги и увеличивают продукцию галектина-3, индуцирующего фибробласты повышать секрецию коллагена в межклеточное пространство, в связи с чем наиболее высокие концентрации данного биомаркера наблюдаются у пациентов с ожирением и СД [28, 29]. Установлено, что концентрация галектина-3 >5,83 нг/мл в плазме крови у пациентов с персистирующей ФП без структурных заболеваний сердца увеличивает риск рецидива аритмии после РЧА (RR =1,28, 95% ДИ 1,072-1,529, $p<0,006$). В нашем когортном исследовании изучена роль галектина-3 в прогнозировании риска рецидива ФП преимущественно у пациентов с пароксизмальной формой аритмии в сочетании с МС. Мы также установили прогностическую роль данного биомаркера, а пороговое значение галектина-3 >11,0 нг/мл увеличивало риск рецидива более, чем в 3 раза (RR =3,43, 95% ДИ 1,79-6,58, $p=0,0001$). Можно полагать, что продукция галектина-3 значительно повышена на ранних этапах формирования фиброза миокарда, однако с учетом его значимой прогностической роли у пациентов не только с пароксизмальной, но и персистирующей формами ФП можно предположить, что данный биомаркер служит предиктором более отдаленных прогнозов для пациентов с ФП.

Как показало наше исследование, не менее важный с точки зрения прогноза рецидива ФП после РЧА у больных с МС биомаркер — GDF-15, который, согласно многочисленным исследованиям, повышается на фоне воспаления, окислительного стресса, гипоксии и гипергликемии, что, вероятно, обуславливает его важную интегративную роль индикатора неблагоприятных метаболических патологических процессов в организме [30]. У пациентов с ФП хорошо известна прогностическая роль GDF-15 при оценке риска кровотечений, что было изучено в крупном рандомизированном исследовании ARISTOTLE, по данным которого GDF-15 был ассоциирован с риском сердечно-сосудистой смерти и кровотечений [31]. В 2020г впервые опубликованы данные о роли GDF-15 в прогнозировании рецидива ФП и установлено, что превышение порогового

значения 1287,3 пг/мл увеличивало риск рецидива ФП (RR =1,053, 95% ДИ 1,007-1,1, p=0,022), однако данная прогностическая модель имела не высокую чувствительность (51,4%) и специфичность (70,8%) и больше половины пациентов в исследовании были с персистирующей формой ФП [32]. По результатам нашего исследования биомаркер GDF-15 также продемонстрировал высокую предикторную роль в прогнозировании рецидива ФП после РЧА в когорте пациентов с МС, при этом пороговое значение GDF-15 было выше (1380,7 пг/мл), а увеличение риска рецидива установлено в большей степени (RR =2,84, 95% ДИ 1,81-4,46, p<0,0001).

Использование различных биомаркеров в современной врачебной практике позволяет персонализировать терапию для достижения лучшего результата в снижении риска конечных событий. В частности, комплексная оценка таких прогностических биомаркеров, как галектин-3, GDF-15 и ТЭЖ, у пациентов с ФП и МС позволяет с высокой степенью чувствительности и специфичности прогнозировать рецидив ФП в течение 12 мес. после РЧА. Основной практической значимостью такой персонализации терапии является своевременное выявление пациентов с неблагоприятным прогнозом РЧА с целью интенсификации первичной профилактики — воздействия на факторы риска ФП: снижение веса, нормализации артериального давления и стабилизации

гликемического профиля, выявление и коррекция нарушений дыхания во время сна при подготовке к проведению интервенционной терапии, что, возможно, улучшит прогноз эффективности радиочастотной изоляции устьев легочных вен у пациентов с МС.

Заключение

1. МС при наличии ≥ 3 компонентов в 4,1 раза увеличивает риск рецидива ФП в течение 12 мес. после РЧА, а наибольший риск повторных эпизодов данной аритмии выявлен у пациентов с 5 компонентами МС.

2. Используя биномиальную логистическую регрессию, выявлены независимые предикторы рецидива ФП в течение первых 12 мес. после РЧА: ТЭЖ, степень выраженности фиброза ЛП, увеличение концентрации галектина-3 и GDF-15 в крови у пациентов с МС.

3. Установлены пороговые значения концентраций в крови галектина-3 ($>11,0$ нг/мл), GDF-15 ($>1380,7$ пг/мл) и ТЭЖ ($>6,4$ мм), превышение которых в значимой степени влияет на риск рецидива ФП после РЧА у больных с МС.

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

Литература/References

- Fahed G, Aoun L, Zerdan MB, et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23. doi:10.3390/IJMS23020786.
- Balanova YuA, Imaeva AE, Kutsenko VA et al. Metabolic syndrome and its associations with sociodemographic and behavioral risk factors in the Russian population aged 25-64 years. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2600. (In Russ.) Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Куценко В.А. и др. Метаболический синдром и его ассоциации с социально-демографическими и поведенческими факторами риска в российской популяции 25-64 лет. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2600. doi:10.15829/1728-8800-2020-2600.
- Rotar OP, Libis RA, Isaeva EN, et al. Metabolic syndrome prevalence in russian cities. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;(2):55-62. (In Russ.) Ротарь О.П., Либис Р.А., Исаева Е.Н. и др. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ. *Российский кардиологический журнал*. 2012;(2):55-62.
- Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: Definition, characterization, and clinical implication. *Heart Rhythm*. 2017;14:e3-e40. doi:10.1016/j.hrthm.2016.05.028.
- Chamberlain AM, Agarwal SK, Ambrose M, et al. Metabolic syndrome and incidence of atrial fibrillation among blacks and whites in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *American Heart Journal*. 2010;159:850-6. doi:10.1016/j.ahj.2010.02.005.
- Dzeshka MS, Shantsila A, Shantsila E, et al. Atrial Fibrillation and Hypertension. *Hypertension*. 2017;70:854-61. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.08934.
- Lavie CJ, Pandey A, Lau DH, et al. Obesity and Atrial Fibrillation Prevalence, Pathogenesis, and Prognosis: Effects of Weight Loss and Exercise. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2022-35. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.002.
- Asghar O, Alam U, Hayat SA, et al. Diabetes, obesity and atrial fibrillation: Epidemiology, mechanisms and interventions. *Journal of Atrial Fibrillation*. 2013;6(2):869. doi:10.4022/jafib.869.
- Ionin VA, Baranova EI, Zaslavskaya EL, et al. Galectin-3, n-terminal propeptides of type i and iii procollagen in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21:1-12. doi:10.3390/ijms21165689.
- 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., Нифонов 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.
- Ruan Z, Gao R, Wang F, et al. Circulating Galectin-3 and Aldosterone for Predicting Atrial Fibrillation Recurrence after Radiofrequency Catheter Ablation. *Cardiovasc Ther*. 2022;2022:1-7. doi:10.1164/rccm.201711-2308LE.
- Mohanty S, Mohanty P, di Biase L, et al. Impact of metabolic syndrome on procedural outcomes in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1295-301. doi:10.1016/j.jacc.2011.11.051.
- Begg GA, Karim R, Oesterlein T, et al. Left atrial voltage, circulating biomarkers of fibrosis, and atrial fibrillation ablation. A prospective cohort study. *PLoS One*. 2018;13(1):e0189936. doi:10.1371/journal.pone.0189936.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021;42(5):507. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021;42(5):546-7. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021;42(40):4194.
- Sagris M, Vardas EP, Theofilis P, et al. Atrial Fibrillation: Pathogenesis, Predisposing Factors, and Genetics. *Int J Mol Sci*. 2021;23(1):6. doi:10.3390/ijms23010006.
- Zheng Y, Xie Z, Li J, et al. Meta-analysis of metabolic syndrome and its individual components with risk of atrial fibrillation in different populations. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):90. doi:10.1186/S12872-021-01858-1.
- Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;383:1305-16. doi:10.1056/NEJMoa2019422.
- Mankad P, Kalahasty G. Antiarrhythmic Drugs: Risks and Benefits. *Med Clin North Am*. 2019;103:821-34. doi:10.1016/j.mcna.2019.05.004.
- Poole JE, Bahnsen TD, Monahan KH, et al. Recurrence of Atrial Fibrillation After Catheter Ablation or Antiarrhythmic Drug Therapy in the CABANA Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:3105-18. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.065.
- Ionin VA, Zaslavskaya EL, Pavlova VA, et al. Rhythm control strategy in patients with atrial fibrillation in real clinical practice. *Annaly aritmologii*. 2020;17(2). (In Russ.) Ионин В.А., Заславская Е.Л., Павлова В.А. и др. Стратегия контроля ритма у паци-

- ентов с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике. 2020;17(2). doi:10.15275/annaritmol.2020.2.5.
21. Lin KJ, Cho SI, Tiwari N, et al. Impact of metabolic syndrome on the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol.* 2014;39:211-23. doi:10.1007/s10840-013-9863-x.
 22. Ionin VA, Zaslavskaya EL, Barashkova EI, et al. Molecular mechanisms of left atrial fibrosis development in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome: What biomarkers should be used in clinical practice? *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(7):4579. (In Russ.) Ионин В. А., Заславская Е. Л., Барашкова Е. И. и др. Молекулярные механизмы формирования фиброза миокарда левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом: какие биомаркеры использовать в клинической практике? *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(7):4579. doi:10.15829/1560-4071-2021-4579.
 23. Gizatulina TP, Martyanova LU, Petelina TI, et al. The association of growth differentiation factor 15 (GDF-15) level with extent of left atrial fibrosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Kardiologiya.* 2020;60(9):22-9. (In Russ.) Гизатулина Т. П., Мартянова Л. У., Петелина Т. И. и др. Ассоциация уровня ростового фактора дифференцировки 15 (GDF-15) с выраженностью фиброза левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Кардиология.* 2020;60(9):22-9. doi:10.18087/cardio.2020.9.n1144.
 24. Tian Y, Wang Y, Chen W, et al. Role of serum TGF- β 1 level in atrial fibrosis and outcome after catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Medicine.* 2017;96. doi:10.1097/MD.00000000000009210.
 25. Gaeta M, Bandera F, Tassinari F, et al. Is epicardial fat depot associated with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *Europace.* 2017;19:747-52. doi:10.1093/europace/euw398.
 26. Goldenberg GR, Hamdan A, Barsheshet A, et al. Epicardial fat and the risk of atrial tachyarrhythmia recurrence post pulmonary vein isolation: a computed tomography study. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2021;37:2785-90. doi:10.1007/s10554-021-02244-w.
 27. Gong M, Cheung A, Wang QS, et al. Galectin-3 and risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis.* 2020;34. doi:10.1002/jcla.23104.
 28. Naylor M, Wang N, Larson MG, et al. Circulating galectin-3 is associated with cardiometabolic disease in the community. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:1-8. doi:10.1161/JAHA.115.002347.
 29. Lin YH, Chou CH, Wu XM, et al. Aldosterone induced galectin-3 secretion in vitro and in vivo: From cells to humans. *PLoS ONE.* 2014;9. doi:10.1371/journal.pone.0095254.
 30. Desmedt S, Desmedt V, de Vos L, et al. Growth differentiation factor 15: A novel biomarker with high clinical potential. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2019;56:333-50. doi:10.1080/10408363.2019.1615034.
 31. Hijazi Z, Wallentin L, Lindbäck J, et al. Screening of Multiple Biomarkers Associated With Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2020;9. doi:10.1161/JAHA.120.018984.
 32. Wei Y, Liu S, Yu H, et al. The Predictive Value of Growth Differentiation Factor-15 in Recurrence of Atrial Fibrillation after Catheter Ablation. *Mediators of Inflammation.* 2020;2020. doi:10.1155/2020/8360936.

Сравнение открытого и пункционного доступов при эндоваскулярной реконструкции грудного отдела аорты: двухцентровое ретроспективное исследование

Гапонов Д. П.^{1,2}, Хафизов Т. Н.³, Кочкина К. В.^{4,5}, Чернов И. И.¹, Энгиноев С. Т.^{1,2}, Шапошникова Е. И.^{1,2}

Цель. Проанализировать эффективность и безопасность пункционной методики чрескожного эндопротезирования при патологии грудного отдела аорты.

Материал и методы. В ретроспективное исследование включены 89 пациентов с патологией аорты, для которых была выбрана эндоваскулярная коррекция: 51 пациент с расслоением аорты (I типом по Де Бейки — 30 (58,8%) и III типом — 21 (41,2%)), 38 пациентов с аневризмой аорты (43%). Медиана возраста составила 57 лет (минимальный возраст 17 лет, максимальный — 75 лет), большинство пролеченных мужского пола (82%). Пациенты разделены на две группы: в 1 группе (48 пациентов) эндопротезирование аорты проводилось под эндотрахеальным наркозом с хирургическим (открытым доступом) выделением общей бедренной артерии (ОБА), во 2 группе (41 пациента) чрескожным пункционным методом под местной анестезией. Проведен анализ технических характеристик и клинических исходов вмешательства.

Результаты. Технический успех эндопротезирования достигнут в 100% случаев в обеих группах. Продолжительность операции в группе с пункционным доступом была статистически значимо короче (120 (94-150) мин vs 87 (60-120) мин, $p=0,001$). А также короче время нахождения больного в палате интенсивной терапии и период госпитализации в клинике (18 (14-22) ч vs 1 (0-3) ч, $p=0,001$; 5 (4-6) дней vs 4 (3-5) дней, $p=0,03$). В 1 группе у 2 (4,2%) пациентов развились осложнения, связанные с доступом — острый тромбоз ОБА и гематома послеоперационной раны, что потребовало дополнительного хирургического пособия — тромбэктомия из ОБА, у второго эвакуация гематомы послеоперационной раны. Во 2 группе таких осложнений не наблюдались. В обеих группах не зафиксировано неврологического дефицита и госпитальной летальности.

Заключение. Эндопротезирование грудного отдела аорты с использованием чрескожного доступа под местной анестезией у стабильных пациентов доказало свою высокую безопасность и эффективность. Снижается время операции, появляется возможность ранней мобилизации пациента. Также данный подход в большинстве случаев исключает необходимость нахождения пациента в палате интенсивной терапии в раннем послеоперационном периоде и уменьшает сроки госпитализации.

Ключевые слова: эндопротезирование, аневризма грудной аорты, диссекция аорты, бедренная артерия, местная анестезия, стент-графт.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России, Астрахань; ²ФГБУ ВО Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России, Астрахань; ³ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа; ⁴КГБУЗ Краевая клиническая больница, Красноярск; ⁵ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия.

Гапонов Д. П.* — к.м.н., врач по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечения, доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФПО, ORCID: 0000-0002-6898-1533, Хафизов Т. Н. — к.м.н., зав. отделением по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечения № 2, доцент кафедры госпитальной хирургии, ORCID: 0000-0002-3293-4452, Кочкина К. В. — к.м.н., врач по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечения, ассистент кафедры лучевой диагностики ИПО, ORCID: 0000-0002-8356-9811, Чернов И. И. — к.м.н., и.о. главного врача, зам. главного врача по хирургии, ORCID: 0000-0002-9924-5125, Энгиноев С. Т. — к.м.н., сердечно-сосудистый хирург, ассистент кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФПО, ORCID: 0000-0002-8376-3104, Шапошникова Е. И. — зав. отделением лучевой диагностики, ассистент кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФПО, ORCID: 0000-0001-9065-1189.

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

ОБА — общая бедренная артерия.

Рукопись получена 27.06.2022

Рецензия получена 03.07.2022

Принята к публикации 16.07.2022



Для цитирования: Гапонов Д. П., Хафизов Т. Н., Кочкина К. В., Чернов И. И., Энгиноев С. Т., Шапошникова Е. И. Сравнение открытого и пункционного доступов при эндоваскулярной реконструкции грудного отдела аорты: двухцентровое ретроспективное исследование. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(S3):5135. doi:10.15829/1560-4071-2022-5135. EDN BQBVU

Comparison of open femoral exposure and percutaneous access in endovascular reconstruction of the thoracic aorta: a two-center retrospective study

Gaponov D. P.^{1,2}, Khafizov T. N.³, Kochkina K. V.^{4,5}, Chernov I. I.¹, Enginiev S. T.^{1,2}, Shaposhnikova E. I.^{1,2}

Aim. To analyze the efficacy and safety of the percutaneous transfemoral puncture technique for TEVAR (thoracic endovascular aortic repair).

Material and methods. The retrospective study included 89 patients with aortic pathologies, for whom endovascular repair was performed: 51 patients (57%) with aortic dissection (type I DeBakey — 30 cases (58,8%) and type III — 21 (41,2%)), 38 (43%) patients with aortic aneurism. 82% of patients were male, the median age was 57 years (minimum age 17 years, maximum age 75 years). All patients were divided into two groups: in the first group (48 patients) endovascular aortic repair was performed under endotracheal anesthesia with open femoral exposure of the common femoral artery (CFA), in the second group (41 patients) — by percutaneous puncture method under local anesthesia. Technical and clinical aspects of procedures were analyzed.

Results. Technical success of endovascular repair was achieved in 100% cases in both groups. The duration of the operation in the group with percutaneous

access was statically significantly shorter (120 (94-150) minutes vs 87(60-120) minutes, $p=0,001$). Also, the time spent by patients in the intensive care unit and the period of hospitalization (18 (14-22) hours versus 1 (0-3) hours, $p=0,001$; 5 (4-6) days versus 4 (3-5) days, $p=0,03$) was shorter. In the open access group 2 (4,2%) patients developed access-related complications - acute thrombosis of the common femoral artery and hematoma of the postoperative wound, which required additional surgical aid - thrombectomy from the CFA, the second patient had evacuation of the hematoma of the postoperative wound. Cite-related complications in the second group were not observed. No major complications including neurological deficits and hospital mortality were observed in both groups.

Conclusions. Thoracic endovascular aortic repair (TEVAR) using percutaneous access under local anesthesia in stable patients has proven to be safe and

effective. The operation time is significantly reduced and this approach in most cases eliminates the need for the patient to stay in the intensive care unit in the early postoperative period. Possibility of early mobilization of the patient appears with reducing of the duration of hospitalization.

Keywords: endoprosthesis, thoracic aortic aneurysm, aortic dissection, femoral artery, local anesthesia, stent graft.

Relationships and Activities: none.

¹Federal center for cardiovascular surgery, Astrakhan; ²Astrakhan State Medical University, Astrakhan; ³Bashkir State Medical University, Ufa; ⁴Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk; ⁵V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia.

Gaponov D. P.* ORCID: 0000-0002-6898-1533, Khafizov T. N. ORCID: 0000-0002-3293-4452, Kochkina K. V. ORCID: 0000-0002-8356-9811, Chernov I. I. ORCID: 0000-0002-9924-5125, Enginoyev S. T. ORCID: 0000-0002-8376-3104, Shaposhnikova E. I. ORCID: 0000-0001-9065-1189.

*Corresponding author: gaponovdp@gmail.com

Received: 27.06.2022 **Revision Received:** 03.07.2022 **Accepted:** 16.07.2022

For citation: Gaponov D. P., Khafizov T. N., Kochkina K. V., Chernov I. I., Enginoyev S. T., Shaposhnikova E. I. Comparison of open femoral exposure and percutaneous access in endovascular reconstruction of the thoracic aorta: a two-center retrospective study. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(S3):5135. doi:10.15829/1560-4071-2022-5135. EDN BQBVMU

Ключевые моменты

- Эндоваскулярная имплантация стент-графта занимает ведущее место при лечении больных с расслоением или аневризмой нисходящей аорты.
- Ключевым моментом при имплантации стент-графта является доступ к периферическим сосудам.
- Исследования, посвященные сравнению чрескожной пункционной методики и традиционного хирургического выделения общей бедренной артерии, при данной патологии редки и ограничены.
- В статье представлен опыт двух центров сравнения вышеперечисленных методик. По нашему опыту чрескожная пункционная методика под местной анестезии доказала высокую эффективность и безопасность.

Key messages

- Endovascular stent-grafting occupies a leading position in the treatment of patients with descending aortic dissection or aneurysm.
- The key to stent graft implantation is access to peripheral vessels.
- Studies comparing the direct percutaneous access with open exposure of the common femoral artery in this pathology are rare and limited.
- This article presents the experience of two comparison centers of the above methods. In our experience, the percutaneous technique under local anesthesia has proven to be highly effective and safe.

Эндоваскулярные методики произвели революцию в лечении пациентов с различными патологиями аорты, но несмотря на существенный технический прогресс в изготовлении инструментария, доставляющие системы стент-графтов имеют крупный диаметр от 18F до 26F, что требует адекватного доступа к общей бедренной артерии (ОБА) и может рассматриваться как лимитирующий фактор для чрескожного метода [1-3]. По этой причине на современном этапе ряд центров предпочитает открытый хирургический доступ. Однако открытая артериотомия связана с рядом возможных серьезных осложнений, таких как формирование гематомы, лимфомы, серомы, лимфоцеле, послеоперационного рубца и инфицирования раны, что приводит к необходимости дополнительных вмешательств и увеличивает сроки госпитализации пациентов [4, 5].

Появление на рынке устройств для чрескожного пункционного наложения шва на стенку артерии совершило переворот в области эндоваскулярной

реконструкции аорты. Использование устройств Perclose Proglide (Abbott Vascular, Redwood City, CA, USA) является важным шагом в снижении инвазивности процедуры. Всё чаще в специальной литературе приводятся примеры рутинного применения подобных устройств. К сожалению, многие из них не зарегистрированы на отечественном рынке. Некоторые авторы отмечают, что в ряде клиник эта методика является полноценной альтернативой хирургическому выделению бедренной артерии [6]. Более того, у пациентов этой группы повышается общая удовлетворенность лечебным процессом за счёт сокращения времени операции и длительности пребывания в клинике [7, 8]. Применение локальной анестезии при пункционном доступе способствует не только ранней диагностике неврологических нарушений — ишемия спинного мозга и головного, но и в целом снижает инвазивность процедуры. В момент проведения доставки эндопротеза оказывается значительное давление на стенку аорты, особенно это выражено в области перешейка. Это может вызвать дискомфорт, который предупреждает хирурга об опасности разрыва или ретроградного расслоения аорты. Пациент, находящийся в состоянии эндотрахеального наркоза, не сможет об этом сообщить [9, 10].

Таблица 1

Общая характеристика больных, включенных в исследование

Показатели	Открытый доступ (n=48)	Пункционный (n=41)	P-value
Возраст, лет (Me (Q ₁ -Q ₃))	56 (46-61)	62 (53-69)	0,01
Мужчины, n (%)	40 (83,3)	33 (80,5)	0,7
Сопутствующая патология, n (%)			
NYHA III-IV ФК, n (%)	8 (16,7)	10 (24,4)	0,4
ИБС	14 (29,2)	9 (22,0)	0,4
Сахарный диабет	6 (12,5)	6 (14,6)	0,9
Нарушения ритма	7 (14,6)	2 (4,9)	0,1
КШ в анамнезе	7 (14,6)	6 (14,6)	1
ЧКВ в анамнезе	5 (10,4)	2 (4,9)	0,4
АГ	44 (91,7)	32 (78,0)	0,08
ОНМК	6 (12,5)	2 (4,9)	0,3
ХОБЛ	10 (20,8)	11 (26,8)	0,5
ХБП	14 (29,2)	7 (17,1)	0,1

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КШ — коронарное шунтирование, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ФК — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, NYHA — New York Heart Association/Нью-Йоркская ассоциация сердца.

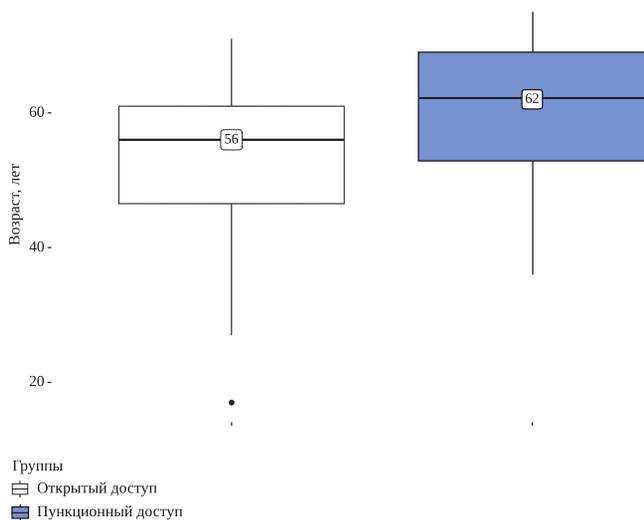


Рис. 1. Возраст больных, включенных в исследование в зависимости от доступа.

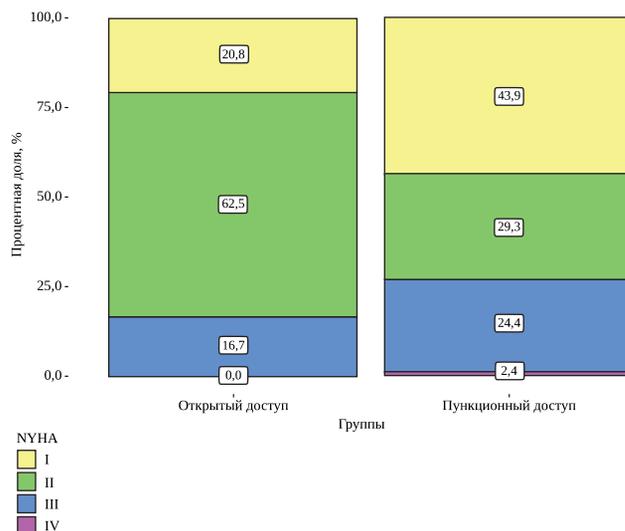


Рис. 2. Анализ показателя функционального класса по NYHA в зависимости от доступа.

Цель исследования — сравнение открытого и пункционного доступов при эндоваскулярном эндопротезировании грудной аорты.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ девятилетнего опыта работы ФГУ ФЦССХ Минздрава России г. Астрахань и ФГБОУ ВО Башкирского государственного медицинского университета в период с 2012 по 2021гг. В исследование включены пациенты с аневризмой и расслоением грудного отдела аорты. Исключение составили пациенты в острой фазе патологического процесса и пролеченные с использованием эндоваскулярной методики. Всего

включено 89 пациентов, из них 82% мужчин (73 человека). Медиана возраста составила 57 лет (минимальный возраст 17 лет, максимальный — 75 лет). Эндопротезирование при аневризмах грудного отдела аорты проведено 38 пациентам (43%), при расслоении аорты — 51 пациенту (57%). I тип по Де Бейки зафиксирован в 30 случаях (58,8%), III тип в 21 случае (41,2%). А тип по Стенфорду — 31 случай (61%), тип В — 20 случаев (39%).

Исследование включает две группы пациентов. В 1 группе 48 пациентов — имплантация стент-графта в аортальную позицию выполнялось с использованием эндотрахеального наркоза и традиционным выделением ОБА. 2 группа состоит из 41 пациента.

В данном случае была использована локальная анестезия и пункционная чрескожная методика проведения эндопротеза.

По основным демографическим показателям и сопутствующими заболеваниями группы не различались (табл. 1, рис. 1 и 2). Пункционный метод чаще применялся более возрастным пациентам — медиана возраста в группе открытого доступа составила 56 лет (46–61), а в группе с пункционным чрескожным доступом — 62 года (53–69), $p=0,01$. В связи с небольшой выборкой пациентов мы решили отказаться от проведения propensity score matching и, несмотря на статистически значимую разницу в возрасте, провести ретроспективный анализ. Тяжелая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по New York Heart Association (NYHA) встречалась в обеих группах без статистически достоверной разницы (у 8 пациентов 1 группы (16,7%) и у 10 пациентов 2 группы (24,4%), $p=0,4$).

Технические аспекты вмешательства. В обеих группах для лечения больных использовались стент-графты Valiant Captivia фирмы Medtronic и Ankura компании Lifetech. Доставляющее устройство имеет диаметр 22–25F. Морфология сосудов прицельно анализируется по результатам мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием. В группе с открытым доступом эндопротезирование аорты проводилось под эндотрахеальным наркозом с хирургическим выделением ОБА. В группе с чрескожным пункционным доступом эндопротезирование аорты проводилось под местной анестезией. Местное обезболивание проводилось путем обкалывания места пункции раствором лидокаина 0,25% — 20 мл. В случае невозможности достичь адекватную местную анестезию добавляли внутривенное болюсное или непрерывное введение раствора фентанил 0,005% — 1,0–2,0 мл в разведении с NaCl 0,9% — 20,0 мл. Ушивание артерии при пункционном доступе выполняли с помощью двух устройств Perclose Proglide (Abbott Vascular, Redwood City, CA, USA) согласно принятой методике: после выполнения пункции артерии по Сельдингеру и установки интродьюсера 6F выполнялось прошивание двумя устройствами поочередно (с ангуляцией прошивающих систем на 90° относительно друг друга), с последующей повторной установкой интродьюсера и дальнейшим заведением жесткого проводника и имплантацией стент-графта. Конверсий с переходом в эндотрахеальный наркоз и открытый доступ не было. В течение всей операции все пациенты находились в сознании, постоянно проводился неврологический мониторинг для своевременной диагностики интраоперационного нарушения кровообращения головного и спинного мозга.

Интраоперационно проводилась ангиография артерий нижних конечностей на стороне доступа.

В послеоперационном периоде всем пациентам проводился контроль места пункции и дуплексное ультразвуковое исследование паховой области и забрюшинного пространства для ранней диагностики забрюшинной гематомы.

Статистический анализ. Статистическую обработку материала выполняли с использованием пакета программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26 (Chicago, IL, USA), Jamovi (Version 1.6.9) (Computer Software). Выполнена проверка всех количественных переменных на тип распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка, т.к. количество пациентов в обеих группах <50 . Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1$ – $Q3$). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений (n) и процентных долей (%). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью t -критерия Уэлча. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U -критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления >10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления <10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали за 0,05.

Результаты

Технический успех имплантации стент-графтов был достигнут в 100% случаев в исследуемых группах. Продолжительность операции в группе с пункционным доступом была статистически значимо короче (120 (94–150) мин vs 87 (60–120) мин, $p=0,001$). Зафиксировано сокращение времени нахождения пациента в палате интенсивной терапии (18 (14–22) ч vs 1 (0–3) ч, $p=0,001$), что привело к достоверному сокращению всего периода госпитализации (5 (4–6) дней vs 4 (3–5), $p=0,03$). В 1 группе у 2 (4,2%) пациентов развились осложнения, связанные с доступом — острый тромбоз ОБА и гематома послеоперационной раны, что потребовало дополнительного хирургического пособия — тромбэктомия из ОБА, у второго эвакуация гематомы послеоперационной раны. Во 2 группе подобных осложнений, потребовавших вме-

Таблица 2

Интра и послеоперационные показатели

Показатели	Открытый доступ (n=48)	Пункционный (n=41)	P-value
Длительность операции, мин (Me (Q ₁ -Q ₃))	120 (94-150)	87 (60-120)	0,001
Калибр доставляющего устройства, Fr (Me (Q ₁ -Q ₃))	24 (24-24)	24 (20-24)	<0,001
Время нахождения в ПИТ, ч (Me (Q ₁ -Q ₃))	18 (14-22)	1 (0-3)	<0,001
Постоперационные койко-дни, дни (Me (Q ₁ -Q ₃))	5 (4-6)	4 (3-5)	0,03
Местные послеоперационные осложнения (гематома, тромбоз), n (%)	2 (4,2)	0	0,497
Госпитальная летальность, n (%)	0	0	1

Сокращение: ПИТ — палата интенсивной терапии.

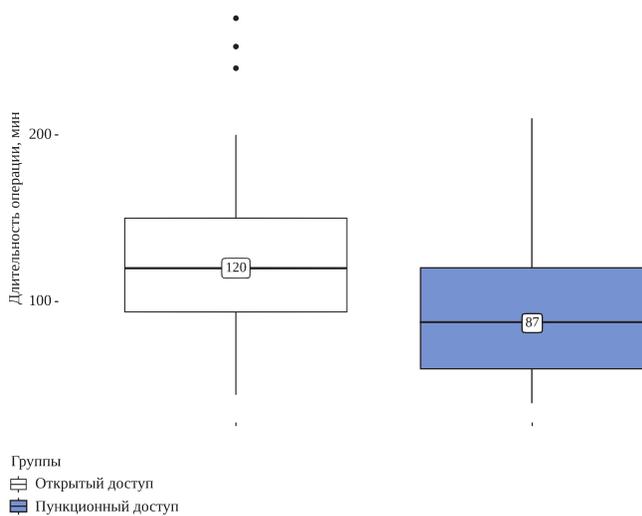


Рис. 3. Длительность операции в зависимости от доступа.

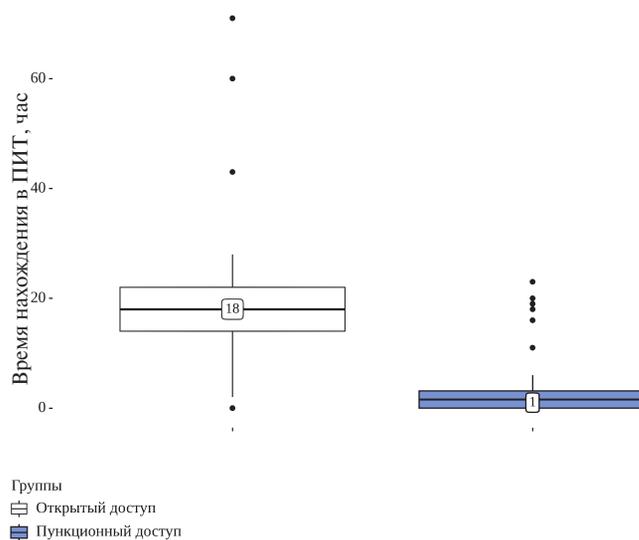


Рис. 4. Время нахождения в палате интенсивной терапии в зависимости от доступа.

Сокращение: ПИТ — палата интенсивной терапии.

шательств в послеоперационном периоде, не наблюдалось. В 3 случаях (7,3%) определялся неудовлетворительный гемостаз сразу после прошивания двумя системами Perclose Proglide, что потребовало использования дополнительного сшивающего устройства Angioseal 8F (Terumo). Статистически достоверной разницы по развитию осложнений со стороны доступа между группами не выявлено. Ни у одного из пролеченных пациентов не зафиксировано развитие неврологического дефицита. Показатель госпитальной летальности составил 0 в обеих группах.

Интра- и послеоперационные данные представлены в таблице 2 и на рисунках 3 и 4.

Обсуждение

Расширение показаний к использованию чрескожного пункционного доступа для устройств большого калибра доставки не приводит к увеличению количества осложнений со стороны доступа, при сохранении максимального показателя технического успеха всей процедуры. С накоплением опыта работы с сшивающими устройствами в наших клиниках

изменена тактика по их применению — активно используем комбинацию устройств с разным механизмом закрытия дефекта артерии. В настоящий момент первым всегда используется одна система Perclose Proglide. В конце операции после затягивания узла оценивается качество гемостаза. Если имеет место выраженное кровотечение, применяем дополнительно второе устройство Perclose Proglide. В том случае, если сохраняется подтекание из места пункции, дополняем гемостаз использованием устройства Angioseal 8F. При отсутствии подобного устройства допустимо проведение длительной мануальной компрессии до достижения полного гемостаза, что активно выполняют в ряде центров. На наш взгляд применение дополнительного устройства для окончательного гемостаза является наиболее надежным и позволяет уверенно предотвращать кровотечения в послеоперационном периоде, особенно когда пациент начинает вставать и передвигаться. Отметим, что в нашем центре одно сшивающее устройство применяется при работе с инструментарием калибра не более 16F. Важность изучения эффективности

и безопасности использования количества и видов зашивающих устройств обусловлена не только накоплением опыта применения, но и появлением новых систем гемостаза и прогрессивным уменьшением диаметра доставляющих систем эндоваскулярного инструментария.

Отслеживание результатов протезирования аорты с использованием пункционного доступа, а именно получение достоверного снижения времени пребывания пациентов в палате интенсивной терапии, привело к изменению подходов к послеоперационной логистике. Так, на данном этапе после вмешательства пациенты переводятся сразу в хирургическую палату, минуя палату интенсивной терапии, что является безопасным, более комфортным для пациентов и несет экономическую выгоду для клиники.

Важным аспектом данного исследования является анализ результатов лечения пациентов под местной анестезией. Такой подход обуславливает неоспоримые преимущества благодаря возможности ранней диагностики серьезных осложнений, особенно неврологического дефицита. Выполнение вмешательства под местной анестезией — очередной шаг к ранней диагностике ишемии спинного мозга, позволяющий снижать выраженность ее проявлений при развитии, которые остаются одними из самых разрушительных осложнений эндоваскулярного протезирования грудного отдела аорты [9].

Ограничения исследования. Данным ограничением является ретроспективный анализ и невозможность провести propensity score matching в связи с маленькой группой пациентов.

Литература/References

1. Torsello GB, Kasprzak B, Klenk E, et al. Endovascular suture versus cutdown for endovascular aneurysm repair: a prospective randomized pilot study. *J Vasc Surg.* 2003;38:78-82. doi:10.1016/s0741-5214(02)75454-2.
2. Bechara CF, Barshes NR, Pisisis G, et al. Predicting the learning curve and failures of total percutaneous endovascular aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2013;57:72-6. doi:10.1016/j.jvs.2012.07.050.
3. Walker TG, Kalva SP, Yeddula K, et al. Clinical practice guidelines for endovascular abdominal aortic aneurysm repair: written by the Standards of Practice Committee for the Society of Interventional Radiology and endorsed by the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe and the Canadian Interventional Radiology Association. *J Vasc Interv Radiol.* 2010;21:1632-55. doi:10.1016/j.jvir.2010.07.008.
4. Zakko J, Scali S, Beck AW, et al. Percutaneous thoracic endovascular aortic repair is not contraindicated in obese patients. *J Vasc Surg.* 2014;60:921-8. doi:10.1016/j.jvs.2014.04.051.
5. Sarmiento JM, Wisniewski PJ, Do NT, et al. The Kaiser Permanente experience with ultrasound-guided percutaneous endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *Ann Vasc Surg.* 2012;26:906-12. doi:10.1016/j.avsg.2011.09.013.
6. Gaponov DP, Gorbunov MG, Larionov AA, et al. Endovascular repair of the thoracic aorta using percutaneous access. *Clinical and experimental surgery.* 2017;5(4):14-7.

Заключение

Рутинное применение чрескожной пункционной методики и местной анестезии у стабильных больных, которым мы выполняли эндопротезирование грудного отдела аорты, показало высокую эффективность и безопасность. Сочетание местной анестезии и чрескожного пункционного доступа ассоциируется с меньшим количеством осложнений, присущих традиционному хирургическому доступу под эндотрахеальным наркозом. Сокращаются сроки госпитализации и реабилитации, что в совокупности с прочими факторами благоприятнее переносится пациентами. Отсутствие общей анестезии позволяет на протяжении всей операции проводить постоянный нейромониторинг. Это способствует раннему выявлению неврологических осложнений. Мы считаем, что наиболее надежное закрытие дефекта артериальной стенки осуществляется при использовании комбинации сшивающих устройств. Это позволяет безопасно применять доставляющие устройства крупного калибра до 25F. Минимизированы риски нарушения кожной чувствительности, лимфорей и присоединения инфекции. Значительно сокращается время операции. В большинстве случаев отсутствует необходимость наблюдения пациентов в раннем послеоперационном периоде в палате интенсивной терапии. А также появляется возможность ранней мобилизации пациента. Все эти факторы позволяют значительно сократить сроки госпитализации и экономические затраты.

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

- (In Russ.) Гапонов Д.П., Горбунов М.Г., Ларионов А.А. и др. Эндопротезирование грудного отдела аорты с использованием чрескожного доступа. Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2017;5(4):14-7.
7. Nelson PR, Kracjer Z, Kansal N, et al. A multicenter, randomized, controlled trial of totally percutaneous access versus open femoral exposure for endovascular aortic aneurysm repair (the PEVAR trial). *J Vasc Surg.* 2014;59:1181-93. doi:10.1016/j.jvs.2013.10.101.
 8. Malkawi AH, Hinchliffe RJ, Holt PJ, et al. Percutaneous access for endovascular aneurysm repair: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg.* 2010;39:676-82. doi:10.1016/j.ejvs.2010.02.001.
 9. Verhoeven ELG, Cinà CS, Tielliu IFJ, et al. Local anesthesia for endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2005;42:402-9. doi:10.1016/j.jvs.2005.05.047.
 10. Gaponov DP, Kavteladze ZA, Gorbunov MG, et al. Retrograde dissection of an aorta of type A after endoprosthesis replacement of a chest aorta. *Angiology and vascular surgery.* 2014;20(1):161-5. (In Russ.) Гапонов Д.П., Кавтеладзе З.А., Горбунов М.Г. и др. Ретроградная диссекция аорты типа А после эндопротезирования грудной аорты. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2014;20(1):161-5.



Опыт внедрения программы базовой сердечно-легочной реанимации и доступной автоматической дефибрилляции в условиях онкологического стационара

Черкашин М. А.^{1,2}, Николаев А. А.^{1,2}, Березина Н. А.^{1,2}, Березин Н. С.², Большакова Т. В.^{1,2}

Единые подходы к обеспечению цепи выживания позволяют улучшить прогноз пациента как при внегоспитальной, так и при внутрибольничной остановке сердечной деятельности.

Цель. Обсуждение практических вопросов внедрения программы доступности автоматической наружной дефибрилляции в условиях онкологического стационара.

Материал и методы. На протяжении четырех лет в нашей медицинской организации реализуется программа обучения базовой и расширенной реанимации по стандартам Европейского совета по реанимации в сочетании с созданием и развитием инфраструктуры доступности автоматической дефибрилляции. Для внедрения проекта была разработана дорожная карта и инфраструктура.

Результаты. За 2018-2022гг по программе базовой сердечно-легочной реанимации обучение прошло 229 сотрудников (114 врачей, 85 медицинских сестер и 30 немедицинских работников). В различных подразделениях было размещено 15 дефибрилляторов. За указанный период первая помощь при внезапной остановке кровообращения с использованием автоматического наружного дефибриллятора до прибытия реанимационной бригады самостоятельно оказывалась врачами и сестрами лечебных и диагностических отделений трижды. Для реализации обучения в системе непрерывного образования учебная программа прошла экспертизу и аккредитацию в системе edu.rosminzdrav.

Заключение. Разработка и внедрение подобных инициатив требует значительной организационной и методической работы, включая тесное взаимодействие с системой непрерывного медицинского образования, однако, на наш взгляд, является крайне полезным инструментом для внедрения культуры безопасности и повышения качества оказания медицинской помощи.

Ключевые слова: сердечно-легочная реанимация, обучение, автоматический наружный дефибриллятор, базовая реанимация, остановка сердечной деятельности.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы хотели бы выразить благодарность З. А. Зариповой за методическую поддержку в подготовке инструкторов, А. О. Маричеву за вклад в организацию системы обучения.

Experience in implementing a program for basic life support and available automated defibrillation in a cancer center

Cherkashin M. A.^{1,2}, Nikolaev A. A.^{1,2}, Berezina N. A.^{1,2}, Berezin N. S.², Bolshakova T. V.^{1,2}

Unified approaches to ensuring the chain of survival can improve the patient's prognosis both in out-of-hospital and in-hospital cardiac arrest.

Aim. To discuss practical issues of introducing a program for the availability of automated external defibrillation in a cancer center.

Material and methods. For four years, our healthcare facility has been implementing a training program for basic and advanced life support according to the European Resuscitation Council standards, combined with the creation and development of an infrastructure for the availability of automatic defibrillation. A roadmap and infrastructure were developed for the project implementation.

Results. In 2018-2022, 229 employees (114 doctors, 85 nurses and 30 non-medical workers) were trained under the basic life support program. Fifteen defibrillators were placed in various units. During the specified period, first aid in case of sudden cardiac arrest using an automated external defibrillator before the resuscitation team arrival was independently provided by doctors and nurses of departments three times. To implement training in the continuous education

¹ООО Лечебно-диагностический центр международного института биологических систем им. Сергея Березина, Санкт-Петербург; ²ЧОУДПО Международный институт биологических систем, Санкт-Петербург, Россия.

Черкашин М. А.* — зам. главного врача по медицинской части, врач-хирург, инструктор ERC и HCP, European Resuscitation Council full member, ORCID: 0000-0002-5113-9569, Николаев А. А. — зав. отделением анестезиологии и реанимации, врач-анестезиолог-реаниматолог, инструктор ERC и HCP, ORCID: 0000-0001-7337-2495, Березина Н. А. — к.м.н., главный врач, ORCID: 0000-0001-9772-4387, Березин Н. С. — преподаватель, инструктор ERC и HCP, ORCID: 0000-0002-0154-0987, Большакова Т. В. — врач-детский хирург, инструктор ERC и HCP, ORCID: 0000-0002-0757-4862.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
mikhail.a.cherkashin@gmail.com

АНД — автоматический наружный дефибриллятор/автоматическая наружная дефибрилляция, ВОК — внезапная остановка кровообращения, ЕСР — Европейский совет по реанимации, НМО — непрерывное медицинское образование, НСР — Национальный совет по реанимации, СЛР — сердечно-легочная реанимация, ALS — Advanced Life Support, BLS — Basic Life Support.

Рукопись получена 17.05.2022

Рецензия получена 07.06.2022

Принята к публикации 03.08.2022



Для цитирования: Черкашин М. А., Николаев А. А., Березина Н. А., Березин Н. С., Большакова Т. В. Опыт внедрения программы базовой сердечно-легочной реанимации и доступной автоматической дефибрилляции в условиях онкологического стационара. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(S3):5065. doi:10.15829/1560-4071-2022-5065. EDN BITUCR

system, the curriculum has passed the examination and accreditation in the edu.rosminzdrav system.

Conclusion. The development and implementation of such initiatives requires significant organizational and methodological work, including continuous education system. However, in our opinion, this is an extremely useful tool for improving the safety and quality of medical care.

Keywords: cardiopulmonary resuscitation, training, automated external defibrillator, basic life support, cardiac arrest.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgments. The authors would like to thank Z. A. Zaripova for methodological support in the training of coaches, and A. O. Marichev for his contribution to the training system management.

¹Treatment and Diagnostic Center of the Sergey Berezin International Institute of Biological Systems, St. Petersburg; ²International Institute of Biological Systems, St. Petersburg, Russia.

*Corresponding author: mikhaill.a.cherkashin@gmail.com

Received: 17.05.2022 Revision Received: 07.06.2022 Accepted: 03.08.2022

Cherkashin M. A.* ORCID: 0000-0002-5113-9569, Nikolaev A. A. ORCID: 0000-0001-7337-2495, Berezina N. A. ORCID: 0000-0001-9772-4387, Berezin N. S. ORCID: 0000-0002-0154-0987, Bolshakova T. V. ORCID: 0000-0002-0757-4862.

For citation: Cherkashin M. A., Nikolaev A. A., Berezina N. A., Berezin N. S., Bolshakova T. V. Experience in implementing a program for basic life support and available automated defibrillation in a cancer center. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3S):5065. doi:10.15829/1560-4071-2022-5065. EDN BITUCR

Ключевые моменты

- Важно внедрять системный подход к обучению медицинских работников в отношении мероприятий первой и неотложной помощи.
- Образовательные подходы European Resuscitation Council уже на уровне отдельной больницы позволяют это сделать.
- Размещение автоматических дефибрилляторов в общедоступных помещениях больниц и амбулаторных отделений, в сочетании с наличием подготовленных и обученных медицинских работников, позволяет выполнить первый анализ ритма и дефибрилляцию ещё до прибытия реанимационной бригады или бригады скорой помощи.

Key messages

- It is important to implement a systematic approach to educating healthcare professionals about first aid and emergency care.
- The educational approaches of the European Resuscitation Council at the level of a certain hospital allow this to be done.
- Placing automated defibrillators in the public areas of hospitals and outpatient departments, combined with trained healthcare professionals, allows the early rhythm analysis and defibrillation to be performed before the arrival of the resuscitation team or the ambulance team.

Внезапная остановка кровообращения (ВОК) на сегодняшний день является одной из самых распространенных причин смерти. Несмотря на достигнутые в последнее десятилетие значительные успехи в профилактике и лечении болезней сердца и сосудов, смертность от ВОК остается высокой [1]. Например, в США каждый год на догоспитальном этапе происходит почти 400 тыс. таких случаев, и лишь 12% этих пациентов выживает [2, 3]. Большинство внебольничных остановок сердца (~80%) происходит в домах и других жилых помещениях [4, 5]. Во множестве исследований было показано, что ранняя дефибрилляция и наличие обученного спасателя, способного распознать остановку сердца и начать реанимационные мероприятия до прибытия квалифицированной помощи, позволяют улучшить выживаемость как при внебольничных, так и при внутригоспитальных остановках кровообращения [6-9]. В одном из исследований по оценке эффективности дефибрилляции в общественных местах было установлено, что процент пациентов, выживших после ВОК, значительно выше в тех случаях, когда помощь на улице оказывалась свидетелями, обученными сердечно-легочной реанимации (СЛР) с использованием автоматического наружного дефибриллятора (АНД) (23%), по сравнению с ситуациями, когда проводились только компрессии грудной клетки (14%) [10]. Сравнимые данные были получены при анализе реальной прак-

тики установки АНД в школах и полицейских автомобилях [11-13]. Именно по этой причине во многих странах в общественных местах (аптеки, стадионы, пляжи, торговые центры, музеи, туристические достопримечательности и т.д.), публичном транспорте, автомобилях правоохранительных органов и спасательных служб устанавливаются АНД, а также организуется широкое обучение медицинских работников, пожарных, спасателей, полицейских, учителей, работников авиакомпаний и просто неравнодушных граждан. В Великобритании сертификационный курс BLS (Basic Life Support — базовая СЛР с использованием АНД) является обязательным условием для получения аттестата об окончании средней школы¹. В Дании на сегодняшний день наличие действующего сертификата BLS обязательно для всех водителей, в связи с чем по состоянию на 1 января 2020г из 4,8 млн населения в возрасте от 15 до 105 лет, 1 млн человек были обученными провайдерами базовой реанимации [14]. В порядке эксперимента в некоторых странах запущены пилотные проекты с доставкой АНД на место происшествия с помощью беспилотных летательных аппаратов [15, 16].

В нашей стране существующие на данный момент законодательные ограничения не позволяют массово размещать АНД в общественных местах, поскольку дефибрилляторы являются изделиями медицинского назначения, однако в рамках медицинского учрежде-

¹ Education and Training (Welfare of Children) Act 2021. 29 April 2021 <https://www.legislation.gov.uk/en/ukpga/2021/16/enacted> (доступ 26.04.2022).

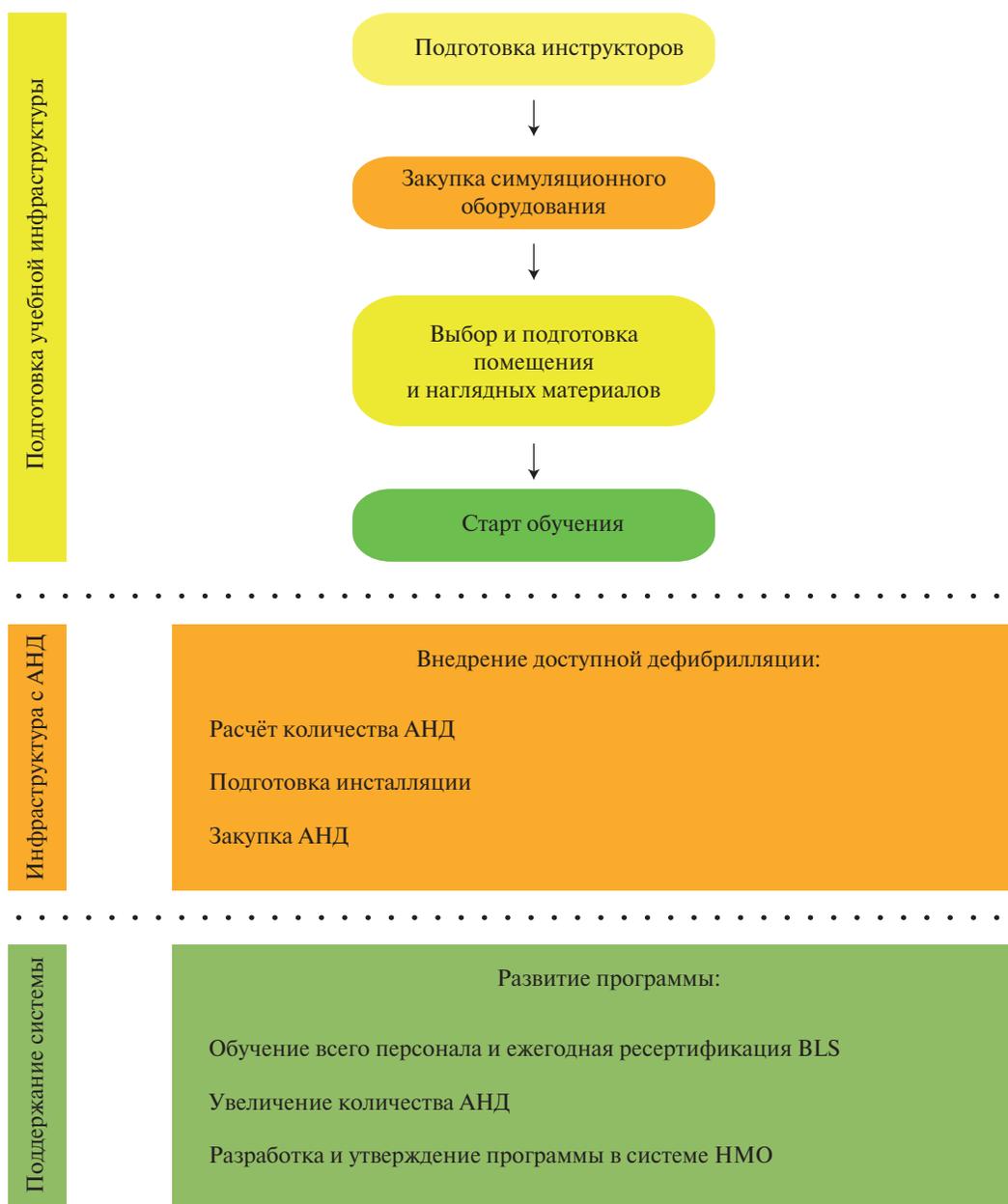


Рис. 1. Этапы внедрения программы доступной дефибрилляции.

Сокращения: АНД — автоматический наружный дефибриллятор, НМО — непрерывное медицинское образование, BLS — Basic Life Support.

ния это возможно. Если говорить об амбулаторных подразделениях, с учетом ежедневного количества посещений, многие из них фактически являются общественным местом и наличие дефибрилляторов и персонала, способного качественно оказать первую помощь, повышает уровень безопасности. По результатам крупных исследований в Дании и США экономически целесообразным признано размещение АНД в зонах, где можно ожидать одной остановки сердца за период от 2 до 5 лет, причем, например, в Копенгагене такая частота ВОК зафиксирована на вокзалах, в публичных парках и даже пешеходных

зонах [17, 18]. С высокой долей вероятности можно предположить, что медицинские организации также попадают в эту категорию. Именно поэтому с конца 80-х годов XXв, ещё до внедрения программ общественной доступности, АНД исходно устанавливались в госпиталях и амбулаторных центрах различных стран [19]. Данная практика по-прежнему является довольно распространенной в европейском регионе. Например, в Дании 93% больниц оснащены АНД, которые располагаются в общественных пространствах, неклинических подразделениях, обычных кожных отделениях и предназначены для использова-

ния персоналом до прибытия специализированных реанимационных бригад [19]. Такая стратегия обеспечивает лучшие показатели выживаемости даже при внутривенных остановках кровообращения, но лишь при условии нанесения первого разряда не позднее 3 мин с момента вызова помощи [20].

Для обеспечения работы всех звеньев цепи выживания, помимо оснащения, крайне важным моментом представляется стандартизация обучения медицинских работников по алгоритмам, принятым Европейским советом по реанимации (ЕСР) и Национальным советом по реанимации (НСР) [6, 7]. Первым шагом в системе обучения является протокол BLS [21]. В зарубежных странах курс базовой реанимации в обязательном порядке включен в учебную программу медицинских школ и университетов [22, 23]. Программы расширенной реанимации — ALS (Advanced Life Support) в Европе или ACLS (Advanced Cardiac Life Support) — в США, Великобритании и Канаде, являются обязательным компонентом подготовки в резидентуре для врачей всех специальностей [24].

Цель исследования: данная работа не является исследованием в классическом понимании, авторы попытались представить и обсудить собственный опыт реализации программы доступности АНД, внедрения системы обучения медицинских работников согласно стратегии Life Support различных уровней в условиях онкологического стационара, а также обозначить те ключевые моменты, которые нельзя упустить при подготовке, и трудности, которые могут возникнуть при внедрении.

Материал и методы

С 2018г в нашей медицинской организации (онкологический стационар на 100 коек с отделениями анестезиологии и реанимации, хирургической онкологии, общей онкологии и химиотерапии, лучевой терапии, детской онкологии; центр протонной лучевой терапии с палатным корпусом на 60 коек; два амбулаторно-поликлинических комплекса с дневными стационарами; >80 отдельно стоящих диагностических центров в регионах; центры ядерной медицины с дневным стационаром в Новосибирске, Томске и Барнауле) была разработана и реализуется программа доступности АНД. Спецификой нашей организации является большое количество отдельно стоящих центров лучевой диагностики, в которых, как правило, есть только врачи-рентгенологи, рентгенлаборанты и медицинские регистраторы. Фактически они представляют собой амбулаторные центры, в которых, при необходимости, первую и неотложную помощь приходится оказывать без какой-либо поддержки реанимационной команды и вызывать на себя городскую службу скорой помощи, поэтому в первой фазе обучения необходимо

было прицельно заниматься подготовкой именно данных категорий медицинских работников.

На этапе обсуждения концепции была разработана дорожная карта, претерпевшая за эти годы множество изменений, но на сегодняшний день она может быть представлена следующим образом (рис. 1).

По состоянию на 2018г в штате был лишь один инструктор НСР, который, однако, и стал основным организатором и мотиватором внедрения изменений. На сегодняшний день в Санкт-Петербурге в нашем учреждении работает 890 сотрудников (всего по стране >2000). Поскольку, согласно правилам ЕСР, учебная группа BLS состоит не более, чем из восьми обучающихся на одного инструктора, а инструкторами, как правило, являются врачи, занимающиеся в первую очередь основной лечебной работой, у нас возникла острая необходимость в масштабном развитии симуляционного центра. Закупка оборудования производилась последовательно, из расчета один комплект на инструктора. Стандартный набор для курса базовой реанимации включает в себя манекен для симуляции компрессий грудной клетки и искусственных вдохов (желательно с обратной связью), мешок Амбу, учебный дефибриллятор, жилет для отработки мануальных навыков выполнения приёма Геймлиха. В нашем учреждении используются манекены Laerdal Resusci Anne QСPR модификации 2018г, имеющие устройство SkillGuide для оценки глубины, частоты компрессий и эффективности искусственных вдохов, а также возможность оценки всех этих параметров с помощью мобильного приложения для смартфона, а также учебные дефибрилляторы Zoll AED plus и Philips Heartstart FRx.

Обучение проводится в строгом соответствии с учебными материалами и клиническими рекомендациями ЕСР и НСР сертифицированными инструкторами. Учебный процесс регламентирован European Resuscitation Council: занятие продолжается 8 часов и состоит из теоретических блоков и отработки практических навыков на симуляторах, как индивидуально, так и при оказании помощи двумя спасателями. С момента регистрации на курс, до прохождения занятия, обучающиеся через внутреннюю электронную платформу получают доступ к материалам — мануал курса, видеофильмы, лекционный материал и предварительное тестовое задание для самоподготовки. В случае успешной сдачи практического экзамена курсанту выдается сертификат международного образца, и в личном кабинете портала edu.rosminzdrav начисляются зачетные единицы в системе непрерывного медицинского образования (НМО). Для поддержания навыков и квалификации курс необходимо повторять ежегодно.

Параллельно с обучением была разработана концепция создания и развития инфраструктуры общественно доступных АНД. На начальном этапе основ-



Рис. 2. Структура обучающихся по профессии/уровню образования.

ным критерием в выборе адресов для установки АНД было присутствие в конкретном корпусе либо отделения анестезиологии и реанимации, либо анестезиологической группы, а также наличие амбулаторного консультативного приема. Помимо этого, использовалась методика расчета, основанная на данных НМИЦ им. А. Н. Бакулева о том, что частота внезапной коронарной смерти в Российской Федерации составляет от 150 до 450 тыс. случаев в год, т.е. примерно от 1 тыс. до 3 тыс. на 1 млн населения. Таким образом, например, при потоке пациентов через все подразделения онкологического стационара ~15 тыс. человек в год, есть вероятность встретиться ориентировочно с 15 ВОК, а следовательно установка АНД выглядит целесообразной. С 2021г автоматическими дефибрилляторами оснащаются все центры.

Крайне важным моментом, способным затруднить реализацию программы доступности дефибрилляторов, является выбор источника финансирования закупки. Согласно стандартам оснащения медицинских организаций из порядков оказания медицинской помощи по профилям онкология и детская онкология, наличие в коечных и консультативных отделениях АНД не предусмотрено. Следовательно, медицинская организация может их закупать либо из внебюджетных источников финансирования, либо с помощью грантов. С учетом данных особенностей, в нашем учреждении были реализованы оба механизма — первые АНД закупались за счет собственных внебюджетных средств больницы, в дальнейшем была получена грантовая поддержка.

Результаты

В 2019-2022гг по программе BLS было обучено 229 сотрудников (114 врачей, 85 человек среднего медицинского персонала и 30 немедицинских работников). За этот же период, после обучения первой



Рис. 3. Динамика количества обучающихся по годам (2022 — данные за первый квартал).

ступени, программу ALS прошло 15 врачей, программу Immediate Life Support 3 врача, 2 фельдшера и 2 медицинских сестры, International Trauma Life Support — 2 врача. Помимо этого, нестандартизованный курс первой помощи в рамках World Restart Heart Day (навыки СЛР с использованием АНД) без получения сертификата BLS прошло 36 врачей-рентгенологов, медицинских физиков и радиотерапевтов. Также программа была внедрена в амбулаторных онкологических центрах в городах Новосибирск, Барнаул, Томск (обучено 23 сотрудника). Средний возраст курсантов составил 36,5 лет (от 21 до 66), 75 мужчин и 154 женщины. Структура обучающихся представлена на рисунке 2.

Больше всего среди курсантов оказалось врачей-рентгенологов 38% (n=43), на втором месте врачи-анестезиологи-реаниматологи 14% (n=16), на третьем месте — заведующие отделениями 9% (n=10).

Как и планировалось, значительную долю заняли врачи отделений лучевой диагностики, поскольку в условиях отдельно стоящего кабинета именно рентгенолог при необходимости будет являться лидером команды и должен владеть всеми необходимыми навыками. Значительное количество анестезиологов объясняется тем, что в траектории профессионального развития врачей отделения интенсивной терапии в нашем учреждении обязательным является успешное прохождение курса Advanced Life Support, что невозможно без BLS в качестве первого этапа.

Среди среднего медицинского персонала рентгенлаборанты составили 38% (n=32), другие медицинские сестры и фельдшеры — 62% (n=53). Немедицинские работники были представлены медицинскими регистраторами 50% (n=15), инженерами 13% (n=4) и офисными работниками — бухгалтерия и т.д. 37% (n=11).

Так как на протяжении длительного времени обучением занимался только один инструктор, в период с 2018г по третий квартал 2021г курс прошло чуть >70 сотрудников. Еще одним ограничивающим факто-

ром стала пандемия новой коронавирусной инфекции, в условиях которой и регулирующие органы ограничивали проведение очных образовательных мероприятий, и ЕСП вносил изменения в алгоритм BLS, структуру и правила занятия. Кроме того, многие врачи (в т.ч. будущие инструкторы), рентгенолаборанты, медицинские сестры и регистраторы на протяжении длительного времени работали в перепрофилированных центрах, что исключало саму возможность их участия в учебном процессе.

С улучшением эпидемиологической обстановки, начиная с октября 2021г, 3 человека прошли инструкторский курс (BIC — Basic Instructor Course) и необходимые для получения статуса "полноценный инструктор" стажировки, было закуплено дополнительное симуляционное оборудование, создана электронная платформа для записи на курс с материалами для самоподготовки, что дало возможность резко интенсифицировать процесс (рис. 3). Ресурсом для отбора потенциальных инструкторов стала сама программа — в ходе прохождения курса наиболее активные участники оценивались и приглашались на стажировки. На сегодняшний день в штате организации 4 полноценных инструктора BLS, 1 инструктор-кандидат ALS, 1 инструктор-кандидат International Trauma Life Support, но процесс развития симуляционного центра продолжается, т.к. глобальная цель заключается в обучении всех без исключения сотрудников.

Для гармонизации программы обучения со стратегией развития НМО в 2022г нами была разработана дополнительная программа профессионального образования "Базовая сердечно-легочная реанимация взрослых" (код V0002000-2022), которая прошла экспертизу и утверждение на портале НМО. В настоящий момент медицинские работники оформляются на цикл и получают зачетные единицы после успешной сдачи экзамена, что служит для них дополнительной мотивацией к прохождению курса. Процесс разработки несложен и сводится к подготовке самой образовательной программы, созданию материалов для тестового экзамена, созданию электронной платформы для обучающихся, где размещаются учебные материалы (лекции, видеофильмы, примерное тестовое задание). Важным условием является то, что программа должна реализовываться с помощью не только очного симуляционного курса, но и с участием дистанционных образовательных технологий и электронного обучения. Так как базовая СЛР входит в блок общемедицинских знаний, программа предназначена (и входит в учебно-методические комплексы) для врачей и медицинских сестер всех специальностей.

Помимо обучения, вторым ключевым моментом является развитие технической инфраструктуры доступной АНД. За 4 года было установлено 12 АНД



Рис. 4. Стандартная настенная укладка с АНД.

в Санкт-Петербурге и по одному в Новосибирске, Томске и Барнауле. В Санкт-Петербурге размещение осуществлялось в местах наибольшего скопления людей и на пересечении основных "маршрутов" следования персонала и пациентов. Выглядит это следующим образом: 3 дефибриллятора размещены в онкологическом стационаре (холл первого этажа, холл второго этажа, регистратура корпуса лучевой терапии); 4 — в центре протонной лучевой терапии (холл палатного корпуса, регистратура корпуса лучевой терапии, холл дневного стационара химиотерапии, холл отделения позитронно-эмиссионной томографии), 3 — в амбулаторно-поликлинических отделениях, 1 — в центре компьютерной томографии, 1 — в центре магнитно-резонансной томографии. В клинических подразделениях используются АНД Zoll AED plus, в отдельно стоящих диагностических — Philips Heartstart FRx. В соответствии с рекомендациями European Resuscitation Council каждый дефибриллятор упакован в специальную сумку, в которой находятся запасные детские электроды, стерильные перчатки, бритвы, марлевые салфетки, дыхательная маска с клапаном. Укладка располагается в настенном шкафу с прозрачной дверцей и опознавательным знаком. Над каждым шкафом с АНД также были смонтированы таблички с указанием телефонного номера экстренного вызова реанимационной бригады и QR-кодом, позволяющим осуществить автоматический вызов с мобильного телефона путем простого сканирования встроенной камерой смартфона (рис. 4).

За 2018-2022гг первая помощь при ВОК с использованием АНД до прибытия реанимационной бригады самостоятельно оказывалась медицинскими работниками лечебных и диагностических отделений

трижды. В двух случаях проводилась эффективная СЛР, ритм оказался потенциально дефибрилируемым и нанесение разряда восстановило электрическую активность сердца, в одном случае произошло спонтанное восстановление ритма. Помимо этого, в одном случае для устранения обструкции дыхательных путей был применен прием Геймлиха, в десятках случаев, после оценки уровня сознания и наличия дыхания, пациенты переводились в боковое восстановительное положение. Внедренная инфраструктура также позволила повысить мобильность дежурных реаниматологов, поскольку в настоящее время для первичного реагирования нет необходимости нести с собой на место вызова дефибрилятор.

Из-за небольшого количества случаев применения АНД полноценно оценить фармакоэкономическую эффективность внедрения программы пока довольно трудно, вместе с тем уровень затрат оценить возможно, как и рассчитать расходы на одну эффективную СЛР.

1. Расходы на обучение.

Подготовка одного инструктора на базе сертифицированных центров в Москве, Санкт-Петербурге или Томске стоит ~15 тыс. рублей. На каждого инструктора необходимо иметь комплект обучающих симуляторов и устройств. Стоимость оборудования для BLS зависит от производителя, средние затраты на комплект (манекен, учебный дефибрилятор с расходными материалами, устройство для тренировки приема Геймлиха) составляют ~100 тыс. рублей. Помимо этого, существуют организационные и административные расходы (питание курсантов, поскольку правилами ЕСР обговорена его необходимость, оформление сертификата, аренда помещения, канцелярские товары, перчатки, маски и т.д.), составляющие в среднем ~2 тыс. рублей на курсанта. Таким образом, конечная стоимость курса, с учетом амортизации оборудования и оплаты рабочего времени инструктора, колеблется от 5 до 7,5 тыс. рублей на курсанта. С одной стороны, в масштабах медицинской организации, имеющей цель обучить всех сотрудников, расходы на сотни человек могут показаться большими. Однако важно учитывать, что данный курс является повышением квалификации и, в случае утверждения программы в системе НМО, затраты на само обучение медицинских работников допустимы из средств обязательного медицинского страхования.

2. Расходы на инфраструктуру доступной дефибрилляции.

Стоимость одного АНД Philips в ценах 2021г составляет ~90 тыс. рублей. Добавление дополнительного оборудования (шкаф, укладка, педиатрические электроды и т.д.) поднимает капитальные расходы до 150 тыс. рублей. Поскольку АНД в настоящее время присутствует в стандартах оснащения только стоматологических кабинетов и автомобилей скорой

помощи, для инфраструктурных затрат приходится изыскивать внебюджетные источники финансирования, и это является, на наш взгляд, наибольшей организационной сложностью. Таким образом, суммарные расходы на внедрение программы за 4 года составили ~3,5 млн рублей. В нашем случае затраты на одну эффективную СЛР с использованием АНД при пересчете достигли ~1 млн рублей, что, в свою очередь, значительно ниже, чем в зарубежных исследованиях по фармакоэкономике (расчетная QALY в которых колеблется от 30 до 50 тыс. американских долларов на один дефибрилятор) [17].

Обсуждение

Поскольку в российском здравоохранении с 2015г поэтапно внедряется система НМО, базовая СЛР вошла в программы первичной аккредитации для всех специальностей [25]. Вместе с тем первичную аккредитацию медицинский работник проходит только один раз, при получении специальности, соответственно, навыки и знания, не используемые в рутинной практике, могут теряться. Именно поэтому одним из требований ЕСР является повторное прохождение курса BLS каждый год [21]. Данная рекомендация имеет под собой серьезное обоснование и подтверждается на протяжении многих лет результатами различных исследований. Еще в 2007г было проведено исследование у группы студентов университета Бирмингема, в котором оценивалась эффективность компрессий грудной клетки на манекене с обратной связью непосредственное в ходе обучения и 6 нед. спустя [19]. Результаты оказались 58% и 43%, соответственно. В 2021г группа испанских авторов опубликовала результаты исследования по оценке выживаемости знаний BLS у студентов медицинских колледжей университетов Альмерии и Мурсии [26]. В анализ было включено 479 обучающихся, которым спустя 6 мес. после прохождения курса было предложено пройти оценку теоретических знаний и практических навыков. Эффективность компрессий оказалась достаточной лишь у 60% студентов (глубина 67%, частота 62,2%), что позволило сделать авторам вывод о том, что обучение должно быть регулярным. У уже работающих специалистов здравоохранения ситуация может оказаться еще критичнее. Как показало мультицентровое исследование пакистанских авторов, выживаемость навыков у медицинских работников в среднем составила 41,7%, и лишь 1 из 140 опрошенных при проверке показал полное знание алгоритма BLS [27]. Вместе с тем исследование, проведенное в университете Пенсильвании, показало, что уровень мануальных навыков спустя 6-11 мес. после прохождения курса падает до 74%, а в период от 12 до 17 мес. — до 71%, что выглядит довольно оптимистично [28]. В целом же подавляющее количество исследователей признает, что учебный процесс

должен быть постоянным и повторяющимся. На наш взгляд, именно регулярное ежегодное симуляционное обучение позволяет формировать у медицинских работников правильный алгоритм действий при ВОК. Несомненно, непрерывное обучение и регулярная повторная сертификация требуют привлечения значительных ресурсов, однако только так возможно сформировать и поддерживать на должном уровне навыки СЛР с использованием АНД.

Интересным вопросом является целесообразность внедрения автоматической дефибрилляции в медицинском учреждении. На первый взгляд, особенно в тех корпусах, где есть отделения или группы анестезиологии-реанимации, данная мера кажется избыточной. Однако стандартная, в т.ч. мировая, практика показывает, что при обнаружении пациента с ВОК какое-то время тратится на вызов палатного или дежурного врача, затем какое-то время тратится на вызов реаниматолога, в итоге теряются драгоценные минуты на доставку ручного дефибриллятора и прибытие специалиста, способного оценить состояние пациента и адекватно провести реанимационные мероприятия [20, 29]. Помимо этого, важным ограничением применения бифазного дефибриллятора-монитора (даже при его наличии в быстром доступе) в ручном режиме является то, что оценка ритма и принятие решения на ручную дефибрилляцию требуют хороших навыков быстрого чтения электрокардиограммы с экрана монитора, что далеко не всегда применимо к врачам и медицинским сестрам тех специальностей, которые не предполагают ежедневную работу с электрокардиограммой. Одним из решений в западных госпиталях стало формирование так называемых Code team — штатных реанимационных команд из врачей и медицинских сестер, не являющихся сотрудниками отделений интенсивной терапии, но прошедших сертификацию по расширенным реанимационным мероприятиям [30]. Вместе с тем наличие таких команд требует значительных ресурсов как на обучение, так и на формирование инфраструктуры (реанимационные тележки с дефибрилляторами и укладкой препаратов и медицинских изделий), что не всегда может быть реализовано во всех отделениях. Таким образом, эксперты ЕСР рекомендуют применять АНД в полуавтоматическом режиме в тех отделениях больницы, где есть риск задержки дефибрилляции на несколько минут (больше 2-3 мин), а первые среагировавшие на ВОК, не имеют опыта ручной дефибрилляции [21, 31, 32]. В целом внутрибольничные остановки кровообращения характеризуются низкой выживаемостью, которая колеблется в пределах 10-20% [20]. Если внутри отделений интенсивной терапии данная ситуация объясняется структурой электрических ритмов остановки (преобладание потенциально недефибрилируемых — электромеханической диссоциации и аси-

столии), то в обычных отделениях и общественных местах госпиталей ведущей причиной является отсроченная дефибрилляция [20]. Именно поэтому до настоящего времени практика массового обучения персонала медицинских учреждений и установка автоматических дефибрилляторов большинством исследователей признается адекватной [20, 29].

В отношении отдельно стоящих подразделений вопрос стоит ещё более остро, поскольку квалифицированная помощь в таком случае предполагает вызов и прибытие бригады скорой медицинской помощи. Даже при жестких временных нормативах доезда бригады в мегаполисах (~20 мин) и раннем начале компрессий грудной клетки, временной промежуток до нанесения первого разряда может составить десятки минут, что негативным образом сказывается на дальнейшем прогнозе выживаемости пациента. Немаловажным моментом являются также психологические барьеры, особенно у среднего медицинского персонала. Так, по результатам опубликованного в 2018г мультицентрового исследования, проводившегося в трех канадских университетских клиниках, оказалось, что 87,5% медицинских сестер хотя бы раз в жизни выполняли СЛР, но лишь 29% из них при это воспользовались дефибриллятором [29]. Именно поэтому в нашей практике на первом этапе мы сконцентрировались на обучении именно медицинских сестер и рентгенлаборантов. Несомненно, глобальная цель — обучить всех сотрудников — пока не достигнута, однако за 4 года внедрения нам стало очевидно, что она достижима.

Заключение

Внедрение и развитие программы доступности АНД, в сочетании с обучением персонала по программам Life Support, в условиях медицинской организации является полезным и необходимым процессом. Наличие во всех подразделениях сотрудников, обученных стандартизированно проводить мероприятия первой и неотложной помощи и имеющих для этого материально-техническую базу, формирует определенную культуру безопасности.

Врачи и медицинские сестры, успешно прошедшие курс базовой реанимации, являются кадровым резервом для обучения расширенным реанимационным мероприятиям, формирования штатных реанимационных команд и расширения инструкторско-преподавательского состава симуляционного центра.

Благодарности. Авторы хотели бы выразить благодарность З.А. Зариповой за методическую поддержку в подготовке инструкторов, А.О. Маричеву за вклад в организацию системы обучения.

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

Литература/References

- Patil KD, Halperin HR, Becker LB. Cardiac arrest: resuscitation and reperfusion. *Circ Res*. 2015;116(12):2041-9. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.304495.
- Wong MK, Morrison LJ, Qiu F, et al. Trends in short- and long-term survival among out-of-hospital cardiac arrest patients alive at hospital arrival. *Circulation*. 2014;130(21):1883-90.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). State-specific mortality from sudden cardiac death—United States, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002;51(6):123-6.
- Weisfeldt ML, Everson-Stewart S, Sitlani C, et al. Ventricular tachyarrhythmias after cardiac arrest in public versus at home. *N Engl J Med*. 2011;364:313-21.
- Wang YM, Lin LT, Jiang JH, et al. Public knowledge and attitudes toward automated external defibrillators use among first aid eLearning course participants: a survey. *J Cardiothorac Surg*. 2022;17:119. doi:10.1186/s13019-022-01863-1.
- Clinical guidelines for resuscitation of European Resuscitation Council (2015). Ed. Moroz V.V. 3-rd edition. M.:NIIOR, NSR, 2016. p 192. (In Russ). Рекомендации по проведению реанимационных мероприятий Европейского совета по реанимации (пересмотр 2015 г.). Под ред. Чл.-корр. РАН Мороза В.В. 3-е издание, переработанное и дополненное. М.: НИИОР, НСР, 2016. 192 с.
- Semeraro F, Greif R, Böttiger BW, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Systems saving lives. *Resuscitation*. 2021;161:80-97. doi:10.1016/j.resuscitation.2021.02.008.
- Birkun AA. Dispatcher-assisted cardiopulmonary resuscitation — an efficient way for improving survival after out-of-hospital cardiac arrest. *Emergency Medical Care*. 2018;19(4):10-6. (In Russ.) Биркун А.А. Сердечно-легочная реанимация под руководством диспетчера — действенный способ повышения выживаемости при внегоспитальной остановке кровообращения. Скорая медицинская помощь. 2018;19(4):10-6. doi:10.24884/2072-6716-2018-19-4-10-16.
- Dobbie F, MacKintosh AM, Clegg G, et al. Attitudes towards bystander cardiopulmonary resuscitation: results from a cross-sectional general population survey. *PLoS ONE*. 2018;13(3):e0193391.
- Hallstrom AP, Ornato JP, Weisfeldt M, et al. Public-access defibrillation and survival after out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2004;351:637-46.
- Drezner JA, Toresdahl BG, Rao AL, et al. Outcomes from sudden cardiac arrest in US high schools: a 2-year prospective study from the National Registry for AED Use in Sports. *British journal of sports medicine*. 2013;47:1179-83.
- Husain S, Eisenberg M. Police AED programs: a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2013;84:1184-91.
- Stein P, Spahn GH, Müller S, et al. Impact of city police layperson education and equipment with automatic external defibrillators on patient outcome after out of hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2017;118:27-34.
- Jensen TW, Folke F, Andersen MP, et al. Socio-demographic characteristics of basic life support course participants in Denmark. *Resuscitation*. 2022;170:167-77. doi:10.1016/j.resuscitation.2021.11.006.
- Zègre-Hemsey JK, Grewe ME, Johnson AM, et al. Delivery of Automated External Defibrillators via Drones in Simulated Cardiac Arrest: Users' Experiences and the Human-Drone Interaction. *Resuscitation*. 2020;157:83-8. doi:10.1016/j.resuscitation.2020.10.006.
- Schierbeck S, Hollenberg J, Nord A, et al. Automated external defibrillators delivered by drones to patients with suspected out-of-hospital cardiac arrest. *Eur Heart J*. 2022;43(15):1478-87. doi:10.1093/eurheartj/ehab498.
- Nichol G, Huszti E, Birnbaum A, et al. Cost-effectiveness of Lay Responder Defibrillation for Out of hospital Cardiac Arrest. *Annals of Emergency Medicine*. 2009;54:226-35e1-2.
- Folke F, Lippert FK, Nielsen SL, et al. Location of cardiac arrest in a city center: strategic placement of automated external defibrillators in public locations. *Circulation*. 2009;120:510-7.
- Stærk M, Lauridsen KG, Krogh K, Løfgren B. Distribution and use of automated external defibrillators and their effect on return of spontaneous circulation in Danish hospitals. *Resusc Plus*. 2022;9:100211. doi:10.1016/j.resplu.2022.100211.
- Wutzler A, Kloppe C, Bilgard AK, et al. Use of automated external defibrillators for in-hospital cardiac arrest. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2019;114:154-8. doi:10.1007/s00063-017-0377-71.
- Olasveengen TM, Semeraro F, Ristagno G, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Basic Life Support. *Resuscitation*. 2021;161:98-114. doi:10.1016/j.resuscitation.2021.02.009.
- Bjørshol CA, Lindner TW, Sørreide E, et al. Hospital employees improve basic life support skills and confidence with a personal resuscitation manikin and a 24-min video instruction. *Resuscitation*. 2009;80(8):898-902. doi:10.1016/j.resuscitation.2009.06.009.
- Almesned A, Almeman A, Alakhtar AM, et al. Basic life support knowledge of healthcare students and professionals in the Qassim University. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2014;8(2):141-50. doi:10.12816/0006080.
- Langdorf MI, Strom SL, Yang L, et al. High-fidelity simulation enhances ACLS training. *Teach Learn Med*. 2014;26(3):266-73. doi:10.1080/10401334.2014.910466.
- Avramenko EA, Kameneva EG, Vakhitov MSH, et al. Primary accreditation of specialists: second stage, station "cardiopulmonary resuscitation". *Health — the base of human potential; problems and ways to solve them*. 2018;13(1):208-14. (In Russ.) Авраменко Е.А., Каменева Е.Г., Вахитов М.Ш. и др. Первичная аккредитация специалистов: второй этап, станция "сердечно-легочная реанимация". *Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. 2018;13(1):208-14.
- Requena-Mullor MDM, Alarcón-Rodríguez R, Ventura-Miranda MI, García-González J. Effects of a Clinical Simulation Course about Basic Life Support on Undergraduate Nursing Students' Learning. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4):1409. doi:10.3390/ijerph18041409.
- Irfan B, Zahid I, Khan MS, et al. Current state of knowledge of basic life support in health professionals of the largest city in Pakistan: a cross-sectional study. *BMC Health Serv Res*. 2019;19(1):865. doi:10.1186/s12913-019-4676-y.
- Riegel B, Nafziger SD, McBurnie MA, et al. How well are cardiopulmonary resuscitation and automated external defibrillator skills retained over time? Results from the Public Access Defibrillation (PAD) trial. *Acad Emerg Med*. 2006;13(3):254-63. doi:10.1197/j.aem.2005.10.010.
- Andrews J, Vaillancourt C, Jensen J, et al. Factors influencing the intentions of nurses and respiratory therapists to use automated external defibrillators during in-hospital cardiac arrest: a qualitative interview study. *CJEM*. 2018;20(1):68-79. doi:10.1017/cem.2016.403.
- Hejjaji V, Chakrabarti AK, Nallamothu BK, et al. Association Between Hospital Resuscitation Team Leader Credentials and Survival Outcomes for In-hospital Cardiac Arrest. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2021;5(6):1021-8. doi:10.1016/j.mayocpiqo.2021.06.002.
- Vostrikov VA, Kuzovlev AN. Public-access defibrillation in sudden cardiac arrest (Short review). *General reanimatology*. 2018;14(1):58-67. (In Russ.) Востриков В.А., Кузовлев А.Н. Общедоступная дефибрилляция при внезапной остановке сердца (краткий обзор). *Общая реаниматология*. 2018;14(1):58-67. doi:10.15360/1813-9779-2018-1-58-67.
- Kuzovlev AN, Abdusalamov SN, Linchak RM. In-hospital resuscitation — problem of quality. *Medical alphabet*. 2017;2(17):35-9. (In Russ.) Кузовлев А.Н., Абдусаламов С.Н., Линчак Р.М. Реанимационные мероприятия в стационаре — проблема качества. *Медицинский алфавит*. 2017;2(17):35-9.



Высокий кальциевый индекс у пациента 83 лет с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и отсутствием гемодинамически значимого поражения коронарных артерий

Кузнецова К. В.^{1,2}, Сухина Е. М.^{2,3}, Беньян А. С.^{1,4}, Дупляков Д. В.^{1,2}

В настоящее время мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) коронарных артерий занимает ведущие позиции в диагностике ишемической болезни сердца у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST низкого или умеренного риска. Высокие значения индекса коронарного кальция (КИ), полученные при МСКТ, свидетельствуют о большой вероятности ишемической болезни сердца и гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий. В представленном клиническом случае у пациента 83 лет с нестабильной стенокардией по данным МСКТ КИ составил 1394, и были выявлены гемодинамически значимые стенозы. Однако по данным селективной коронарографии гемодинамически значимых поражений коронарных артерий не обнаружено. Наличие высокого КИ предполагает плохое качество изображения при МСКТ коронарографии. Повышенный КИ выявляется у большинства людей старше 70 лет. Очевидно, что у данного пациента высокий КИ преимущественно определяется возрастом. Большинство исследований по КИ не включали пациентов старше 80 лет. При принятии решения о проведении МСКТ коронарографии необходимо учитывать индивидуальные характеристики конкретного пациента, которые могут повлиять на интерпретацию результатов.

Ключевые слова: мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий, кальциевый индекс, острый коронарный синдром.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; ²ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова, Самара; ³ЧУЗ КБ РЖД-Медицина г. Самара, Самара; ⁴Министерство здравоохранения Самарской области, Самара, Россия.

Кузнецова К. В.* — врач-кардиолог, старший лаборант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО, ORCID: 0000-0002-0211-2108, Сухина Е. М. — врач-рентгенолог высшей категории, к.м.н., зав. рентгенологическим отделением, зав. отделением лучевой диагностики, ORCID: 0000-0001-6398-9598, Беньян А. С. — д.м.н., доцент, профессор кафедры хирургии ИПО, Министр здравоохранения Самарской области, ORCID: 0000-0003-4371-7426, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор, заместитель главного врача по медицинской части, директор НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-6453-2976.

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

АД — артериальное давление, КАГ — коронароангиография, КИ — кальциевый индекс, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОКС — острый коронарный синдром, ХС — холестерин, ЭКГ — электрокардиограмма.

Рукопись получена 28.02.2022
Рецензия получена 11.05.2022
Принята к публикации 15.08.2022



Для цитирования: Кузнецова К. В., Сухина Е. М., Беньян А. С., Дупляков Д. В. Высокий кальциевый индекс у пациента 83 лет с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и отсутствием гемодинамически значимого поражения коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3S):4917. doi:10.15829/1560-4071-2022-4917. EDN BOWMKI

High calcium score in an 83-year-old patient with non-ST elevation acute coronary syndrome and nonobstructive coronary artery disease: a case report

Kuznetsova K. V.^{1,2}, Sukhinina E. M.^{2,3}, Benyan A. S.^{1,4}, Duplyakov D. V.^{1,2}

Currently, multi-slice computed tomography (MSCT) coronary angiography is a leader in the diagnosis of coronary artery disease in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome of low or moderate risk. High coronary calcium score (CCS) obtained by MSCT indicate a high probability of obstructive coronary artery disease. In the presented case of an 83-year-old patient with unstable angina, the CCS was 1394, and hemodynamically significant stenoses were detected. However, according to selective coronary angiography, no hemodynamically significant coronary lesions were found. High CCS suggests poor image quality in MSCT coronary angiography. High CCS is detected in most people over 70 years of age. Obviously, in this patient, a high CCS is mainly determined by age. Most studies on CCS did not include patients over 80 years of age. When deciding whether to perform MSCT coronary angiography, it is necessary to take into account the individual characteristics of a particular patient, which may affect the interpretation of results.

Keywords: multislice computed tomography coronary angiography, calcium score, acute coronary syndrome.

Relationships and Activities: none.

¹Samara State Medical University, Samara; ²V. P. Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara; ³RZD-Medicine of Samara, Samara; ⁴Ministry of Health of the Samara Region, Samara, Russia.

Kuznetsova K. V.* ORCID: 0000-0002-0211-2108, Sukhinina E. M. ORCID: 0000-0001-6398-9598, Benyan A. S. ORCID: 0000-0003-4371-7426, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976.

*Corresponding author:
karizhirnova@yandex.ru

Received: 28.02.2022 **Revision Received:** 11.05.2022 **Accepted:** 15.08.2022

For citation: Kuznetsova K. V., Sukhinina E. M., Benyan A. S., Duplyakov D. V. High calcium score in an 83-year-old patient with non-ST elevation acute coronary syndrome and nonobstructive coronary artery disease: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3S):4917. doi:10.15829/1560-4071-2022-4917. EDN BOWMKI

Ключевые моменты

- Считается, что высокие значения кальциевого индекса свидетельствуют о высокой вероятности ишемической болезни сердца и наличии гемодинамически значимых стенозов.
- Несмотря на высокое значение кальциевого индекса у пациента 83 лет с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, селективная коронарография не выявила поражения.
- При принятии решения о проведении мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий необходимо учитывать характеристики конкретного пациента, которые могут повлиять на интерпретацию результатов.

Key messages

- It is believed that high calcium score values indicate a high probability of obstructive coronary artery disease.
- Despite the high calcium score in an 83-year-old patient with non-ST elevation acute coronary syndrome, selective coronary angiography did not reveal a lesion.
- When making a decision to perform a multi-slice computed tomography coronary angiography, the characteristics of an individual patient should be analyzed, which may affect the interpretation of results.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению острого коронарного синдрома (ОКС) без подъема сегмента ST 2020г мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) сосудов сердца рассматривается в качестве альтернативы инвазивной коронарографии для исключения ОКС низкого или промежуточного риска с сердечными тропонинами и/или электрокардиограммой (ЭКГ) в норме или без изменений с классом рекомендаций I и уровнем доказательности A. Подчеркивается, что МСКТ сосудов сердца имеет высокую отрицательную прогностическую ценность [1]. Данное положение основывается на результатах нескольких рандомизированных клинических исследований (SCOT-HEART, BEACON, PROMISE), в которых сравнивали МСКТ сосудов сердца со "стандартной помощью" у пациентов промежуточного и низкого риска, поступающих с острой болью в груди в отделения неотложной помощи без признаков ишемии на ЭКГ и нормальными сердечными тропонинами [2-4]. Однако в большинстве приведенных выше исследований определяли уровень умеренно-чувствительного, а не высокочувствительного тропонина, что могло оказать определенное влияние на результат. Кроме этого, в данные исследования не включали пациентов, перенесших ранее стентирование или операцию коронарного шунтирования. В метаанализе были продемонстрированы сопоставимые результаты выполнения МСКТ сосудов сердца и инвазивной коронароангиографии (КАГ) (отсутствие разницы в частоте развития инфаркта миокарда, количестве обращений в отделения неотложной помощи после выписки или повторных госпитализациях) [5]. Следует помнить, что МСКТ сосудов сердца имеет ограничения в проведении у пациентов с тахикардией, нерегулярным ритмом, а также в случае выраженной кальцификации коронарных артерий. Степень кальциноза коронарных артерий количественно определяется с помощью

индекса коронарного кальция (КИ) по A. S. Agatston. Показатель рассчитывается с помощью умножения площади кальцинированного поражения коронарной артерии на условный фактор плотности. Фактор плотности вычисляется по максимальной плотности зоны кальциноза и выражается в единицах Хаунсфилда — HU. Принимается за 1 единицу для кальцинозов плотностью 130-199 HU, 2 ед. для кальцинозов плотностью 200-299 HU, 3 ед. для кальцинозов плотностью 300-399 HU, и более [6]. Высокий КИ (>400 HU) ассоциируется с наличием артефактов при МСКТ коронарографии, что сопряжено с недостоверной интерпретацией состояния коронарного русла [6].

Вместе с тем оценка КИ в разных возрастных группах может иметь разные последствия [7, 8]. Поэтому принятие решения о проведении инвазивной КАГ у пациентов с ОКС должно основываться не только на риске самого ОКС, но и возрасте пациента.

Клинический случай

17 ноября 2021г в приемное отделение был доставлен мужчина 83 лет, с жалобами на давящие боли за грудиной в течение двух часов, без иррадиации, с чувством нехватки воздуха, выраженной общей слабостью и повышением артериального давления (АД) до 180/90 мм рт.ст. На протяжении многих лет отмечал повышение АД, эпизодически принимал клонидин и телмисартан. Ангинальные боли отмечает в течение трех последних лет, чаще на фоне повышения АД.

При поступлении на ЭКГ регистрировался синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 79 уд./мин, неполной блокадой передней ветви левой ножки пучка Гиса (рис. 1). Высокочувствительный тропонин составил 0,00 (норма 0,00-0,02) нг/мл. Нарушений локальной сократимости левого желудочка в ходе эхокардиографии не выявлено, фракция выброса составила 70%, наличие атеросклероза аорты. По шкале GRACE 113 баллов (риск умеренный). Рентгенография органов грудной клетки — без очаговых и инфильтратив-



Рис. 1. ЭКГ пациента.

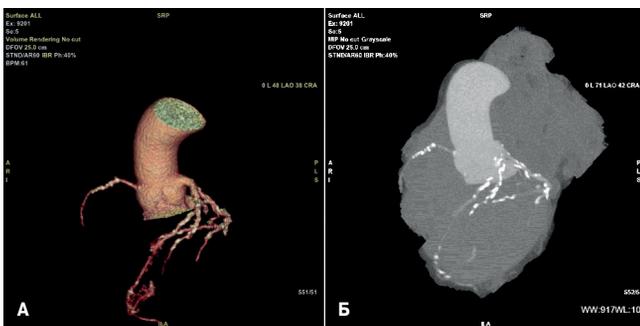


Рис. 2. МСКТ коронарных артерий. А: объемная реконструкция коронарных артерий; Б: объемная реконструкция в программе MIP (проекция максимальной интенсивности).

ных теней. Общий анализ крови без особенностей. В биохимическом анализе крови: холестерин (ХС) общий — 5,21 ммоль/л, триглицериды 0,91 ммоль/л, ХС липопротеидов высокой плотности — 1,34 ммоль/л, ХС липопротеидов низкой плотности — 3,61 ммоль/л, коэффициент атерогенности — 3, калий 4,0 ммоль/л, креатинин 78,6 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации 64 мл/мин/1,73 м², глюкоза 5,74 ммоль/л.

В связи с отсутствием классической клинической картины, а также проявлений, характерных для ОКС высокого риска, было принято решение выполнить МСКТ коронарных артерий. КИ составил 1394 (V группа по Агатстону — выраженная кальцинация коронарных артерий). Несмотря на чрезвычайно высокий КИ, было принято решение о выполнении полного протокола МСКТ: поражение проксимального сегмента правой коронарной артерии составило 60-70%, ствола левой коронарной артерии — до 30%, проксимального сегмента передней межжелудочковой артерии до 40-50%, проксимального сегмента огибающей артерии до 65% (рис. 2). Учитывая полученные данные, пациент был направлен на селективную КАГ: левый тип кровоснабжения, неровность контуров ствола левой коронарной артерии, огибающей артерии, стеноз передней межжелудочковой ветви до 25% в проксимальном сегмен-

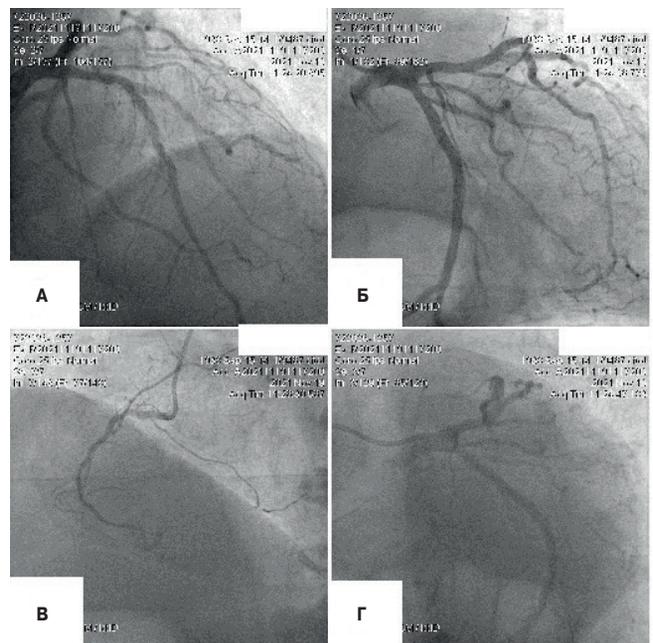


Рис. 3. Селективная КАГ: А: передняя межжелудочковая артерия; Б: огибающая артерия; В: правая коронарная артерия; Г: ствол левой коронарной артерии — все без гемодинамически значимых поражений.

те, правая коронарная артерия развита слабо (рис. 3). Последующий анализ электролитного состава крови не выявил каких-либо отклонений: кальций 2,41 ммоль/л (2,2-2,65 ммоль/л), магний 0,73 ммоль/л (0,7-1,05 ммоль/л), натрий 139 ммоль/л (136-146 ммоль/л), калий 4,0 ммоль/л (3,5-5,1 ммоль/л), хлор 104 ммоль/л (98-106 ммоль/л). Таким образом, несмотря на высокие значения КИ и описанные гемодинамически значимые стенозы при МСКТ коронарных артерий, селективная КАГ не выявила признаков значимого поражения, а результат МСКТ оказался ложноположительным. Пациент выписан домой в удовлетворительном состоянии с диагнозом: "Гипертоническая болезнь II стадия, высокий риск. Гипертонический криз от 17.11.2021г. Коронарография 19.11.2021г. Кардиалгия. Н I NYHA II

ФК. Атеросклероз аорты". В отделении проводилось лечение следующими препаратами: ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, бисопролол, моксонидин, лозартан, гидрохлортиазид, аторвастатин, амлодипин, глицин, омега-3, этилметилгидроксипиридина сукцинат, изосорбида динитрат, натрия хлорид, эноксапарин. При выписке рекомендовано продолжить прием лозартана 100 мг утром, гидрохлортиазида 12,5 мг утром, моксонидина 0,4 мг днем, амлодипина 10 мг вечером.

Обсуждение

Известно, что усвоение кальция снижается с возрастом человека, причем чаще всего при дефиците витамина D [9]. Дефицит кальция в организме часто связан с малой растворимостью большинства его солей, что, в свою очередь, приводит к кальцификации стенок артерий, образованию камней в желчном пузыре и т.д. Считается, что кальцификация артериальной стенки при отсутствии тяжелых гормональных нарушений и терминальной почечной недостаточности является объективным маркером старения. На основании этого мы можем предположить, что отложение солей кальция в коронарных артериях приводит к снижению способности к вазодилатации, дисбалансу функционирования венечных артерий и, как следствие, развитию клиники стенокардии.

Высокий КИ традиционно является предиктором высокого риска развития сердечно-сосудистых событий [10]. Вместе с тем средний возраст пациентов, которые включались в подобные "скрининговые" исследования, не превышал 75 лет. В то же время хорошо известно, что значение КИ увеличивается с возрастом пациентов [11].

Предлагая возможность проведения МСКТ коронарных артерий пациентам с ОКС низкого и про-

межуточного риска, мы должны понимать, что среди них окажется большое количество пациентов в возрасте старше 70-75 лет. В то же время у большинства подобных пациентов значение КИ будет превышать 400 ед., что считается препятствием для получения диагностической информации о состоянии венечного русла при проведении МСКТ-ангиографии [12, 13], к тому же, учитывая высокую вероятность значимого стеноза коронарных артерий, проведение МСКТ-ангиографии нецелесообразно, т.к. возникает необходимость в селективной КАГ. Таким образом, по нашему мнению, при принятии решения о проведении МСКТ коронарографии у пациентов с ОКС низкого и промежуточного риска по меньшей мере должны учитываться возраст пациента и связанные с ним риски ложноположительного результата, а также риски двойной нагрузки пожилого пациента рентгенконтрастным препаратом. Необходимо проведение специально спланированных исследований у пациентов с ОКС в старших возрастных группах для изучения целесообразности проведения у них МСКТ коронарографии, как метода первой линии диагностики.

Заключение

Представленный клинический случай пациента старческого возраста с ОКС без подъема сегмента ST — промежуточного риска демонстрирует необходимость персонализированного подхода для принятия решения о проведении МСКТ коронарографии, учитывая ограничения метода и сложности интерпретации при высоких значениях КИ, ассоциированных с возрастом.

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

Литература/References

- Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42:1289-367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575.
- SCOT-HEART investigators. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. *The Lancet*. 2015;385(9985):2383-91. doi:10.1016/S0140-6736(15)60291-4.
- Douglas PS, Hoffmann U, Lee KL, et al. PROspective Multicenter Imaging Study for Evaluation of chest pain: rationale and design of the PROMISE trial. *Am Heart J*. 2014;167:796-803. doi:10.1016/j.ahj.2014.03.003.
- Lubbers MM, Dedic A, Kurata A, et al. Round-the-clock performance of coronary CT angiography for suspected acute coronary syndrome: results from the BEACON trial. *Eur Radiol*. 2018;28:2169-75. doi:10.1007/s00330-017-5082-7.
- Siontis GC, Mavridis D, Greenwood JP, et al. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. *BMJ*. 2018;360. doi:10.1136/bmj.k504.
- Agatson AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1990;15:827-32. doi:10.1016/0735-1097(90)90282-t.
- Erbel R, Mohlenkamp S, Moebus S, et al. Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis. Heinz Nixdorf recall study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1397-406. doi:10.1016/j.jacc.2010.06.030.
- Nikolaev AE, Shapiev AN, Ramazanova DM, et al. New approaches for assessing coronary changes in multi-layer spiral computed tomography. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(12):124-30. (In Russ.) Николаев А.Е., Шапиев А.Н., Блохин И.А. и др. Новые подходы к оценке изменений коронарных артерий при мультиспиральной компьютерной томографии. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(12):124-30. doi:10.15829/1560-4071-2019-12-124-130.
- Holick MF, Krane SM, Pott JT. Calcium, phosphorus and bone metabolism: calcium-regulating hormones. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th Edition. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. (ed): McGraw-Hill, New York, NY; 1998. 2214.
- Zhuravlev KN, Vasilieva EYu, Sinitsyn VE, Spector AV. Calcium score as a screening method for cardiovascular disease diagnosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(12):153-61. (In Russ.) Журавлев К.Н., Васильева Е.Ю., Синицын В.Е., Шпектор А.В. Кальциевый индекс как скрининговый метод диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(12):153-61. doi:10.15829/1560-4071-2019-12-153-161.
- Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *NEngl J Med*. 2008;358:13:1336-45. doi:10.1056/NEJMoa072100.
- Barbarash OL, Kashtalap VV, Shibanova IA, Kokov AN. Fundamental and practical aspects of coronary artery calcification. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(S3):4005. (In Russ.) Барбараш О.Л., Кашталан В.В., Шибанова И.А., Коков А.Н. Фундаментальные и прикладные аспекты кальцификации коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(S3):4005. doi:10.15829/1560-4071-2020-4005.
- Mayorov GB, Kurbanov SK, Vlasova EE, et al. Calcification in coronary heart disease: issues of diagnosis, prognosis and choice of treatment. *Russian Cardiology Bulletin*. 2018;4:4-10. (In Russ.) Майоров Г.Б., Курбанов С.К., Власова Э.Е. и др. Проблема кальциноза при коронарной болезни сердца: вопросы диагностики, прогноза и выбора лечения. *Кардиологический вестник*. 2018;4:4-10. doi:10.17116/Cardiobulletin2018130414.



Клинический случай спонтанной диссекции левой коронарной артерии в послеродовом периоде

Кузнецов А. А.¹, Намитокоев А. М.^{1,2}, Сажнева А. В.², Некрасов А. С.², Космачёва Е. Д.^{1,2}

Спонтанная диссекция коронарных артерий — редкое заболевание, составляющее потенциальную угрозу жизни пациента. Зачастую данная патология осложняет течение беременности или послеродового периода. Редкая встречаемость и сложности при диагностике являются причиной недостаточного количества клинических данных и невозможности выработки единого алгоритма диагностики и тактики лечения спонтанной диссекции коронарных артерий. В статье приводится краткая литературная справка и описание клинического случая спонтанной диссекции коронарных артерий в послеродовом периоде, а также обсуждается ряд моментов лечебной тактики.

Ключевые слова: спонтанная диссекция коронарных артерий, острый коронарный синдром, послеродовый период, клинический случай.

Отношения и деятельность: нет.

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

Кузнецов А. А. — ординатор 1-го года обучения по специальности "Кардиология" кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, ORCID: 0000-0001-6307-7505, Намитокоев А. М.* — к.м.н., зав. кардиологическим отделением № 2 для больных с инфарктом миокарда, ассистент кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-5866-506X, Сажнева А. В. — врач-кардиолог кардиологического отделения № 2 для больных с инфарктом миокарда, ORCID: 0000-0003-3907-6507, Некрасов А. С. — врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-0439-8389, Космачёва Е. Д. — д.м.н., зав. кафедрой терапии № 1 ФПК и ППС, зам. главного врача по лечебной работе, главный

внештатный кардиолог Краснодарского края и ЮФО, ORCID: 0000-0001-8600-0199.

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

АД — артериальное давление, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, ВТК — ветвь тупого края, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ДВ — диагональная ветвь, ИМ — инфаркт миокарда, ИМВ — интермедияльная ветвь, КА — коронарная артерия, КАГ — коронароангиография, КФК — креатинфосфокиназа, ЛЖ — левый желудочек, ЛКА — левая коронарная артерия, ОА — огибающая артерия, ОКС — острый коронарный синдром, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, ПРИТ — палата реанимации и интенсивной терапии, СДКА — спонтанная диссекция коронарных артерий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧТКА — чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография.

Рукопись получена 14.05.2022

Рецензия получена 15.06.2022

Принята к публикации 22.08.2022



Для цитирования: Кузнецов А. А., Намитокоев А. М., Сажнева А. В., Некрасов А. С., Космачёва Е. Д. Клинический случай спонтанной диссекции левой коронарной артерии в послеродовом периоде. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3S):5059. doi:10.15829/1560-4071-2022-5059. EDN BQISCJ

Spontaneous left coronary artery dissection in the postpartum period: a case report

Kuznetsov A. A.¹, Namitokov A. M.^{1,2}, Sazhneva A. V.², Nekrasov A. S.², Kosmacheva E. D.^{1,2}

Spontaneous coronary artery dissection is a rare disease that threatens the patient life. Often this pathology complicates the course of pregnancy or the postpartum period. The rare occurrence and difficulties in diagnosis are the reason for the lack of data and the impossibility of developing a single algorithm for diagnosing and treating spontaneous coronary artery dissection.

The article provides a brief literature review and a case report of spontaneous coronary artery dissection in the postpartum period, and discusses a number of aspects of treatment tactics.

Keywords: spontaneous coronary artery dissection, acute coronary syndrome, postpartum period, case report.

Relationships and Activities: none.

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

Kuznetsov A. A. ORCID: 0000-0001-6307-7505, Namitokov A. M.* ORCID: 0000-0002-5866-506X, Sazhneva A. V. ORCID: 0000-0003-3907-6507, Nekrasov A. S. ORCID: 0000-0003-0439-8389, Kosmacheva E. D. ORCID: 0000-0001-8600-0199.

*Corresponding author:
namitokov.alim@gmail.com

Received: 14.05.2022 **Revision Received:** 15.06.2022 **Accepted:** 22.08.2022

For citation: Kuznetsov A. A., Namitokov A. M., Sazhneva A. V., Nekrasov A. S., Kosmacheva E. D. Spontaneous left coronary artery dissection in the postpartum period: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3S):5059. doi:10.15829/1560-4071-2022-5059. EDN BQISCJ

Ключевые моменты

- Спонтанная диссекция коронарных артерий (СДКА) — редкое жизнеугрожающее состояние, наиболее часто встречающееся у молодых женщин без факторов риска атеросклероза.
- Не существует надежных клинических признаков, позволяющих достоверно заподозрить СДКА на догоспитальном этапе; жалобы СДКА неспецифичны.
- Лечение СДКА не отражено в клинических рекомендациях, требует индивидуального подхода в терапии и при выборе хирургической тактики.

Key messages

- Spontaneous coronary artery dissection (SCAD) is a rare life-threatening condition most commonly seen in young women without risk factors for atherosclerosis.
- There are no reliable clinical signs to suspect SCAD at the prehospital stage; SCAD complaints are nonspecific.
- Treatment of SCAD is not reflected in clinical guidelines, requires an individual approach in therapy and in the choice of surgical tactics.

Введение

Спонтанная диссекция коронарных артерий (СДКА) представляет собой достаточно редкую и коварную патологию, изучением которой в настоящее время занимаются специалисты по всему миру.

Высокий интерес к данной проблеме обусловлен, прежде всего, недостаточным количеством эмпирических данных, которые позволили бы выработать четкий протокол диагностики и лечения СДКА. Кроме того, немаловажным моментом являются особенности эпидемиологии СДКА, а именно — тот факт, что подавляющее большинство пациентов с СДКА — молодые женщины с низкими показателями традиционного сердечно-сосудистого риска.

В данной статье мы рассматриваем СДКА с точки зрения актуальных научных данных, а также приводим описание клинического случая, произошедшего в нашей клинике, и комментарии к нему.

Первое описание этого заболевания было сделано английским врачом Гарольдом Претти в 1931г по результатам аутопсии умершей от разрыва аневризмы правой коронарной артерии (ПКА) ранее здоровой 42-летней женщины [1].

СДКА — это спонтанное нетравматическое и неятрогенное расслоение стенки коронарной артерии (КА) с формированием ложного просвета [2]. При этом просвет может располагаться как между интимой и медией, так и между медией и адвентицией. В любом случае формируется интрамуральная гематома артериальной стенки, суживающая истинный просвет КА. Последнее, в свою очередь, приводит к снижению кровотока в бассейне данной артерии с развитием ишемии и повреждения миокарда.

Говоря об эпидемиологии СДКА, прежде всего следует сказать о том, что оценить истинную распространенность этого заболевания сложно ввиду недостаточной диагностики и вариабельности клинической манифестации.

Главная гендерная особенность СДКА — преимущественное поражение женщин. Соотношение женщины:мужчины составляет 90:10, хотя в ряде исследований встречаются менее полярные значения, порядка 60:40. Средний возраст больных — 50 лет (28-85 лет) [3].

СДКА обнаруживается у 8,7% женщин младше 50 лет с диагнозом острого коронарного синдрома (ОКС). При этом в подгруппе ОКС с элевацией сегмента ST эта цифра составляет 10,8% [2].

СДКА является мультифакторным заболеванием. Среди причин возникновения рассматриваются следующие (в скобках приведена распространенность ассоциации СДКА и заболевания): фибромускулярная дисплазия (25-86%); беременность (2-8%); высокий (4 и более родов) паритет (8,9-10%); наследственные артериопатии и болезни соединительной ткани (синдром Марфана, синдром Лоеса-Дитца, синдром Элерса-Данлоса, дефицит α 1-антитрипсина, поликистозная болезнь почек) (1,2-3%); экзогенные гормоны (10,7-12,6%); системные воспалительные заболевания (>1-8,9%). Кроме того, имеются отдельные сведения об ассоциации СДКА с мигренью и коронарным вазоспазмом [4].

Отдельного внимания заслуживает ассоциация СДКА и беременности, отличающаяся большей тяжестью и худшим прогнозом от СДКА, не связанной с беременностью.

Большинство случаев СДКА, ассоциированной с беременностью, приходится на третий триместр и ранний послеродовой период, а частота встречаемости составляет 1,81:100000 случаев. Кроме того, СДКА является главной причиной инфаркта миокарда (ИМ) у беременных женщин и рожениц [4].

Среди 120 случаев СДКА, ассоциированной с беременностью, в 76% случаев наблюдалась элевация сегмента ST, в 24% — кардиогенный шок, в 16% — фибрилляция желудочков, а госпитальная летальность составила 4% [5].

Согласно данным регистра, созданного в клинике Мейо, 70% случаев СДКА происходят в течение

первого месяца после родов или искусственного прерывания беременности. Кроме того, по данным этого регистра, в группе пациенток со СДКА, ассоциированной с беременностью, была меньше фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) в момент установления диагноза ($46 \pm 17\%$) в сравнении с пациентами, у которых СДКА была обусловлена другим фактором ($53 \pm 7\%$) ($p=0,0003$). Кроме того, в этой группе выявлена более высокая частота диссекции в стволе левой КА (ЛКА) [6].

В настоящее время выделяется две теории патогенеза СДКА. Первая теория сводится к тому, что под влиянием этиологических факторов происходит повреждение эндотелия КА с формированием ложного просвета. Накопление крови в последнем приводит к сужению истинного просвета и нарушению кровотока по КА.

Согласно второй теории, причиной СДКА становится спонтанное кровотечение из *vasa vasorum*, формирующее интрамуральную гематому, приводящую к диссекции [3].

Клиническая картина СДКА весьма разнообразна. Манифестация может варьировать от легкого дискомфорта в грудной клетке до внезапной сердечной смерти. Однако наиболее распространенным вариантом манифестации СДКА является клиника ОКС, а такой симптом, как боль в грудной клетке, описывается у 95,9% пациентов со СДКА. Среди других частых симптомов выделяются иррадиация боли в руку (51,5%), тошнота или рвота (23,7%), иррадиация боли в шею (22,2%) и профузное потоотделение (21,1%) [3, 4].

В лабораторной практике к настоящему времени не существует маркера, который четко позволил бы дифференцировать СДКА от классического атеросклеротического ОКС [3].

Говоря о методах инструментальной диагностики, следует отметить, прежде всего, что электрокардиография (ЭКГ) и эхокардиография так же, как и лабораторные методы, не обнаруживают специфических признаков СДКА. Золотым стандартом диагностики данной патологии принято считать коронароангиографию (КАГ), дополненную внутрисосудистым ультразвуковым исследованием (ВСУЗИ) или оптической когерентной томографией, которые позволяют исследователю оценить послойное строение КА и обнаружить интрамуральную гематому [3]. Однако методика выполнения когерентной томографией и ВСУЗИ предполагает проведение датчика непосредственно в просвет КА, что увеличивает риск ятрогенного распространения диссекции в связи с возможным попаданием датчика в ложный просвет и, соответственно, приводит к ограниченной распространенности данных методов.

В 2014г Jacqueline Saw предложена современная ангиографическая классификация СДКА. Согласно данной классификации, выделяется 3 типа СДКА:

- тип 1 — наличие на ангиограммах множественных рентген-негативных просветов и прокрашивания стенки КА;
- тип 2 — наличие на ангиограммах участков длинного и плавного диффузного сужения КА;
- тип 3 — наличие на ангиограммах фокусов локального сужения просвета КА, которые напоминают атеросклеротические бляшки [7].

Стратегия лечения СДКА на сегодняшний день остается дискуссионным вопросом. Все данные относительно консервативной терапии и оперативных вмешательств основываются исключительно на мнении экспертов, поскольку накоплено недостаточное количество сведений для того, чтобы разработать оптимальный протокол лечения СДКА. Учитывая редкую встречаемость и отсутствие единых подходов к диагностике, рандомизированные исследования в контексте лечения СДКА не представляются возможными.

Существует позиция, согласно которой лечение СДКА у стабильных пациентов без рецидивирующей боли в груди должно быть консервативным, поскольку большинство диссекций излечивается самопроизвольно [3]. Реваскуляризация должна быть рассмотрена у пациентов высокого риска, которые соответствуют хотя бы одному из нижеследующих критериев:

- нестабильность гемодинамики, кардиогенный шок;
- желудочковые аритмии, фибрилляция желудочков;
- персистирующая и повторная СДКА;
- длина интрамуральной гематомы >10 мм или её увеличение;
- диссекция ствола ЛКА, протяженная проксимальная диссекция передней нисходящей артерии (ПНА), огибающей артерии (ОА) или ПКА, устьевая диссекция ПНА, многососудистая диссекция.

Достоверных данных о различии чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и аортокоронарного шунтирования (АКШ), как методов реваскуляризации при СДКА, на сегодняшний день нет [2, 3].

Временная шкала

Краткий обзор основных событий клинического случая представлен на рисунке 1.

Презентация случая

18 ноября 2021г в 06:14 утра в приемное отделение доставлена женщина 34 лет. При поступлении она предъявляла жалобы на давящие и пекущие боли за грудиной, иррадиирующие в левую руку и лопатку.

При опросе пациентки стало известно, что её состояние ухудшилось внезапно примерно в 01:00 ночи, когда на фоне полного благополучия у неё появились выраженные давящие и пекущие боли за

34-летняя женщина без предшествующего ишемического анамнеза; 28 дней назад – консервативные роды, в анамнезе – наследственная склонность к тромбофилии (АТ АФС)

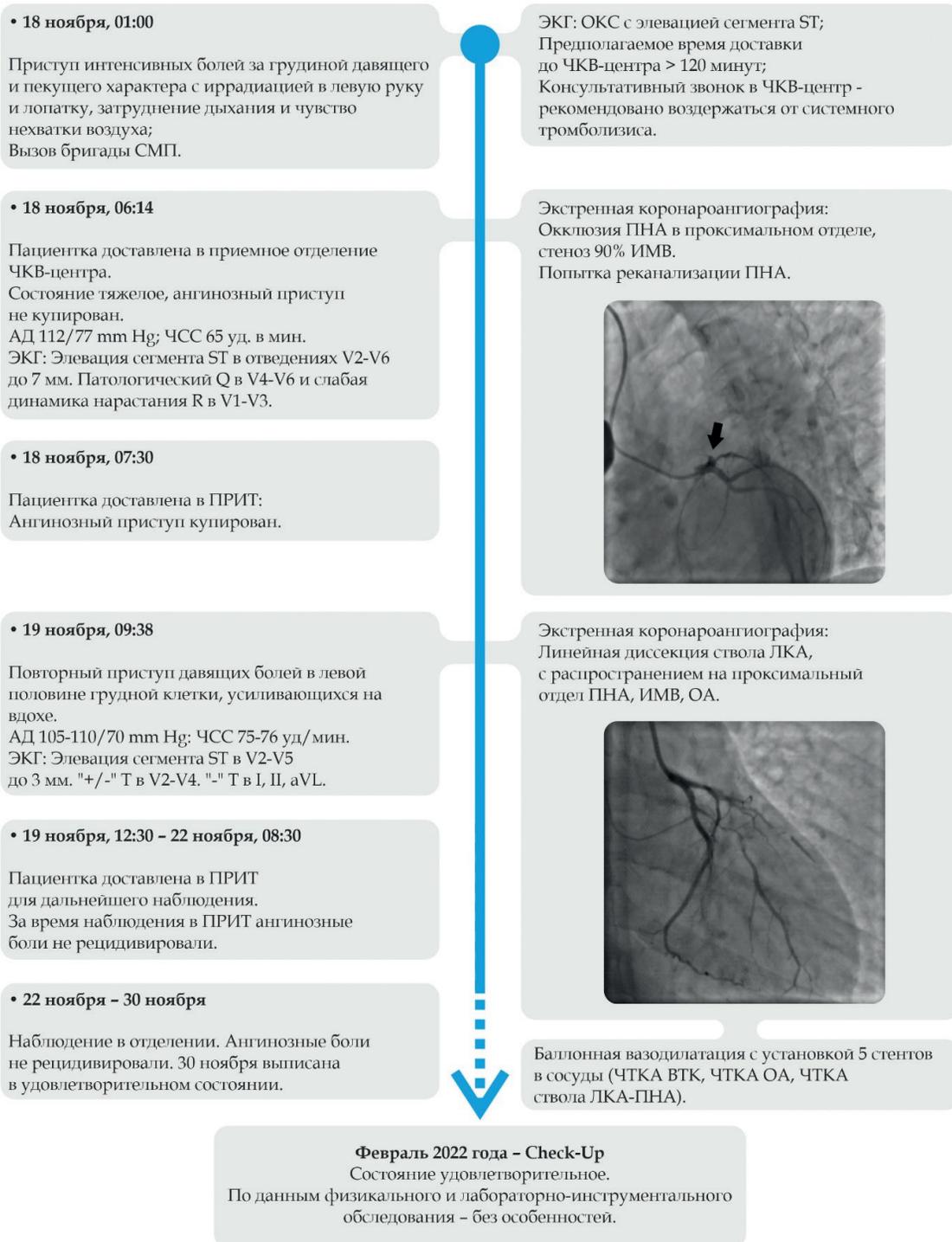


Рис. 1. Основные события клинического случая.

Сокращения: АД — артериальное давление, АТ АФС — антитела, характерные для антифосфолипидного синдрома (антифосфолипидные антитела), ИМВ — интермедияльная ветвь, ЛКА — левая коронарная артерия, ОА — огибающая артерия, ОКС — острый коронарный синдром, ПНА — передняя нисходящая артерия, ПРИТ — палата реанимации и интенсивной терапии, СМП — скорая медицинская помощь, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЧТКА — чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, ЭКГ — электрокардиограмма.

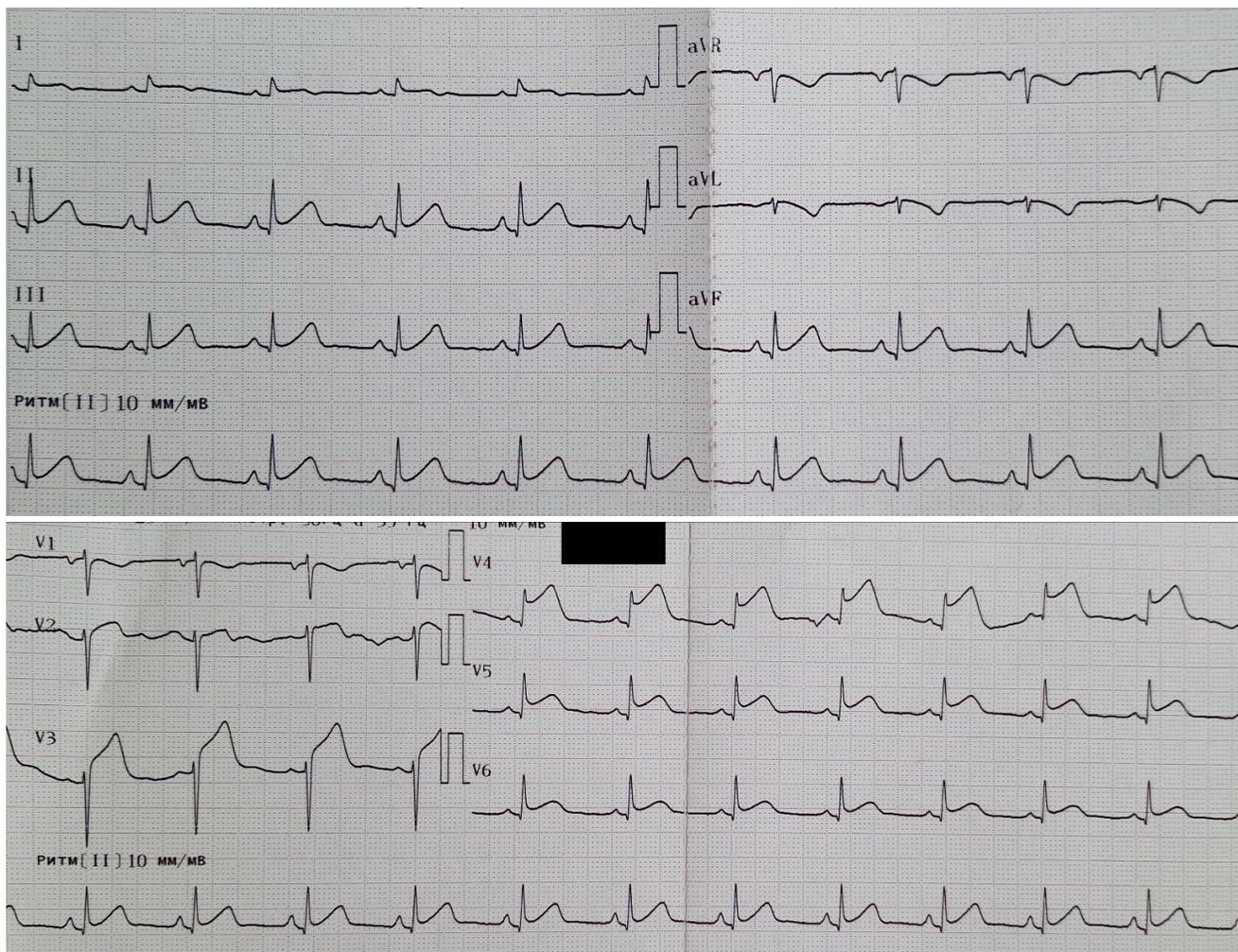


Рис. 2. ЭКГ пациентки при поступлении. Элевация сегмента ST в отведениях V₂-V₆ до 7 мм. Патологический Q в V₄-V₆ и слабая динамика нарастания R в V₁-V₃.

грудиной с иррадиацией в левую руку и лопатку, затруднение дыхания и чувство нехватки воздуха. Прибывшей бригадой скорой медицинской помощи был диагностирован ОКС с элевацией сегмента ST и принято решение о транспортировке пациентки в ближайший ЧКВ-центр.

При сборе анамнеза выяснилось, что 28 дней назад у пациентки состоялись первые консервативные роды, которые наступили в результате четвертой попытки экстракорпорального оплодотворения (предыдущие 3 попытки были безуспешны), и в данный момент она находится в состоянии лактации. Кроме того, выяснилось, что пациентка является носительницей антифосфолипидных антител и предрасположена к тромбофилическим осложнениям.

Объективно состояние расценивалось как тяжелое. На момент поступления в приемное отделение сохранялась давяще-пекущая боль за грудиной с иррадиацией в левую руку и лопатку. Её пульс был 65 в мин, а артериальное давление (АД) 112/77 мм рт.ст. Тоны сердца были ясными и ритмичными, патологи-

ческие сердечные и сосудистые шумы не выслушивались. Аускультативная картина в легких и другие физикальные данные не имели патологических отклонений.

ЭКГ, зарегистрированная в приемном отделении, представлена на рисунке 2.

В приемном отделении был осуществлен забор крови, в т.ч. для оценки уровня маркеров повреждения миокарда, однако результаты оценивались ретроспективно, т.к. имела место элевация сегмента ST. Уровень тропонина I составил 2,883 нг/мл; креатинфосфокиназа (КФК) — 243,0 ед./л; КФК-МВ — 33,7 ед./л. Учитывая полученные данные, пациентка была экстренно транспортирована в рентген-операционную для выполнения КАГ. По результатам КАГ стало известно, что у пациентки имеется окклюзия ПНА в проксимальном отделе (дистальное русло было крайне истончено и заполнялось по коллатералям из ЛКА) и 90% стеноз интермедиальной ветви (ИМВ). Были выполнены многократные манипуляции дилатации места ок-

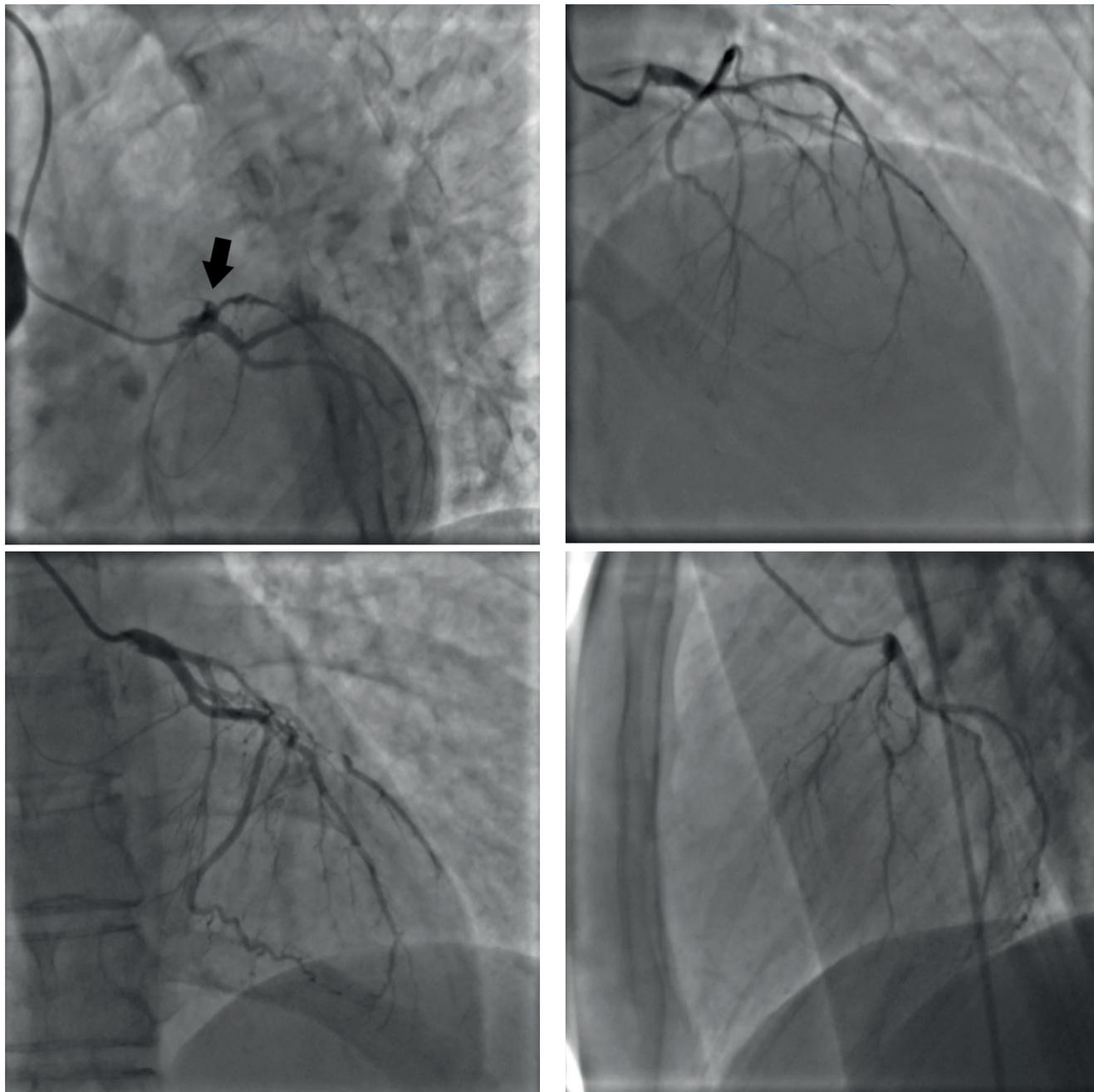


Рис. 3. Окклюзия ПНА в проксимальном отделе. Дистальное русло заполняется по коллатералям из ЛКА.

клюзии ПНА баллонным катетером 2,0x20 мм, под давлением до 12 атм., что позволило добиться визуализации дистального русла до среднего отдела, однако ПНА была крайне истончена. Учитывая отсутствие кровотока в дистальном отделе и крайне малый диаметр ПНА, от имплантации стента было решено воздержаться. Ангиограммы первого ЧКВ представлены на рисунке 3.

Для дальнейшего лечения пациентка была переведена в палату реанимации и интенсивной терапии (ПРИТ) кардиологического отделения. Состояние

пациентки оставалось тяжелым. Учитывая результаты рентгенхирургического вмешательства, пациентке была назначена схема консервативной терапии при ИМ:

- ацетилсалициловая кислота: 300 мг (нагрузочная доза, однократно), затем 100 мг 1 раз/сут.;
- тикагрелор: 180 мг (нагрузочная доза, однократно), затем 90 мг 2 раза/сут.;
- эноксапарин натрия — 6000 Ед 2 раза/сут.;
- аторвастатин — 40 мг 1 раз/сут.;
- омепразол — 20 мг 1 раз/сут.

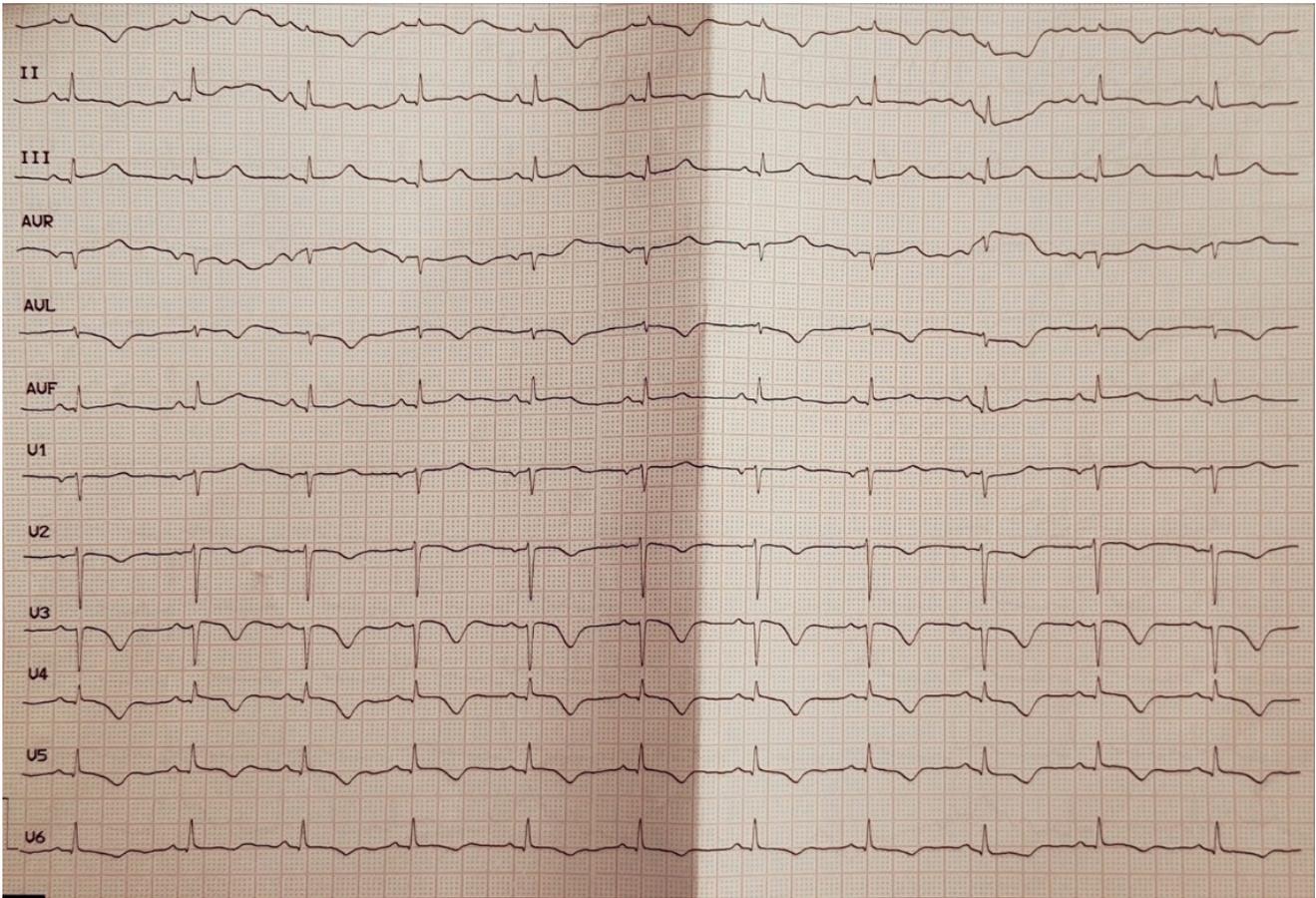


Рис. 4. Закономерная динамика Q-позитивного инфаркта передне-перегородочной области с вовлечением верхушки и боковой стенки.

Кроме того, в первые сутки нахождения в ПРИТ у пациентки сохранялся выраженный болевой синдром, что потребовало применения наркотического анальгетика. Проводилась коррекция водно-электролитного баланса инфузией 4% раствора хлорида калия и раствора Рингера. По поводу развившегося пароксизма суправентрикулярной тахикардии, доставлявшего субъективный дискомфорт пациентке, проводилась инфузия 450 мг амиодарона с 250 мл 5% раствора глюкозы.

Учитывая послеродовой период и активную лактацию, консультирующим гинекологом был назначен каберголин 0,25 мг 2 раза/сут. с целью подавления лактации.

Повторное исследование уровня кардиоспецифических ферментов через 6 ч после поступления показало следующие результаты:

- тропонин I: >50,0 нг/мл;
- КФК-МВ: 307,7 ед./л.

Кроме того, были получены следующие лабораторные данные:

- КФК: 2081,0 ед./л;
- N-концевой промозговой натрийуретический пептид: 589,00 пг/мл;

- Агрегация тромбоцитов с аденозинфосфатом: 10%;
- Агрегация тромбоцитов с адреналином: 29%;
- Холестерин общий: 4,54 ммоль/л;
- Холестерин низкой плотности: 2,66 ммоль/л;
- Холестерин высокой плотности: 1,60 ммоль/л;
- Триглицериды: 0,61 ммоль/л.

Пациентке была выполнена эхокардиография, которая выявила снижение фракции выброса до 42%, акинез и истончение верхушечных сегментов ЛЖ и средней трети межжелудочковой перегородки.

На фоне проводимого лечения состояние пациентки в первые сутки оставалось стабильно тяжелым. Болевой синдром был купирован. АД колебалось в пределах 93/61-106/69 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 63-78 уд./мин за время наблюдения. Суправентрикулярная тахикардия была купирована инфузией амиодарона и не рецидивировала.

Утром 19 ноября 2021г (05:00 утра) в рамках обхода дежурным врачом ПРИТ была зарегистрирована контрольная ЭКГ (рис. 4), на которой отмечалась закономерная динамика Q-позитивного ИМ передней стенки ЛЖ.

В 09:38 утра пациентка стала предъявлять жалобы на выраженные давящие боли в левой половине груд-

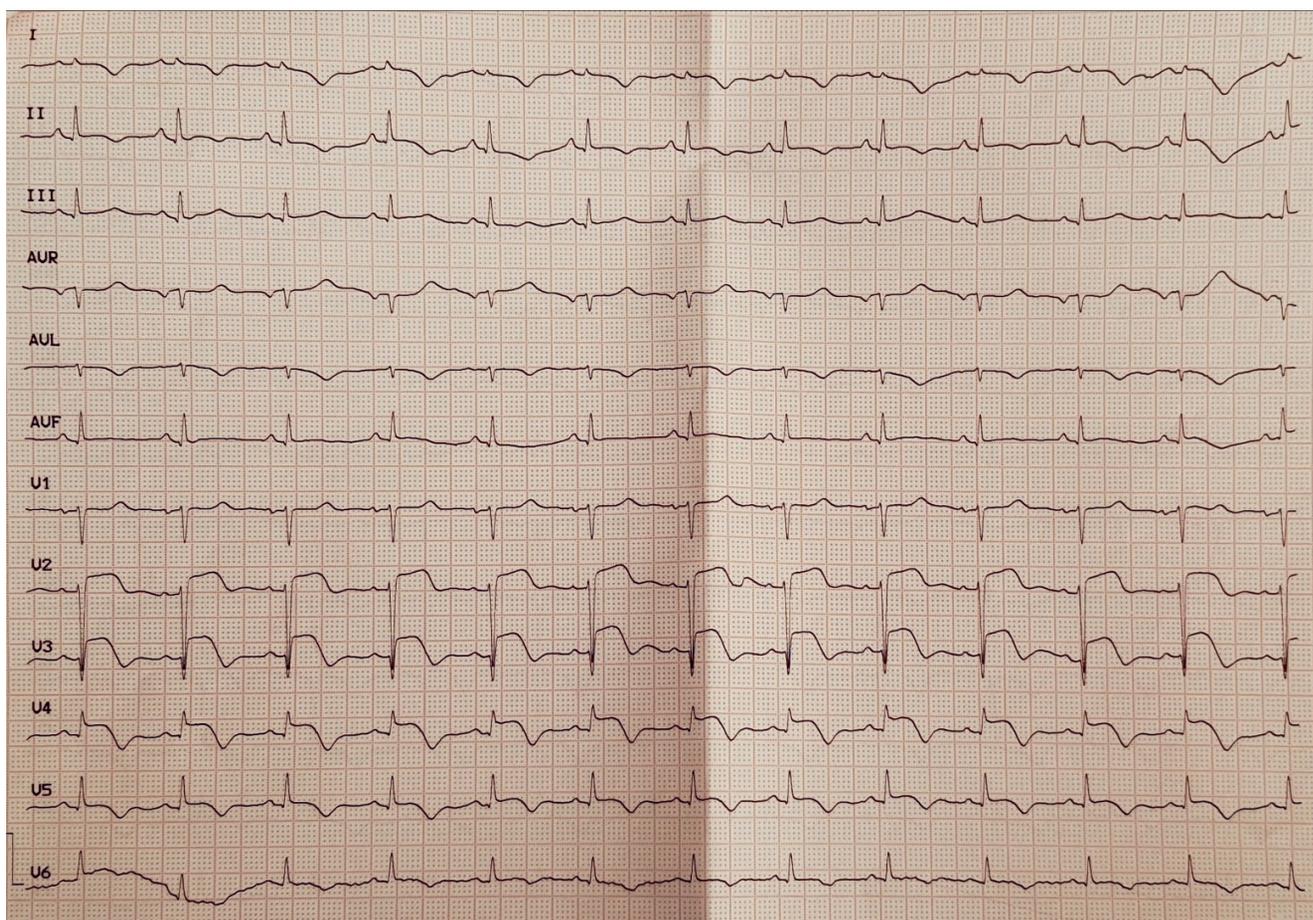


Рис. 5. Вновь возникшая элевация сегмента ST в V₂-V₅ до 3 мм.

ной клетки, усиливающиеся на вдохе. АД составляло 105-110/70 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 75-76 уд./мин. На ЭКГ отмечалась выраженная отрицательная ишемическая динамика по передней стенке ЛЖ (рис. 5).

Было принято решение о повторном выполнении КАГ в экстренном порядке.

Осуществлен повторный забор крови для определения уровня кардиоспецифических ферментов, однако результаты вновь оценивались ретроспективно. Уровень тропонина I составил >50,0 нг/мл; КФК-МВ — 168,3 ед./л.

Фокусная эхокардиография, выполненная до транспортировки в рентген-операционную, показала, помимо нарушений сократимости, обнаруженных ранее, гипокинез средней трети переднего сегмента. Фракция выброса оставалась на уровне 44-45%.

На повторной КАГ определялась линейная диссекция ствола ЛКА, с распространением на проксимальный отдел ПНА, ИМВ, ОА. В ПНА определялась окклюзия в проксимальном отделе, дистальное русло было истончено и заполнялось по коллатералам из ЛКА. В ИМВ определялась субокклюзия в среднем

отделе, признаки диссекции. В ОА — признаки линейной диссекции в проксимальном отделе. В ветви тупого края (ВТК) — протяженный стеноз до 90% в проксимальном отделе с признаками диссекции. ПКА, задняя нисходящая артерия, левожелудочковая ветвь оставались проходимы (рис. 6).

Учитывая полученные данные, коллегиально было принято решение о выполнении чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА) по жизненным показаниям. Выполнена имплантация 1 стента размером 3,0x32 мм в ВТК, 1 стента 3,0x28 мм в ОА, 3 стентов 2,5x24 мм, 3,0x32 мм и 3,5x32 мм в ствол ЛКА с переходом в ПНА. На контрольной ангиографии просвет артерий в местах имплантации стентов был восстановлен без признаков диссекции и дистальной эмболии. Контрольные ангиограммы после имплантации стентов представлены на рисунке 7.

Для дальнейшего лечения пациентка была транспортирована обратно в ПРИТ.

Схема медикаментозного лечения пациентки не изменилась, она продолжила получать двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТТ) тикагре-

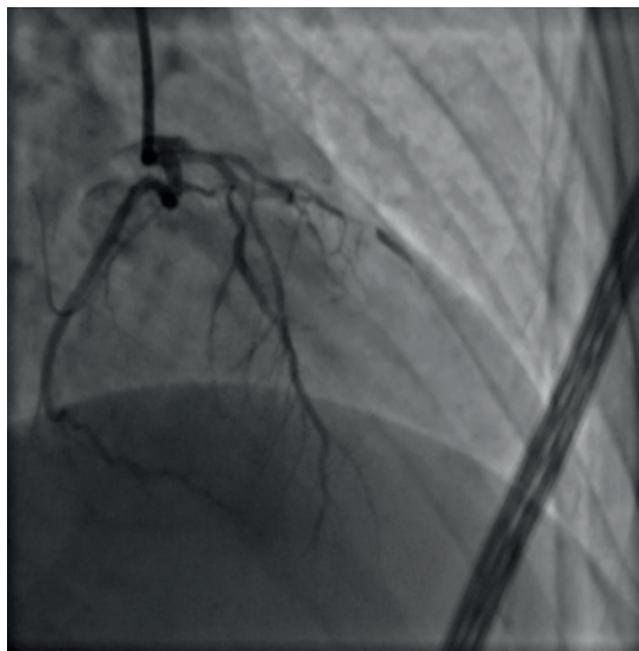


Рис. 6. Обширная диссекция бассейна ЛКА.

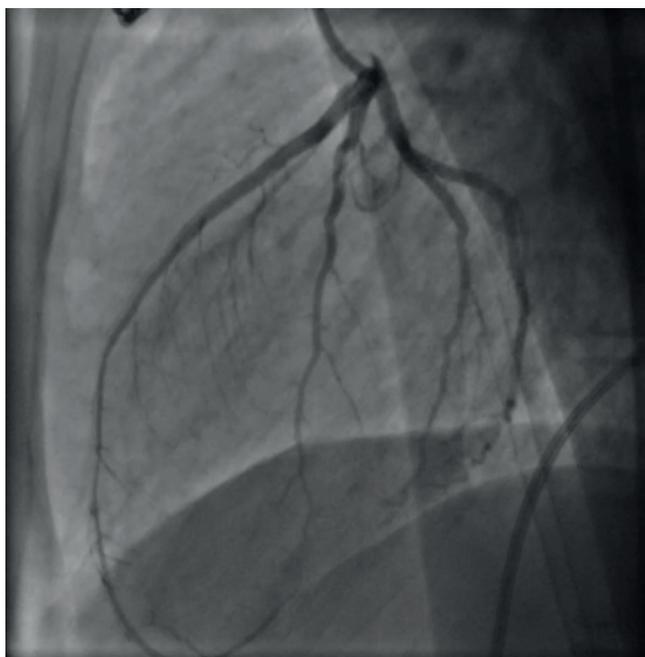


Рис. 7. Результат имплантации 5 стентов.

ром и ацетилсалициловой кислотой, а также антикоагулянтную терапию эноксапарином в течение 48 ч после операции. Рецидивирующая суправентрикулярная тахикардия потребовала назначения амиодарона 200 мг ежедневно. Проводилась коррекция уровня электролитов парентеральным введением раствора хлорида калия с последующим переходом на пероральные препараты (калия аспарагинат).

На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика, пациентка нормально перенесла активизацию в пределах ПРИТ и на 5-е сут. госпитализации была переведена в общую палату кардиологического отделения в состоянии средней степени тяжести, а на 13-е сут. — выписана в удовлетворительном состоянии из клиники с заключительным диагнозом: "Основное заболевание: СДКА. Инфаркт миокарда с формированием патологиче-

ских зубцов Q передней стенки левого желудочка. Тип 2 от 18.11.2021г. Рецидив инфаркта миокарда с формированием патологических зубцов Q передней стенки левого желудочка. Тип 2 от 19.11.2021г.

Операции и манипуляции: 18.11.2021г — экстренная операция — Попытка реканализации ПНА. 19.11.2021г — экстренная операция — Баллонная вазодилатация с установкой 5 стентов в сосуды (ЧТКА ВТК с имплантацией 1 стента "Promus PREMIER" 3,0x32 мм. ЧТКА ОА с имплантацией 1 стента "Promus PREMIER" 3,0x28 мм. ЧТКА ствола ЛКА-ПНА с имплантацией 3 стентов "Synergy" 2,5x24 мм, "Promus PREMIER" 3,0x32 мм и "Promus PREMIER" 3,5x32 мм).

Осложнения основного заболевания: острая сердечная недостаточность I Killip.

Сопутствующие заболевания: Вероятный антифосфолипидный синдром. Хронический гастрит".

Пациентке было рекомендовано продолжить ДАТТ в течение 1 года.

Спустя 3 мес. после выписки она прибыла на контрольный осмотр в поликлиническое отделение. Проведенное физикальное и лабораторно-инструментальное обследование не выявило отклонений в состоянии её здоровья.

Дискуссия

Ряд моментов, отраженных в описании клинического случая, требует, на наш взгляд, комментариев, поскольку тактика ведения каждого пациента со СДКА индивидуальна и нуждается в тщательной оценке всех "за" и "против".

1) Мы не исключаем вероятность того, что причиной развития ОКС с элевацией сегмента ST у нашей пациентки послужила диссекция 3 типа по классификации J. Saw. Диагностика этого типа СДКА представляется наиболее трудной, поскольку ангиографическая картина крайне схожа с типичным атеросклеротическим поражением коронарного русла. Принимая во внимание возраст, пол и недавние роды, вероятность наличия у этой женщины СДКА, ассоциированной с беременностью, была достаточно высокой. В связи с этим, несмотря на действующий протокол оказания медицинской помощи пациентам с ОКС с элевацией сегмента ST при предполагаемом времени доставки пациентки в ЧКВ-центр, превышающем 120 мин, фельдшеру скорой медицинской помощи во время консультативного звонка было рекомендовано воздержаться от проведения системного тромболитика.

Показана серия клинических случаев ассоциированных с беременностью СДКА, в одном из которых перед ЧТКА был выполнен системный тромболитик. У 31-летней пациентки на 10-е сут. после родов развился ОКС с элевацией сегмента ST без явлений острой сердечной недостаточности. По данным

КАГ была поражена ПКА, диагноз подтверждался ВСУЗИ. Результат лечения положительный [8].

Тем не менее после проведения первого ЧКВ нашей пациентке было принято решение о ведении пациентки по протоколу типичного ОКС с элевацией сегмента ST, поскольку, помимо прочего, имелись указания на наследственную предрасположенность к тромбофилии. В качестве второго антиагреганта был выбран тикагрелор, как наиболее эффективный, учитывая вышесказанное.

2) Ангиографическая картина во время выполнения второй КАГ полностью соответствовала диссекции 1 типа по классификации J. Saw. Решение об оперативном лечении нашей пациентки было принято, поскольку имело место многососудистое поражение коронарного русла с вовлечением ствола ЛКА.

Сообщают об успешном ЧТКА ПКА при развитии СДКА у пациента с нарастающими явлениями гипотонии, что так же согласуется с критериями для оперативного вмешательства, приведенными в обзоре Американской кардиологической ассоциации [4, 9].

В то же время в научной литературе представлены данные об оперативном лечении СДКА при однососудистом поражении. Описан клинический случай СДКА, ассоциированной с беременностью, у 35-летней пациентки. Коронарная диссекция манифестировала как ОКС с элевацией сегмента ST. По данным КАГ был выявлен 70% стеноз в проксимальном сегменте ПНА с переходом на устье 1-ой диагональной ветви (ДВ1), и окклюзия ПНА в среднем сегменте. Успешно выполнена ЧТКА ПНА, несмотря на то, что она являлась единственной пораженной артерией. В послеоперационном периоде пациентка получила ДАТТ аспирином и клопидогрелом [10].

Это согласуется с опытом НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева, где было успешно выполнено стентирование в средней трети ПНА, в которой была обнаружена диссекция 3 типа [11].

Говоря об оперативном лечении СДКА, следует отметить, что в мировой практике имеется опыт выполнения АКШ при данной патологии. В обзоре 13 случаев ассоциированной с беременностью СДКА авторы приводят данные об успешном выполнении АКШ у 38-летней пациентки с этой патологией. СДКА манифестировала на 17 день послеродового периода кардиогенным шоком. По данным КАГ, были поражены ствол ЛКА, ПНА и ОА. Результат оперативного лечения положительный [8].

Однако в литературе представлены описания клинических случаев, когда было принято решение воздержаться от оперативного лечения СДКА. Так, в одном наблюдении протяженная диссекция ДВ1 у 43-летней пациентки проявила себя 40-минутным приступом загрудинных болей, купированных самостоятельно, и более не беспокоила пациентку.

Учитывая клинические и инструментальные данные, было принято решение воздержаться от оперативно-го вмешательства. На контрольной КАГ спустя 4 мес. признаков диссекции ДВ1 обнаружено не было [11].

Еще одни авторы сообщили об успешном консервативном лечении 51-летней пациентки со СДКА и многососудистым поражением (ПНА и ее ветви, ПКА). Ввиду анатомических особенностей от ЧТКА было решено воздержаться. Пациентка получала ДАТТ (аспирин и клопидогрел), нитраты для купирования болевого синдрома и гепарин в рамках протокола ОКС без элевации сегмента ST. Повторная ангиография показала почти полное исчезновение диссекции сосудов [12].

Описан случай, когда было проведено успешное консервативное лечение 36-летней пациентки с многососудистой СДКА в бассейне ЛКА с вовлечением всех её ветвей, манифестировавшей как ОКС без элевации сегмента ST. От оперативного лечения было принято воздержаться ввиду распространения зоны диссекции после селективной ангиографии ЛКА. Пациентка получала ацетилсалициловую кислоту в дозе 75 мг в качестве единственного антиагреганта. От антикоагуляции было решено воздержаться в связи с высоким риском усугубления диссекции [13].

3) Несмотря на то, что по результатам второй КАГ диагноз СДКА не вызывал сомнений, было принято решение о продолжении ДАТТ и антикоагулянтной терапии. В данном случае это было продиктовано объемом оперативного вмешательства (имплантация 5 стентов). По этой же причине не была произведена смена тикагрелора на клопидогрел, как более без-

опасную альтернативу, а срок ДАТТ, рекомендованный этой женщине, составил 1 год.

4) Во время нахождения в стационаре, согласно принятому протоколу лечения больных с ИМ с подъемом ST, пациентка получала терапию статинами. Учитывая, что научных данных относительно терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы при СДКА недостаточно, и патогенетически такая терапия не обоснована, от назначения препаратов данной группы после выписки было решено воздержаться.

Почему мы показываем этот случай:

1) СДКА — редкое жизнеугрожающее состояние, наиболее часто встречающееся у молодых женщин без факторов риска атеросклероза;

2) Не существует надежных клинических признаков, позволяющих достоверно заподозрить СДКА на догоспитальном этапе; жалобы СДКА неспецифичны;

3) Лечение СДКА не отражено в клинических рекомендациях, требует индивидуального подхода в терапии и при выборе хирургической тактики.

Заявление о получении информированного добровольного согласия у пациента. Пациентка госпитализирована в НИИ. Согласие на использование информации в научных целях получено одновременно с согласием на обследование и лечение.

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

Литература/References

1. Pretty H. Dissecting aneurysm of coronary artery in a woman aged 42. *BMJ*. 1931;1:667. doi:10.1136/bmj.1.3667.667.
2. Yip A, Saw J. Spontaneous coronary artery dissection — A review. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2015;5(1):37-48. doi:10.3978/j.issn.2223-3652.2015.01.08.
3. Krittanawong C, Saw J, Olin JW. Updates in Spontaneous Coronary Artery Dissection. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22:123. doi:10.1007/s11886-020-01378-y.
4. Hayes SN, Kim ESH, Saw J, et al.; on behalf of the American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Stroke Council. Spontaneous coronary artery dissection: current state of the science: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137:e523-e557. doi:10.1161/CIR.0000000000000564.
5. Havakuk O, Golland S, Mehra A, et al. Pregnancy and the Risk of Spontaneous Coronary Artery Dissection: An Analysis of 120 Contemporary Cases. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10(3):e004941. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.004941.
6. Pregnancy associated spontaneous coronary artery dissection: results of multicenter "virtual" register of spontaneous coronary artery dissection. *Evidence-based Cardiology*. 2017;10(3):17-22. (In Russ.) Связанная с беременностью спонтанная диссекция коронарных артерий: результаты многоцентрового "виртуального" регистра спонтанной диссекции коронарных артерий. Доказательная кардиология. 2017;10(3):17-22. EDN ZVLAWF.
7. Saw J. Coronary angiogram classification of spontaneous coronary artery dissection. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;84(7):1115-22. doi:10.1002/ccd.25293.
8. Cade JR, Szarf G, de Siqueira ME, et al. Pregnancy-associated spontaneous coronary artery dissection: insights from a case series of 13 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(1):54-61. doi:10.1093/ehjci/jew021.
9. Sibirtsev AA, Malen'kiy AO, Shamitov YuP, et al. A clinical case of spontaneous coronary artery dissection. *Cheboksary: Chuvashskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet imeni I.N. Ul'yanova*, 2018, p. 98-102. (In Russ.) Сибирицев А.А., Маленький А.О., Шамитов Ю.П. и др. Клинический случай спонтанной диссекции коронарных артерий. Чебоксары: Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, 2018, с. 98-102. ISBN: 978-5-7677-2674-5.
10. Vatunin NT, Taradin GG, Bort DV, et al. A case of spontaneous coronary artery dissection (review and case report). *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2019;9(1):23-30. (In Russ.) Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Борт Д.В. и др. Случай спонтанной диссекции коронарной артерии (обзор литературы и описание случая). Архив внутренней медицины. 2019;9(1):23-30. doi:10.20514/2226-6704-2019-9-1-23-30.
11. Bockeria LA, Golukhova EZ, Petrosyan KV, et al. Spontaneous coronary dissection: case reports and literature review. *Creative Cardiology*. 2020;14(1):71-81. (In Russ.) Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Петросян К.В. и др. Спонтанная диссекция коронарной артерии: клинические случаи и литературная справка. Креативная кардиология. 2020;14(1):71-81. doi:10.24022/1997-3187-2020-14-1-71-81.
12. Alquran L, Patel A, Safi L, et al. A rare case of multivessel SCAD successfully treated with conservative medical management. *Case Rep Cardiol*. 2020;2020:8468730. doi:10.1155/2020/8468730.
13. Regragui H, Boussaadani BE, Sasbou L, et al. Conservative management of spontaneous coronary artery dissection: a case report. *Pan Afr Med J*. 2020;36:334. doi:10.11604/pamj.2020.36.334.25546.

Оценка эффективности и безопасности приёма аспирина в сочетании с варфарином после протезирования клапанов сердца: систематический обзор и метаанализ рандомизированных клинических исследований

Голухова Е. З., Бердибеков Б. Ш., Рузина Е. В.

Цель. Настоящее исследование направлено на проведение систематического обзора и метаанализа эффективности и безопасности применения комбинированной пероральной антикоагулянтной терапии антагонистами витамина К (АВК) и антитромбоцитарной терапии аспирином в сравнении с монотерапией АВК у пациентов после операций протезирования клапанов сердца механическими протезами.

Материал и методы. Мы провели поиск в базах данных PubMed, Google Scholar для исследований, в которых сравнивался риск тромбозмембральных событий, больших кровотечений и летальности в группах монотерапии АВК и добавлении аспирина к АВК у больных после протезирования клапанов сердца механическими протезами.

Результаты. Для данного систематического обзора и метаанализа было отобрано 8 рандомизированных клинических исследований. Всего в анализ были включены 4082 пациента, средний возраст составил 50,8 лет, мужчин — 2484 (60,9%). Метаанализ показал, что добавление аспирина к АВК в сравнении с монотерапией АВК статистически значимо снижало частоту развития тромбозмембральных осложнений (отношение шансов (ОШ): 0,47; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,33-0,67; $p < 0,0001$) и летальности (ОШ: 0,58; 95% ДИ: 0,38-0,88; $p = 0,01$). Риск развития больших кровотечений в группе добавления аспирина к АВК по сравнению с монотерапией АВК имел тенденцию к увеличению, без достижения статистически значимых различий (ОШ: 1,41; 95% ДИ: 0,99-2,01; $p = 0,06$).

Заключение. Добавление аспирина к АВК по сравнению с монотерапией АВК снижает риск системной эмболии и смерти у пациентов с механическими протезами клапанов сердца. В то же время риск больших кровотечений между группами не различался.

Ключевые слова: варфарин, антагонист витамина К, аспирин, механический протез клапана сердца, тромбозмембральная, кровотечение.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева Минздрава России, Москва, Россия.

Голухова Е. З. — академик РАН, д.м.н., профессор, директор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Института подготовки кадров высшей квалификации профессионального образования, ORCID: 0000-0002-6252-0322, Бердибеков Б. Ш. — врач-кардиолог отделения неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии, ORCID: 0000-0001-7717-4971, Рузина Е. В.* — врач-кардиолог отделения неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии, ORCID: 0000-0003-0887-7088.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
kykyryzinka2@yandex.ru

АВК — антагонист витамина К, ДИ — доверительный интервал, МНО — международное нормализованное отношение, ОШ — отношение шансов.

Рукопись получена 10.03.2022

Рецензия получена 18.06.2022

Принята к публикации 29.06.2022



Для цитирования: Голухова Е. З., Бердибеков Б. Ш., Рузина Е. В. Оценка эффективности и безопасности приёма аспирина в сочетании с варфарином после протезирования клапанов сердца: систематический обзор и метаанализ рандомизированных клинических исследований. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(S3):4933. doi:10.15829/1560-4071-2022-4933. EDN B JH W B D

Efficacy and safety of combined aspirin and warfarin therapy after heart valve replacement: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials

Golukhova E. Z., Berdibekov B. Sh., Ruzina E. V.

Aim. To conduct a systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of combined oral anticoagulant therapy with vitamin K antagonists (VKA) and antiplatelet therapy with aspirin compared with VKA monotherapy in patients after mechanical valve replacement.

Material and methods. We searched the PubMed, Google Scholar databases for studies comparing the risk of thromboembolic events, major bleeding, and mortality in VKA monotherapy versus combined aspirin and VKA therapy in patients with mechanical valve replacement.

Results. Eight randomized clinical trials were selected for this systematic review and meta-analysis. In total, 4082 patients were included in the analysis (mean age, 50,8 years, men — 2484 (60,9%)). A meta-analysis showed that the addition of aspirin to VKA, compared with VKA monotherapy, significantly reduced the incidence of thromboembolic events (odds ratio (OR) 0,47; 95% confidence interval (CI): 0,33-0,67; $p < 0,0001$) and mortality (OR 0,58; 95% CI: 0,38-0,88; $p = 0,01$). The risk of major bleeding in the aspirin plus VKA group compared with VKA monotherapy tended to increase, without reaching a significant difference (OR 1,41; 95% CI: 0,99-2,01; $p = 0,06$).

Conclusion. The addition of aspirin to VKA, compared with VKA monotherapy, reduces the risk of systemic embolism and death in patients after mechanical valve

replacement. At the same time, the risk of major bleeding did not differ between the groups.

Keywords: warfarin, vitamin K antagonist, aspirin, prosthetic mechanical valve, thromboembolism, bleeding.

Relationships and Activities: none.

A. N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia.

Golukhova E. Z. ORCID: 0000-0002-6252-0322, Berdibekov B. Sh. ORCID: 0000-0001-7717-4971, Ruzina E. V.* ORCID: 0000-0003-0887-7088.

*Corresponding author:
kykyryzinka2@yandex.ru

Received: 10.03.2022 Revision Received: 18.06.2022 Accepted: 29.06.2022

For citation: Golukhova E. Z., Berdibekov B. Sh., Ruzina E. V. Efficacy and safety of combined aspirin and warfarin therapy after heart valve replacement: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Russian*

Journal of Cardiology. 2022;27(S3):4933. doi:10.15829/1560-4071-2022-4933. EDN BJHWBD

Ключевые моменты

- Добавление аспирина к АВК по сравнению с монотерапией АВК статистически значимо снижает риск системной эмболии и смерти у пациентов с механическими протезами клапанов сердца.
- Статистически значимых различий в частоте развития больших кровотечений между группами при добавлении аспирина к АВК по сравнению с монотерапией АВК получено не было.

Key messages

- The addition of aspirin to VKA, compared with VKA monotherapy, significantly reduces the risk of systemic embolism and death in patients after mechanical valve replacement.
- There were no significant differences in major bleeding between VKA monotherapy versus combined aspirin and VKA therapy.

Клапанные пороки сердца представляет собой большую клиническую проблему из-за высокой заболеваемости ревматическими пороками сердца в развивающихся странах и дегенеративными пороками в западных странах [1]. Этой группе больных часто требуется имплантация протеза клапана — механического или биологического. Эти два типа клапанов различаются между собой сроком службы и тромбогенностью. Так, в отличие от механического протеза, биологический протез клапана сердца обладает, с одной стороны, меньшими тромбогенными свойствами, а с другой — меньшей долговечностью.

Пациенты, перенесшие операцию протезирования клапанов сердца механическими протезами, находятся в группе риска развития тромбоэмболических осложнений, самыми грозными из которых являются тромбозы протезов клапана и инвалидизирующие инсульты, которые, в свою очередь, могут привести к гибели пациента [2, 3]. Риск тромбоэмболий возникает по следующим причинам: возникновение турбулентного потока крови и ее застоя, которые создаются самим имплантированным клапаном, а также повышенной тромбогенности материала механического протеза [4]. Отметим, что позиция, в которую имплантируется протез, также играет немаловажную роль в оценке тромбогенного риска: в отличие от протезирования аортального клапана, протезирование митрального клапана несет за собой больший риск тромбоэмболий, что, в свою очередь, ведет к поддержанию более высоких значений целевого международного нормализованного отношения (МНО), а значит и увеличению риска кровотечений [5]. Таким образом, использование антитромботических препаратов в послеоперационном периоде показано абсолютно всем в данной группе больных. Препараты, которые применяются для этой цели,

включают в себя непрямые антикоагулянты — антагонисты витамина К (АВК) (варфарин, аценокумарол, фенпрокумарол) и антиагреганты (аспирин, дипиридамол, клопидогрел) [6, 7]. Важно отметить, что воздействие каждого из этих препаратов на факторы свертывания и на степень агрегации тромбоцитов предрасполагает к развитию кровотечений.

В 2013г Кокрановским сообществом был опубликован крупный метаанализ, который включил 13 исследований с общим количеством больных 4122. В исследовании было продемонстрировано, что по сравнению с монотерапией АВК добавление антиагреганта (аспирина/дипиридамола) не только значимо снижало риск тромбоэмболических осложнений, но и значимо увеличивало риск кровотечений [8]. Однако представленный метаанализ все же имел ряд существенных ограничений: во-первых, большинство исследований были выполнены ранее 1990г и имплантированные протезы имели высокий профиль тромбогенности, во-вторых, в исследовании изучались относительно небольшие размеры выборки (большинство <200 человек), в-третьих, в исследовании было включено много пациентов с сопутствующей ишемической болезнью сердца, что может объяснить пользу дополнительного назначения антиагрегантных препаратов. Стоит отметить, что в метаанализе в 6 исследованиях из 13 в качестве антитромботического агента был использован дипиридамол, который на данный момент в клинической практике применяется редко.

Таким образом, оптимальная стратегия в отношении комбинированной антитромботической терапии для пациентов с механическими протезами клапанов сердца до сих пор остается открытым вопросом.

Целью нашего систематического обзора и метаанализа является оценка эффективности и безопасности применения комбинированной пероральной антикоагулянтной терапии (АВК) и антитромботической терапии аспирином в сравнении с монотера-

пией АВК у пациентов после операций протезирования сердечных клапанов механическими протезами.

Материал и методы

Поиск публикаций и отбор исследований. Алгоритм поиска информации был разработан в соответствии с требованиями и положениями отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA) [10, 11]. Эти рекомендации помогают описать исследование так, чтобы его могли оценить редакторы, рецензенты, читатели, а также другие исследователи, занимающиеся метаанализом. Поиск литературы проводился в базах данных MEDLINE/PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) и Google Scholar.

Для поиска данных в базе данных PubMed мы использовали следующие ключевые слова: "warfarin" OR "vitamin k antagonists" AND "mechanical heart-valve" AND "aspirin" AND "thromboembolism". Также проводился ручной поиск среди ссылок из отдельных обзорных статей, метаанализов и консенсусных заявлений. Для поиска в базе данных Google Scholar использовали запрос: mechanical valve replacement, valvular heart disease, anticoagulation, vitamin K antagonists, warfarin, antiplatelet, aspirin, prosthesis, thromboembolism, bleeding, stroke, efficiency, safety. Отбор подходящих исследований для включения в этот систематический обзор и метаанализ: двумя авторами независимо друг от друга были изучены абстракты и полнотекстовые статьи на соответствие критериям включения.

Последний поиск данных для включения в данный анализ был проведен 05.02.2022.

Критерии включения/исключения. Критериями включения исследований в систематический обзор с последующим метаанализом были: включались только рандомизированные клинические исследования; исследования с доступом к полным текстам; все участники были взрослыми (18 лет и старше); исследования, в которых изучалась когорта больных после операций протезирования клапанов сердца механическими протезами, в которых имело место сравнение добавления аспирина к АВК (варфарином) с монотерапией АВК (варфарином). Кроме того, обязательным условием включения публикаций в метаанализ было представление данных о клинических исходах, таких как тромбэмболические события, большие кровотечения и летальность. Минимальный срок наблюдения в исследованиях составил 6 мес. Статьи на других языках кроме английского, описания отдельных случаев, доклинические исследования, обзоры и мнения экспертов, а также исследования, результаты которых опубликованы только в форме тезисов, исключались из метаанализа.

Кроме того, для описания базовых характеристик из каждого исследования были извлечены следующие данные: средний период наблюдения, средний

возраст пациентов и распределение по полу, целевое МНО или соотношение протромбинового времени, дозировка аспирина, тип и положение протезированного клапана.

Оценка методологического качества. Проводилась оценка систематической ошибки (Risk of bias) в соответствии с Кокрановскими критериями оценки методологического качества рандомизированных клинических исследований (RoB 2 tool) [12]. Все несоответствия устранялись путем обсуждения авторами работы.

Статистический анализ. Все виды статистического анализа проводили с помощью программы RevMan 5¹. Графически основные результаты представлены в виде "форест" диаграммы или блобограммы (Forest plot). Оценку статистической гетерогенности выполняли с использованием критерия хи-квадрат Пирсона, а также индекса гетерогенности I^2 . Интерпретация оценки статистической гетерогенности согласно индексу I^2 проводилась по рекомендациям Кокрановского сообщества, согласно которому $I^2=0-40\%$ соответствует незначительной гетерогенности; $30-60\%$ — умеренной гетерогенности; $50-90\%$ — значительной гетерогенности; $75-100\%$ — высокой гетерогенности. Также оценка статистической гетерогенности оценивалась по p-value, определенному с помощью критерия χ^2 , где $p<0,1$ — наличие статистически значимой гетерогенности, а $p\geq 0,1$ — отсутствие значимой статистической гетерогенности. Выраженность эффекта в основном оценивали с помощью отношения шансов (ОШ) с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). Эффект считался статистически значимым при $p<0,05$. Для расчета ОШ с целью оценки эффекта использовали модель фиксированных эффектов. Возможное наличие систематических ошибок, связанных с преимущественным опубликованием положительных результатов исследований, анализировали с помощью визуальной оценки воронкообразной диаграммы (Funnel plot).

Результаты

Результаты поиска литературы. В результате поиска по ключевым словам в базе данных PubMed и Google Scholar всего найдено 2377 публикаций. Число публикаций после удаления дубликатов составило 2298. После анализа заголовков и их аннотаций поставленной цели соответствовали 56 публикации. Наиболее частыми причинами исключения статей были несоответствия поставленной цели, отсутствие заданных данных, а также исключались обзорные статьи, обсуждения, тезисы и доклады. После полнотекстового скрининга осталось 11 статей. Однако в двух исследованиях не было представлено данных

¹ Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4.1, The Cochrane Collaboration. 2020.



Рис. 1. Блок-схема отбора включенных в обзор исследований.

Таблица 1

**Характеристика исследований, включенных в систематический обзор.
Позиции и вид механического протеза**

Автор	Год	N	Протез МК (%)	Протез АК (%)	Протез МК+АК (%)	% механических протезов	Вид протеза
Altman [16]	1976	122	74	26	0	100	Starr-Edwards valves (93%) and disc valves (7%)
Dale [17]	1977	148	0	100	0	100	Starr-Edwards valves (100%)
Turpie [18]	1993	370	44	46	10	76	н/д
Meschengieser [19]	1997	503	29	66	4	100	Starr-Edwards valves (26%), disc valves (65%), St. Jude Medical (4,5%), unknown (4,5%)
Laffort [20]	2000	229	60	0	40	100	St. Jude Medical (100%)
LIWACAP [21]	2007	198	27	63	10	100	Sorin Bicarbon (40%), St. Jude Medical (28%), Carbomedics (20%), others (12%)
Dong [22]	2011	1496	83	43	16	100	St. Jude Medical (36%), GK (China) (34%), Medtronic (30%)
Wang [9]	2014	1016	70	20	10	100	St. Jude Medical (34%), GK (China) (36%), Medtronic (20%)

Сокращения: АК — аортальный клапан, МК — митральный клапан, н/д — нет данных, N — количество включенных в исследование пациентов.

о количестве исходов в группах [13, 14], а одно исследование [15] не соответствовало критериям рандомизированного исследования, т.к. являлось когортным, в связи с чем данные исследования также были исключены из нашего анализа. Таким образом, окончательно в наш обзор было отобрано 8 исследований, процесс отбора релевантных исследований показан на рисунке 1.

Общая характеристика исследований. Для данного систематического обзора и метаанализа было отобрано 8 рандомизированных клинических исследований [9, 16-22]. Статьи, включенные в систематический обзор и метаанализ, были опубликованы с 1976 по 2014гг. Общее количество пациентов составило 4082 человека. Средний возраст больных составил 50,8 лет, мужчин — 2484 (60,9%). Средняя продол-

Таблица 2

Основные характеристики пациентов, включенных в исследования

Автор	Год	N	Возраст (лет)	Мужчины (%)	Вид АВК	АВК (целевое МНО)	АВК+аспирин (целевое МНО)	Средний срок наблюдения (лет)
Altman [16]	1976	122	н/д	75	Аценокумарол	ПВ в 1,8-2,3 от нормы	ПВ в 1,8-2,3 от нормы	2
Dale [17]	1977	148	51	75	н/д	10% от нормального Тромбо-теста	10% от нормального Тромбо-теста	2
Turpie [18]	1993	370	58	51	Варфарин	3,0-4,5 (3,0)	3,0-4,5 (3,1)	2,5
Meschengieser [19]	1997	503	53	58	Варфарин	3,5-4,5 (3,98)	2,5-3,5 (3,11)	2 (медиана)
Laffort [20]	2000	229	63	50	Варфарин	2,5-3,5 (3,03)	2,5-3,5 (3,04)	1
LIWACAP [21]	2007	198	60	47	Варфарин	3,0-4,5 (3,7)	2,0-3,0 (2,5)	0,5
Dong [22]	2011	1496	34	92	Варфарин	1,8-2,5	1,8-2,5	2
Wang [9]	2014	1016	37	39	Варфарин	1,8-2,5	1,8-2,5	2

Сокращения: АВК — антагонист витамина К, МНО — международное нормализованное отношение, н/д — нет данных, ПВ — протромбиновое время.

Таблица 3

Сравнение комбинации АВК с аспирином и монотерапии АВК

Исходы	Число исследований (n)	Общее количество пациентов (n)	Общее количество событий	Статистический метод	Размер эффекта
Тромбоэмболические события	8	4082	154 (3,8%)	ОШ, модель фиксированного эффекта, 95% ДИ	0,47 [0,33-0,67]
Летальные случаи	8	4082	97 (2,4%)	ОШ, модель фиксированного эффекта, 95% ДИ	0,58 [0,38-0,88]
Кровотечения	8	4082	136 (3,3%)	ОШ, модель фиксированного эффекта, 95% ДИ	1,41 [0,99-2,01]

Сокращения: ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал.

жительность периода наблюдения составила 1,75 года (табл. 1, 2).

Во всех включенных исследованиях антиагрегантом являлся аспирин в дозировках 500 мг/сут. [16], 1000 мг/сут. [17], 200 мг/сут. [20], 100 мг/сут. [18, 19, 21], 75-100 мг/сут. [9, 22].

Ряд исследований предшествовали появлению и широкому применению показателя МНО, а целевой уровень антикоагуляции оценивали по повышению протромбинового времени в 1,8-2,3 раза выше нормы [16] или повышению на 10% от нормального тромбо-теста [17]. Отметим, что в двух исследованиях целевое МНО составило от 1,8 до 2,5 [9, 22], высокий уровень целевого МНО от 3,0-3,5 до 4,5 в трех исследованиях [18, 19, 21], в одном исследовании целевые значения МНО составили от 2,5 до 3,5 [20].

Конечные точки и неблагоприятные исходы. Одним из критериев включения в систематический обзор являлось наличие в исследованиях сведений о конечных точках — тромбоэмболических событиях, кровотечениях и летальности. Из трех основных исходов критерии тромбоэмболических событий или артериальной тромбоэмболии для каждого исследования были четко определены. В большинстве исследова-

ний определения тромбоэмболических осложнений были схожими и включали в себя следующие состояния: ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку, другую системную тромбоэмболию, подтвержденную данными ультразвуковых исследований и/или хирургическим путем. В одном исследовании [20] необструктивные тромбозы механических протезов и транзиторная ишемическая атака рассматривались как незначительные эмболические события. Однако для нашего метаанализа данные исходы были классифицированы как серьезные тромбоэмболические события.

Данные, полученные о серьезных геморрагических осложнениях во включенных исследованиях, были менее однозначны. В исследовании Meschengieser 1997 [19] значимое геморрагическое событие определялось как кровотечение, требующее проведения переливания крови, госпитализации или которое является причиной смерти. В исследовании Turpie 1993 [18] большое кровотечение определялось как явное кровотечение, связанное с падением уровня гемоглобина более чем на 20 г/л, необходимостью переливания более двух единиц крови или любым внутривенным, внутримышечным, внутрисуставным или

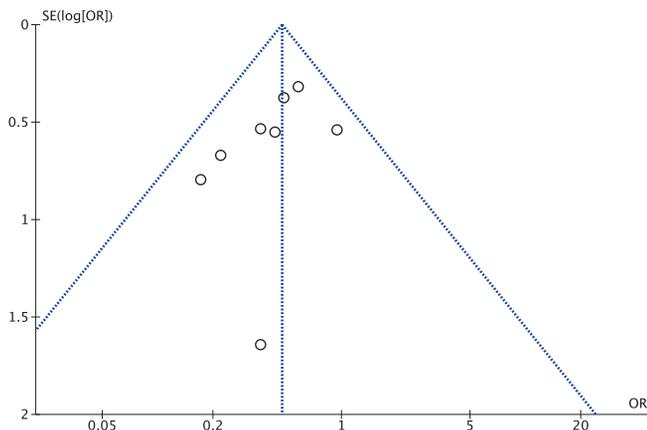


Рис. 2. Воронкообразная диаграмма (funnel plot): аспирин + АВК против монотерапии АВК. Тромбоэмболический риск.

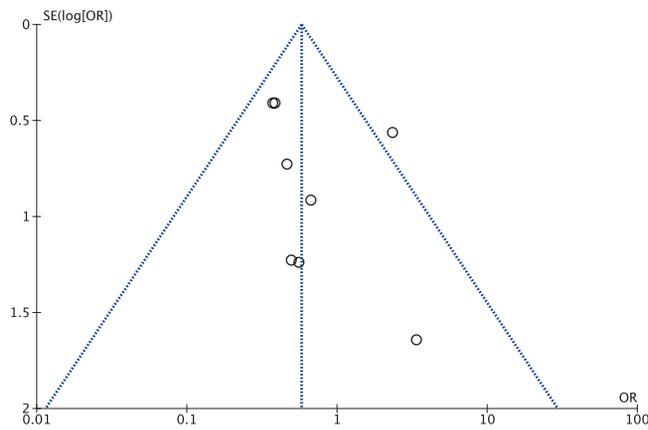


Рис. 3. Воронкообразная диаграмма (funnel plot): аспирин + АВК против монотерапии АВК. Летальные исходы.

ретроперитонеальным кровотечением. В исследовании LIWACAP 2007 [21] понятие большое кровотечение включало в себя: внутричерепное кровотечение, подтвержденное результатом компьютерной томографии; забрюшинное кровотечение, также подтвержденное данными компьютерной томографии; внутриглазное кровотечение, повлекшее за собой слепоту; внутрисуставное кровотечение; кровотечение, при котором концентрация гемоглобина снижалась >20 г/л или требовалось переливание >2 единиц крови или потребовало хирургического вмешательства. В двух исследованиях [16, 17] не было разделения кровотечений на большие и малые, в связи с этим в нашем метаанализе значимыми геморрагическими событиями были приняты любые случаи внутримозгового и желудочно-кишечного кровотечения, а также эпизоды кровохарканья. В исследовании Laffort 2000 [20] кровотечения также были классифицированы на большие и малые: большое кровотечение определялось как кровотечение, связанное с внезапным падением уровня гемоглобина >20 г/л и требующее переливания >2 единиц крови, кровотечение, требующее хирургического вмешательства и любое внутричерепное кровоизлияние. В двух исследованиях [9, 22] не было дано определения понятий большого и малого кровотечения, но предоставлены данные о локализации кровоизлияний, в связи с чем для нашего метаанализа значимое кровотечение было определено как кровоизлияние в мозг.

Данные о летальности были доступны для всех исследований и включали в себя общую летальность. Только в одном исследовании (LIWACAP 2007) [21] понятие "летальность" подразумевало внезапную сердечную смерть (смерть, наступившая в течение часа после появления симптомов и не спровоцированная несосудистой причиной), о других случаях смерти в исследовании не сообщалось.

Риск систематической ошибки во включенных исследованиях. Воронкообразные графики для тром-

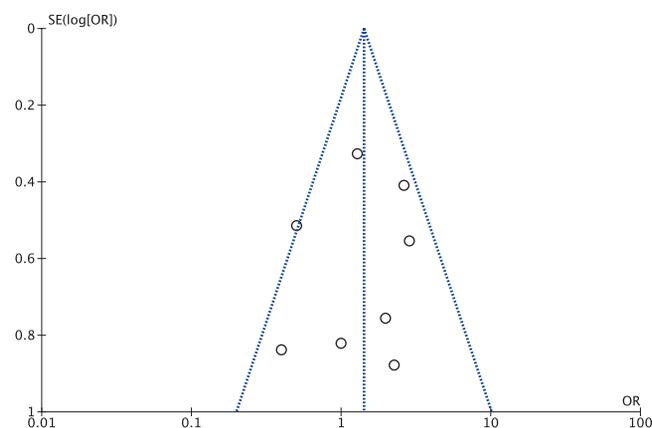


Рис. 4. Воронкообразная диаграмма (funnel plot): аспирин + АВК против монотерапии АВК. Кровотечения.

боэмболических событий, смертности и массивных кровотечений не продемонстрировали признаков систематической ошибки публикации (рис. 2, 3 и 4).

Тромбоэмболические события. Общее количество развития тромбоэмболических событий в группе приёма АВК с аспирином составило 49 (2,4% от 2037 пациентов), тогда как в группе монотерапии АВК — 105 (5,1% от 2045 пациентов). Добавление аспирина к АВК приводило к статистически значимому снижению тромбоэмболических осложнений. По сравнению с приемом только АВК, комбинация АВК и аспирина значимо снижала риск тромбоэмболических осложнений в 2,1 раза (ОШ: 0,47; 95% ДИ: 0,33-0,67; $p < 0,0001$). Тест на неоднородность был не значимым ($p = 0,63$, $I^2 = 0\%$) (рис. 5).

Летальность. Общее количество развития летальных случаев в группе приёма АВК с аспирином составило 36 (1,8% от 2037 пациентов), тогда как в группе монотерапии АВК — 105 (3,0% от 2045 пациентов). Объединенный анализ летальных событий показал, что общая смертность была статистически значимо

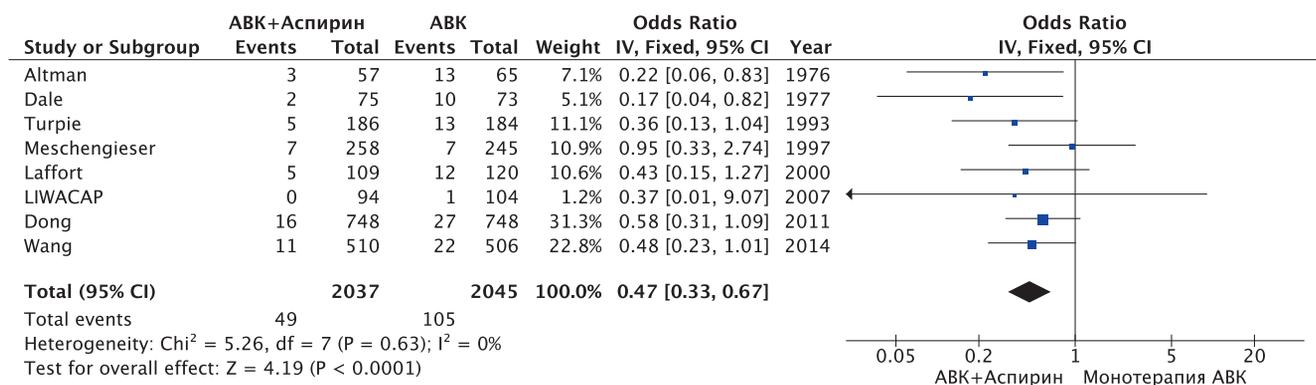


Рис. 5. "Форест" диаграмма ОШ (логарифмическая шкала) для тромбоемболических рисков в зависимости от добавления аспирина к АВК в сравнении с монотерапией АВК.

Примечание: центр каждой линии представляет ОШ для каждого исследования, а концы горизонтальных линий представляют 95% ДИ. Сплошная вертикальная линия представляет ОШ, равное 1.

Сокращения: АВК — антагонист витамина К, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

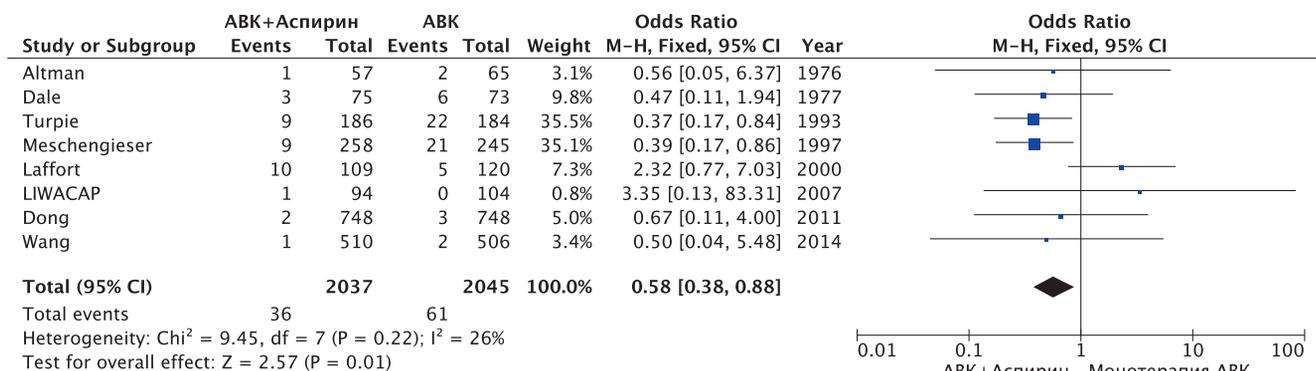


Рис. 6. "Форест" диаграмма ОШ (логарифмическая шкала) для летальных исходов в зависимости от добавления аспирина к АВК в сравнении с монотерапией АВК.

Примечание: центр каждой линии представляет ОШ для каждого исследования, а концы горизонтальных линий представляют 95% ДИ. Сплошная вертикальная линия представляет ОШ, равное 1.

Сокращения: АВК — антагонист витамина К, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

ниже в группе аспирина + АВК в сравнении с монотерапией АВК в 1,7 раз (ОШ: 0,58; 95% ДИ: 0,38-0,88; p=0,01). Тест на неоднородность был не значимым (p=0,22, I²=26%) (рис. 6).

Большие кровотечения. Общее количество развития случаев больших кровотечений в группе приёма АВК с аспирином составило 78 (3,8% от 2037 пациентов), тогда как в группе монотерапии АВК — 58 (2,8% от 2045 пациентов). Метаанализ показал, что частота больших кровотечений увеличивалась при комбинированной терапии АВК + аспирин по сравнению с монотерапией АВК, однако данные различия не достигли статистической значимости (ОШ: 1,41; 95% ДИ: 0,99-2,01; p=0,06). Тест на неоднородность был не значимым (p=0,14, I²=36%) (рис. 7).

В таблице 3 представлены обобщенные результаты развития основных клинических исходов у пациентов после протезирования клапанов сердца механическими протезами в группах сравнения терапии АВК + аспирин и монотерапии АВК.

Анализ подгрупп в зависимости от интенсивности антикоагулянтной терапии. Как известно, повышение МНО больше целевых значений на фоне приёма АВК увеличивает риск кровотечений. В наш метаанализ были включены два исследования [19, 21], в которых для группы приёма монотерапии АВК были определены более высокие целевые значения МНО (от 3,0-3,5 до 4,5), тогда как в группе приёма аспирина с АВК целевые значения МНО составили от 2,5 до 3,5. Общее количество развития случаев больших кровотечений в группе приёма АВК с аспирином составило 10 (2,8% от 352 пациентов), тогда как в группе монотерапии АВК — 13 (3,7% от 349 пациентов). Метаанализ показал, что в этих исследованиях риск больших кровотечений не различался между группами (ОШ: 0,76; 95% ДИ: 0,33-1,74; p=0,51) (рис. 8).

Также нами было рассмотрено влияние этих двух исследований [19, 21] на конечные точки смерти и тромбоемболических осложнений. Общее количество тромбоемболических событий в группе приёма

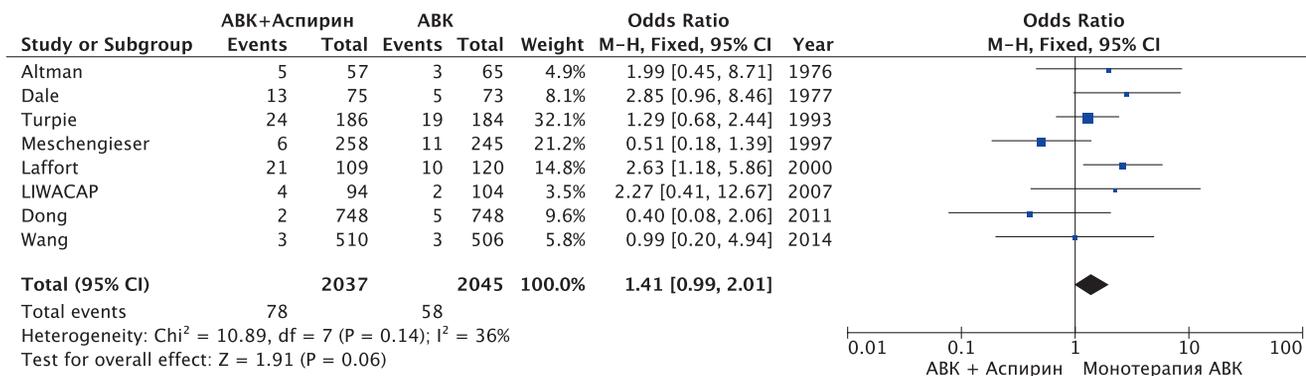


Рис. 7. "Форест" диаграмма ОШ (логарифмическая шкала) для больших кровотечений в зависимости от добавления аспирина к АВК в сравнении с монотерапией АВК.

Примечание: центр каждой линии представляет ОШ для каждого исследования, а концы горизонтальных линий представляют 95% ДИ. Сплошная вертикальная линия представляет ОШ, равное 1.

Сокращения: АВК — антагонист витамина К, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

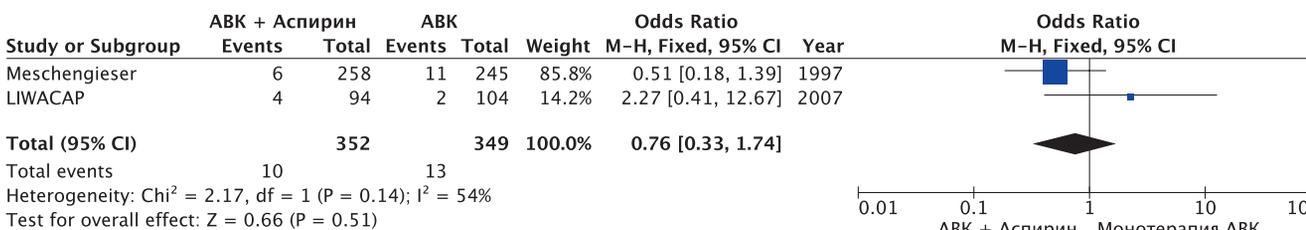


Рис. 8. "Форест" диаграмма ОШ (логарифмическая шкала) для больших кровотечений в исследованиях с высокоинтенсивной терапией варфарином.

Примечание: центр каждой линии представляет ОШ для каждого исследования, а концы горизонтальных линий представляют 95% ДИ. Сплошная вертикальная линия представляет ОШ, равное 1.

Сокращения: АВК — антагонист витамина К, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

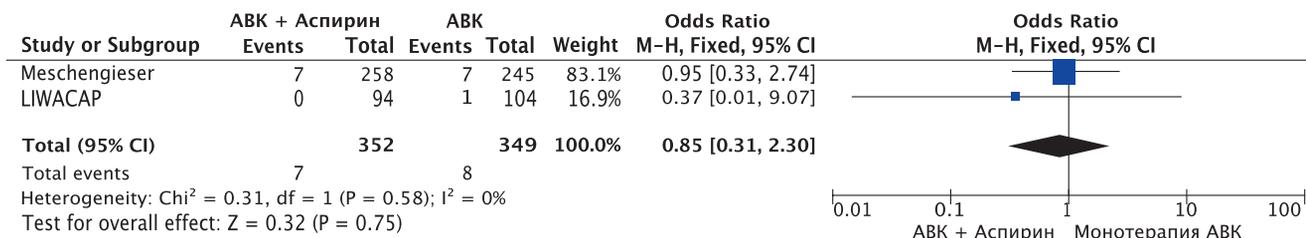


Рис. 9. "Форест" диаграмма ОШ (логарифмическая шкала) для тромбоемболических событий в исследованиях с высокоинтенсивной терапией варфарином.

Примечание: центр каждой линии представляет ОШ для каждого исследования, а концы горизонтальных линий представляют 95% ДИ. Сплошная вертикальная линия представляет ОШ, равное 1.

Сокращения: АВК — антагонист витамина К, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

АВК с аспирином составило 7 (2,0% от 352 пациентов), тогда как в группе монотерапии АВК — 8 (2,3% от 349 пациентов), летальных исходов 10 (2,8% от 352 пациентов) и 21 (6,0% от 349 пациентов), соответственно. Метаанализ показал, что риск тромбоемболических событий между группами статистически значимо не различался в группе приёма АВК + аспирин по сравнению с монотерапией АВК (ОШ: 0,85; 95% ДИ: 0,31-2,30; p=0,75), в то же время частота летальных исходов статистически значимо снижалась (ОШ: 0,45; 95% ДИ: 0,21-0,96; p=0,04) (рис. 9, 10).

В связи с чем для проверки возможного влияния на общие результаты метаанализа исследования с высокими значениями целевого МНО (Meschengieser 1997 [19] и LIWACAP 2007 [21]) были исключены из общего анализа.

Общее количество случаев больших кровотечений в группе приёма АВК с аспирином составило 68 (4,0% от 1685 пациентов), тогда как в группе монотерапии АВК — 45 (2,7% от 1696 пациентов). Метаанализ после исключения вышеуказанных исследований показал, что риск кровотечений статистически значимо

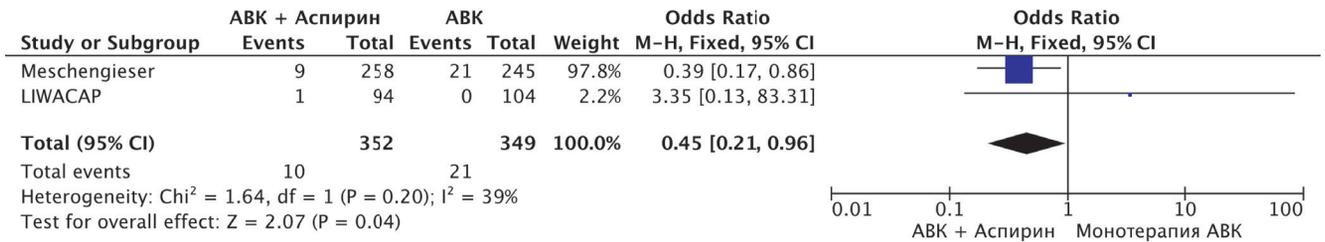


Рис. 10. "Форест" диаграмма ОШ (логарифмическая шкала) для летальных исходов в исследованиях с высокоинтенсивной терапией варфарином.

Примечание: центр каждой линии представляет ОШ для каждого исследования, а концы горизонтальных линий представляют 95% ДИ. Сплошная вертикальная линия представляет ОШ, равное 1.

Сокращения: ABK — антагонист витамина К, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

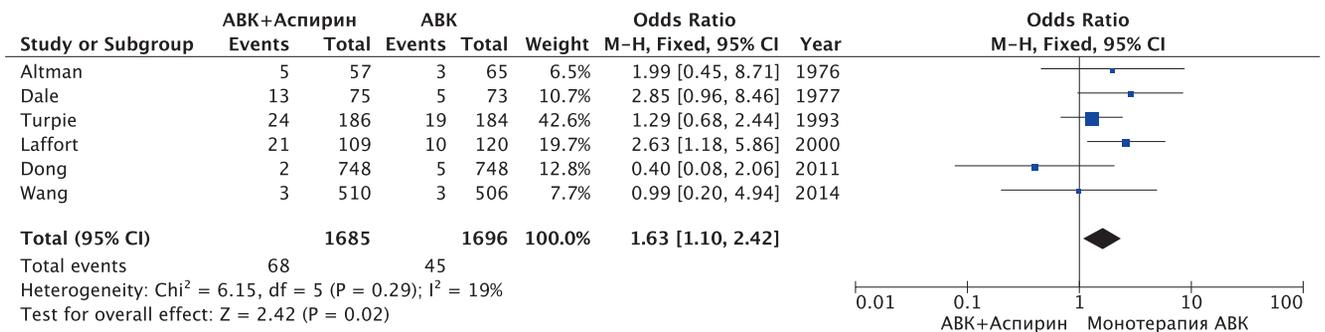


Рис. 11. "Форест" диаграмма ОШ (логарифмическая шкала) для больших кровотечений в зависимости от добавления аспирина к АВК в сравнении с монотерапией АВК. Исключены исследования Meschengieser 1997 и LIWACAP 2007.

Примечание: центр каждой линии представляет ОШ для каждого исследования, а концы горизонтальных линий представляют 95% ДИ. Сплошная вертикальная линия представляет ОШ, равное 1.

Сокращения: ABK — антагонист витамина К, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

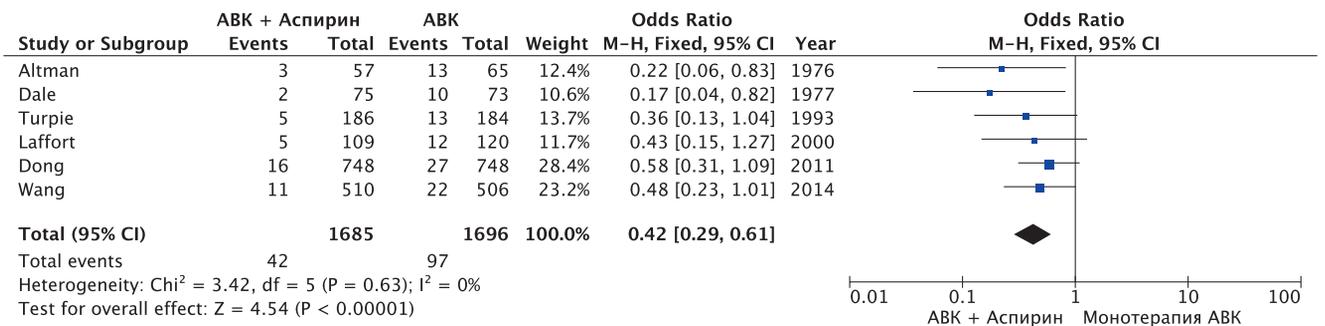


Рис. 12. "Форест" диаграмма ОШ (логарифмическая шкала) тромбоемболических рисков в зависимости от добавления аспирина к АВК в сравнении с монотерапией АВК. Исключены исследования Meschengieser 1997 и LIWACAP 2007.

Примечание: центр каждой линии представляет ОШ для каждого исследования, а концы горизонтальных линий представляют 95% ДИ. Сплошная вертикальная линия представляет ОШ, равное 1.

Сокращения: ABK — антагонист витамина К, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

увеличивался при добавлении аспирина к АВК по сравнению с монотерапией АВК (ОШ: 1,63; 95% ДИ: 1,1-2,42; $p=0,02$) (рис. 11). Также было рассмотрено влияние исключения этих исследований на конечные точки смерти и тромбоемболических осложнений. Общее количество тромбоемболических событий в группе приёма АВК с аспирином составило 42 (2,5% от 1685 пациентов), тогда как в группе монотерапии АВК — 97 (5,7% от 1696 пациентов), леталь-

ных исходов 26 (1,5% от 1685 пациентов) и 40 (2,4% от 1696 пациентов), соответственно. Метаанализ показал, что риск тромбоемболических событий статистически значимо снижался в группе приёма АВК + аспирин по сравнению с монотерапией АВК (ОШ: 0,42; 95% ДИ: 0,29-0,61; $p<0,00001$), в то же время частота летальных исходов между группами статистически значимо не различалась (ОШ: 0,65; 95% ДИ: 0,39-1,08; $p=0,09$) (рис. 12, 13).

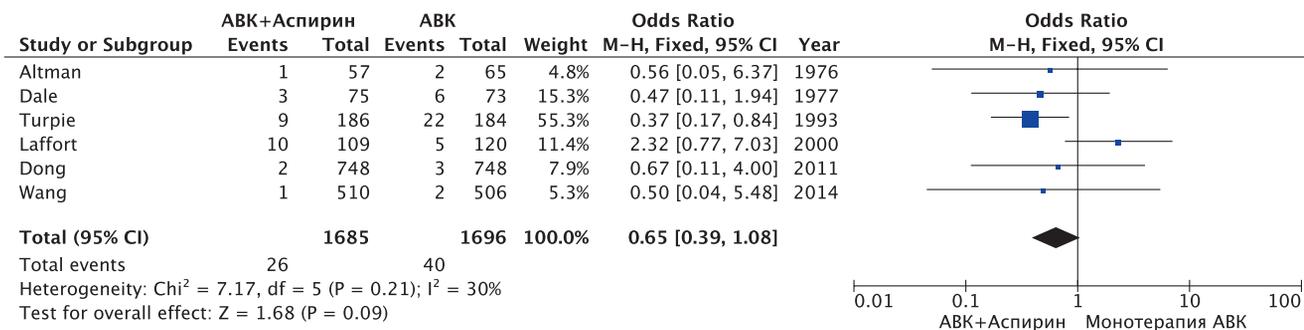
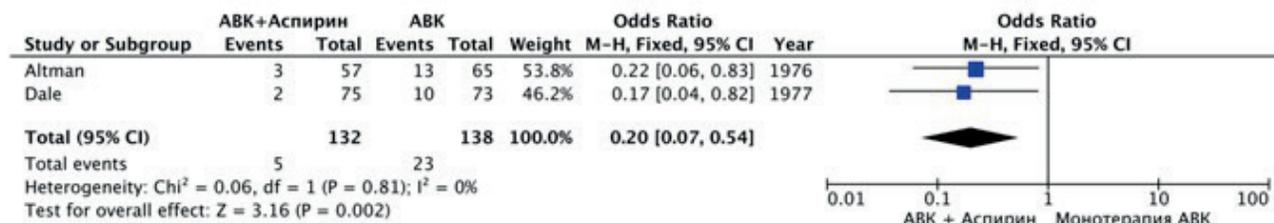


Рис. 13. "Форест" диаграмма ОШ (логарифмическая шкала) для летальных исходов в зависимости от добавления аспирина к АВК в сравнении с монотерапией АВК. Исключены исследования Meschengieser 1997 и LIWACAP 2007.

Примечание: центр каждой линии представляет ОШ для каждого исследования, а концы горизонтальных линий представляют 95% ДИ. Сплошная вертикальная линия представляет ОШ, равное 1.

Сокращения: АВК — антагонист витамина К, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

До 1990г.



После 1990г.

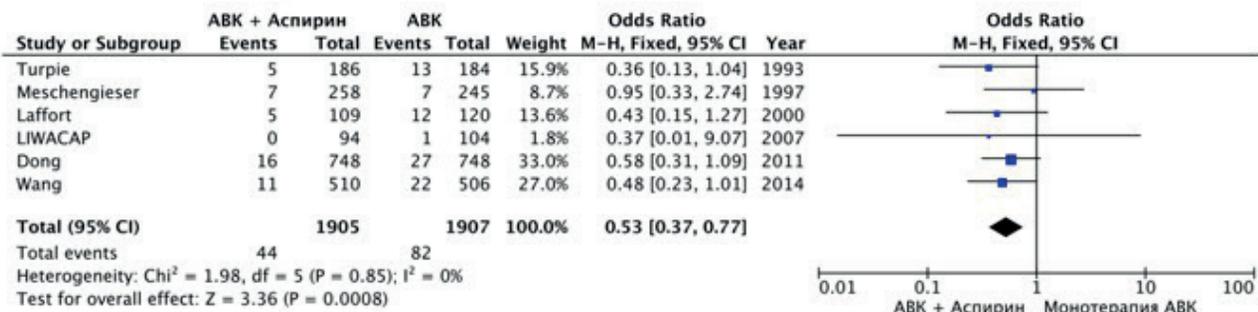


Рис. 14. "Форест" диаграмма ОШ (логарифмическая шкала) тромбоземболических рисков в зависимости от добавления аспирина к АВК в сравнении с монотерапией АВК. Анализ подгрупп, включающих исследования, выполненные до и после 1990г.

Примечание: центр каждой линии представляет ОШ для каждого исследования, а концы горизонтальных линий представляют 95% ДИ. Сплошная вертикальная линия представляет ОШ, равное 1.

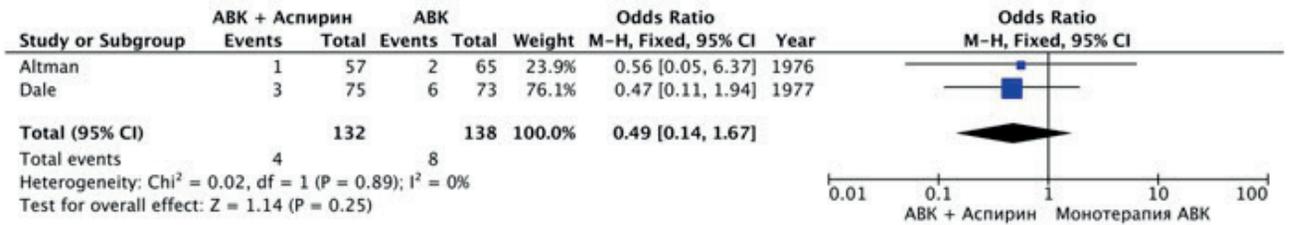
Сокращения: АВК — антагонист витамина К, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

Анализ подгрупп в зависимости от метода контроля эффективности антикоагулянтной терапии

Как уже отмечалось, до 1990г не было стандартизованной оценки эффективности терапии АВК после операций протезирования клапанов сердца механическими протезами. В нашем метаанализе выполнен анализ подгрупп, сформированных в соответствии с эпохой исследования — до и после 1990г (год начала широкого применения стандартизированного

МНО). Исследований, выполненных до 1990г, было всего два — Altman [16] и Dale [17], в них вошло 270 пациентов. Шесть исследований были опубликованы после 1990г (Turpie [18], Meschengieser [19], Laffort [20], LIWACAP [21], Dong [22], Wang [9]), общее количество включенных больных составило 3812 человек. Риск развития тромбоземболических событий статистически значимо снижился в обеих подгруппах (до и после 1990г) в группе приёма АВК + аспирин

До 1990г.



После 1990г.

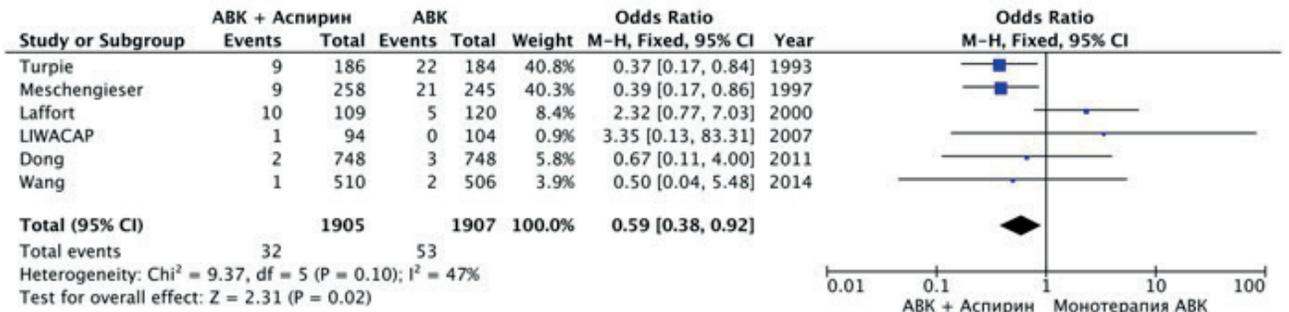
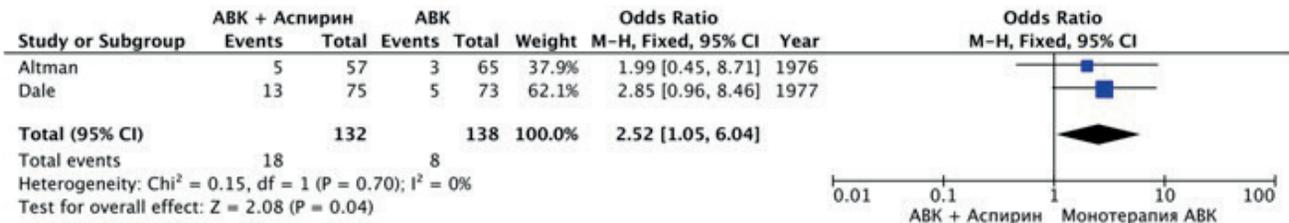


Рис. 15. "Форест" диаграмма ОШ (логарифмическая шкала) летальных исходов в зависимости от добавления аспирина к АВК в сравнении с монотерапией АВК. Анализ подгрупп, включающих исследования, выполненные до и после 1990г.

Примечание: центр каждой линии представляет ОШ для каждого исследования, а концы горизонтальных линий представляют 95% ДИ. Сплошная вертикальная линия представляет ОШ, равное 1.

Сокращения: АВК — антагонист витамина К, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

До 1990г.



После 1990г.

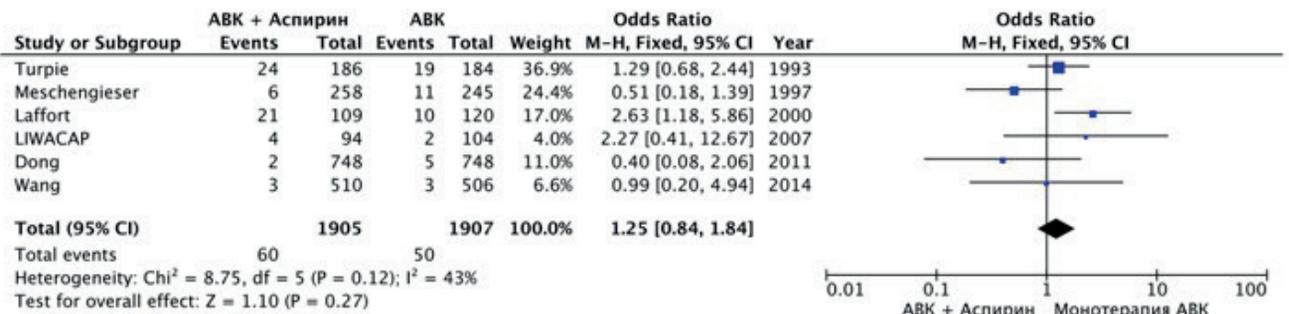


Рис. 16. "Форест" диаграмма ОШ (логарифмическая шкала) больших геморрагических событий в зависимости от добавления аспирина к АВК в сравнении с монотерапией АВК. Анализ подгрупп, включающих исследования, выполненные до и после 1990г.

Примечание: центр каждой линии представляет ОШ для каждого исследования, а концы горизонтальных линий представляют 95% ДИ. Сплошная вертикальная линия представляет ОШ, равное 1.

Сокращения: АВК — антагонист витамина К, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

по сравнению с монотерапией АВК (до 1990г: ОШ: 0,20; 95% ДИ: 0,07-0,54; $p=0,002$; после 1990г: ОШ: 0,53; 95% ДИ: 0,37-0,77; $p=0,0008$) (рис. 14). В нашем метаанализе количество летальных исходов в подгруппе до 1990г значимо не различалось в группе приёма АВК + аспирин по сравнению с монотерапией АВК (ОШ: 0,49; 95% ДИ: 0,14-1,67; $p=0,25$), напротив в подгруппе после 1990г статистически значимо снижался риск летальных событий в группе приёма АВК + аспирин (ОШ: 0,59; 95% ДИ: 0,38-0,92; $p=0,02$) (рис. 15). Метаанализ показал, что риск развития больших кровотечений в подгруппе до 1990г был статистически значимо выше в группе приёма АВК + аспирин по сравнению с монотерапией АВК (ОШ: 2,52; 95% ДИ: 1,05-6,04; $p=0,04$), тогда как в подгруппе после 1990г значимых различий получено не было (ОШ: 1,25; 95% ДИ: 0,84-1,84; $p=0,27$) (рис. 16). Вероятно, полученные результаты относительно увеличения риска развития больших геморрагических событий в группе двойной терапии связаны не только с отсутствием стандартизированной оценки эффективности терапии АВК, но и с использованием больших дозировок аспирина в добавлении к АВК: в исследовании Altman [16] назначали по 500 мг/сут., в исследовании Dale [17] по 1000 мг/сут.

Обсуждение

Согласно последним клиническим рекомендациям Американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)) [23] по ведению пациентов с клапанными пороками сердца за 2020г, сообщается о снижении класса рекомендаций и уровня доказательности добавления аспирина к АВК для больных после протезирования клапанов сердца механическим протезом (класс 2b, уровень B-R). Напомним, в предшествующих рекомендациях ACC/AHA по ведению пациентов с клапанными пороками сердца за 2017г добавление аспирина в дозе 75-100 мг к терапии АВК было рекомендовано всем пациентам с имплантированными механическими протезами (1A) [24]. Следует обратить внимание, что данная рекомендация основывалась в основном на результатах двух небольших исследований (Turpie, Meschengieser), выполненных в 1993 и 1997г, соответственно [18, 19]. В исследовании Turpie 1993 было включено 370 пациентов, причем большинство пациентов имели ишемическую болезнь сердца, в связи с чем назначение аспирина в дополнение к варфарину закономерно приводило к снижению смертности от сердечно-сосудистых причин в отличие от монотерапии варфарином, тогда как риск больших кровотечений в группах был сопоставим. Однако при изучении структуры развившихся кровотечений видно, что такое тяжелое осложнение, как внутричерепное кровоизлияние, возникло у 8 пациентов, получавших аспирин со-

вместно с АВК, и всего лишь у 3 пациентов, получавших только АВК. В исследовании Meschengieser 1997 [19] было включено 503 пациента, проводилось сравнение монотерапии АВК с поддержанием высоких цифр МНО (3,5-4,5) и добавление аспирина к варфарину на фоне МНО от 2,5 до 3,5. Примечательно, что частота развития тромбоэмболических событий в группе монотерапии АВК в сравнении с группой добавления аспирина к АВК была одинаковой (2,8% и 2,7%, соответственно), аналогично и частота развития больших кровотечений в исследуемых группах не различалась (4,5% и 2,3%, соответственно). Как и в предыдущем исследовании при изучении структуры развившихся кровотечений, обнаружено, что в группе монотерапии варфарином на фоне высоких значений МНО произошло 3 внутричерепных кровоизлияния, тогда как в группе комбинированной терапии ни одного.

Снижение класса и уровня доказательности добавления аспирина к АВК для больных после протезирования клапанов сердца механическим протезом в рекомендациях ACC/AHA 2020г основано на результатах крупного систематического обзора и метаанализа, опубликованного в 2013г Кокрановским сообществом (Cochrane Database of Systematic Reviews). В анализ было включено 13 исследований с общим количеством больных 4122 в период с 1971 по 2011гг. По сравнению с монотерапией АВК добавление антиагреганта (аспирина/дипиридамола) было ассоциировано со статистически значимым снижением риска тромбоэмболических осложнений в 2,3 раза (ОШ: 0,43; 95% ДИ: 0,32-0,59; $p<0,00001$) и общей смертности в 1,7 раза (ОШ: 0,57; 95% ДИ: 0,42-0,78; $p=0,0004$). Однако в то же время статистически значимо увеличивался и риск больших кровотечений (ОШ: 1,58; 95% ДИ: 1,14-2,18; $p=0,006$), что, по-видимому, и послужило причиной к снижению класса и уровня доказательности рекомендаций [8].

Отметим, что качество большинства включенных в этот систематический обзор исследований было низким, что, возможно, отражало эпоху, когда были выполнены некоторые из них (1970-е и 1980-е годы, т.е. до появления широкого применения стандартизированного МНО) [25].

В нашем анализе проводилось исследование аспирина в добавление к АВК, как наиболее распространенного антиагреганта, используемого в клинической практике. Полученные результаты в отношении статистически значимого снижения частоты развития тромбоэмболических событий убеждают нас в несомненной пользе добавления аспирина к АВК. Однако остается спорным вопрос профиля безопасности комбинации аспирина и АВК. Так, в нашей работе проведение объединенного анализа всех восьми исследований выявило отсутствие статистической значимости в частоте развития больших

кровотечений на фоне терапии АВК + аспирин по сравнению с монотерапией АВК, тогда как в метаанализе Кокрановского сообщества за 2013г показано статистически значимое увеличение частоты геморрагических событий в группе двойной терапии. Вероятно, полученные нами результаты связаны с добавлением в метаанализ исследования Wang 2014 [9], в которое было включено достаточно большое количество больных (N=1016). Кроме того, при добавлении аспирина к АВК использовались низкие его дозировки (75-100 мг/сут.), а целевое МНО было в пределах от 1,8 до 2,5. Также важно отметить, что при проведении операции протезирования клапанов использовались современные механические протезы с низким профилем тромбогенности, что позволяло поддерживать невысокие значения МНО, тем самым снизить риск кровотечений. Так, частота тромбоэмболических осложнений в исследовании Wang 2014 в группе комбинации ОАК и низких доз аспирина составила 2,2% по сравнению с 4,3% при применении только ОАК (ОШ: 0,48; 95% ДИ: 0,23-1,01). Частота развития больших геморрагических событий

была сопоставима и в обеих группах составила по 0,6% (ОШ: 0,99; 95% ДИ: 0,20-4,94).

Заключение

Добавление аспирина к АВК по сравнению с монотерапией АВК статистически значимо снижает риск системной эмболии и смерти у пациентов с механическими протезами клапанов сердца, при отсутствии статистически значимых различий в частоте развития больших кровотечений. Полученные нами результаты требуют дальнейшей проверки и проведения крупных исследований с использованием современных механических протезов клапанов сердца с низким профилем тромбогенности и возможного поддержания более низких целевых значений МНО при приёме АВК с аспирином для оценки эффективности и безопасности применения этой комбинации препаратов.

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

Литература/References

- Sun JC, Davidson MJ, Lamy A, et al. Antithrombotic management of patients with prosthetic heart valves: current evidence and future trends. *Lancet*. 2009;374:565-76. doi:10.1016/S0140-6736(09)60780-7.
- Chesebro JH, Adams PC, Fuster V, et al. Antithrombotic therapy in patients with valvular heart disease and prosthetic heart valves. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8:41B-56B. doi:10.1016/S0735-1097(86)80006-7.
- Stein PD, Alpert JS, Copeland J, et al. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest*. 1992;102:445S-455S. doi:10.1378/CHEST.102.4.SUPPLEMENT.445S.
- Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briët E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation*. 1994;89:635-41. doi:10.1161/01.CIR.89.2.635.
- Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33:2451-96. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHS109.
- Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, et al. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 1995;333:11-7. doi:10.1056/NEJM199507063330103.
- Leiria TLL, Lopes RD, Williams JB, et al. Antithrombotic therapies in patients with prosthetic heart valves: guidelines translated for the clinician. *J Thromb Thrombolysis*. 2011;31:514-22. doi:10.1007/S11239-011-0574-9.
- Massel DR, Little SH. Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(7):CD003464. doi:10.1002/14651858.CD003464.pub2.
- Wang J, Dong M, Song G. Combined Low-dose Aspirin and Warfarin Anticoagulant Therapy of Postoperative Atrial Fibrillation Following Mechanical Heart Valve Replacement. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2014;34:902-6. doi:10.1007/s11596-014-1371-4.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097.
- Sereda AP, Andrianova MA. Study Design Guidelines. *Traumatol Orthop Russ*. 2019;25:165-84. doi:10.21823/2311-2905-2019-25-3-165-184.
- Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. 2019;336. doi:10.1136/bmj.4898.
- Elsisi GH, Eldessouki R, Kalo Z, et al. Cost-Effectiveness of the Combined Use of Warfarin and Low-Dose Aspirin versus Warfarin Alone in Egyptian Patients with Aortic Valve Replacements: A Markov Model. *Value in health regional issues*. 2014;4:24-30. doi:10.1016/J.VHRI.2014.06.004.
- EI-Hamamsy MH, Elsis GH, Eldessouki R, et al. Economic Evaluation of the Combined Use of Warfarin and Low-dose Aspirin Versus Warfarin Alone in Mechanical Valve Prostheses. *Appl Health Econ Health Policy*. 2016;14(4):431-40. doi:10.1007/s40258-016-0238-1.
- Poli D, Antonucci E, Pengo V, et al. Association of Antiplatelet and Anticoagulant Treatment in Patients with Mechanical Prosthetic Heart Valves. Data from the Observational Multicentre PLECTRUM Study. *Fortune Journals*. 2021;05. doi:10.26502/fccm.92920186.
- Altman R, Bouillon F, Rouvier J, et al. Aspirin and prophylaxis of thromboembolic complications in patients with substitute heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1976;72(1):127-9.
- Dale J, Myhre E, Storstein O, et al. Prevention of arterial thromboembolism with acetylsalicylic acid. A controlled clinical study in patients with aortic ball valves. *Am Heart J*. 1977;94:101-11. doi:10.1016/S0002-8703(77)80351-7.
- Turpie AGG, Gent M, Laupacis A, et al. A comparison of aspirin with placebo in patients with warfarin after heart-valve replacement. *N Engl J Med*. 1993;324-9.
- Meschgieser SS, Fondevila CG, Frontroth J, et al. Low-intensity oral anticoagulation plus low-dose aspirin versus high-intensity oral anticoagulation alone: a randomized trial in patients with mechanical prosthetic heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;113:910-6. doi:10.1016/S0022-5223(97)70264-2.
- Laffort P, Roudaut R, Roques X, et al. Early and long-term (one-year) effects of the association of aspirin and oral anticoagulant on thrombi and morbidity after replacement of the mitral valve with the st. jude medical prosthesis: A clinical and transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:739-46. doi:10.1016/S0735-1097(99)00598-7.
- Pengo V, Palareti G, Cucchini U, et al. Low-intensity oral anticoagulant plus low-dose aspirin during the first six months versus standard-intensity oral anticoagulant therapy after mechanical heart valve replacement: a pilot study of low-intensity warfarin and aspirin in cardiac prostheses (LIWACAP). *Clin Appl Thromb Hemost*. 2007;13:241-8. doi:10.1177/1076029607302544.
- Dong MF, Ma ZS, Ma SJ, et al. Anticoagulation therapy with combined low dose aspirin and warfarin following mechanical heart valve replacement. *Thromb Res*. 2011;128:e91-e94. doi:10.1016/J.THROMRES.2011.07.006.
- 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. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:e25-e197. doi:10.1016/J.JACC.2020.11.018.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:252-89. doi:10.1016/j.jacc.2017.03.011.
- Taberner DA, Poller L, Thomson JM. Quality control of the prothrombin time and international normalized ratios. National and international schemes. *Ric Clin Lab*. 1990;20:59-69. doi:10.1007/BF02910149.

Тромболитическая терапия в сравнении с нефракционированным гепарином в лечении гемодинамически стабильных пациентов с тромбоэмболией легочной артерии: систематический обзор и метаанализ

Черепанова Н. А.^{1,2}, Подлипаева А. А.², Андреева Е. С.², Умярова Э. Н.¹, Муллова И. С.^{1,2}, Павлова Т. В.¹, Дупляков Д. В.^{1,2}

В настоящее время проведение тромболитической терапии (ТЛТ) при тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) рекомендуется только пациентам высокого риска. Вместе с тем в реальной практике врачи часто проводят ТЛТ у гемодинамически стабильных пациентов. При этом основное противоречие возникает из-за различных соотношений риска и пользы проведения ТЛТ в сравнении с монотерапией антикоагулянтами.

Цель. Оценить преимущества проведения ТЛТ по сравнению с монотерапией нефракционированным гепарином (НФГ) у гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА в снижении смертности, рецидивов и риска кровотечений.

Материал и методы. Поиск рандомизированных контролируемых исследований проводился в базах данных PubMed, Embase, Cochrane Library. Из найденных 3050 публикаций для детального исследования было отобрано 100 статей, в результате проведения их подробного анализа в итоге по установленным первоначально критериям осталось 7 рандомизированных клинических исследований, в которых принимало участие 1611 пациентов.

Результаты. Проведение ТЛТ у пациентов с ТЭЛА и стабильной гемодинамикой, в сравнении с НФГ, показало тенденцию к снижению частоты госпитальной смерти: 2,39% vs 3,68% (отношение шансов (ОШ): 0,73; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,34-1,57) и снижению комбинированной конечной точки — смерть и/или рецидив ТЭЛА: 3,14% vs 5,15% (ОШ: 0,61; ДИ: 0,37-1,01). При этом отмечалось статистически значимое увеличение количества больших кровотечений: 8,81% vs 2,70% (ОШ: 3,35; 95% ДИ: 2,06-5,45). Введение тромболитического препарата у пациентов с ТЭЛА и стабильной гемодинамикой позволяет снизить уровень давления в легочной артерии, уменьшить дефекты перфузии по данным сцинтиграфии легких, потребность в эскалации терапии в большей степени, чем монотерапия НФГ. Однако неоднородность исследований и небольшое число участников требуют осторожности при интерпретации результатов подобных публикаций.

Заключение. Проведение ТЛТ у пациентов с ТЭЛА и стабильной гемодинамикой имеет тенденцию к снижению смертности и/или частоты рецидивов ТЭЛА, но увеличивает частоту больших кровотечений. В дальнейших исследованиях необходимо определить фенотипы пациентов с ТЭЛА со стабильной гемодинамикой, которые выиграют от проведения ТЛТ.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, промежуточный риск, тромболитическая терапия, нефракционированный гепарин, метаанализ.

Отношения и деятельность: нет.

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

Черепанова Н. А.* — аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-7704-0866, Подлипаева А. А. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-2417-6532, Андреева Е. С. — врач-кардиолог, ORCID: нет, Умярова Э. Н. — врач-кардиолог отделения сосудистой хирургии № 2 клиники факультетской хирургии, ORCID: 0000-0001-6430-3770, Муллова И. С. — к.м.н., ассистент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-9321-6251, Павлова Т. В. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-3301-1577, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, зам. главного врача по медицинской части, ORCID: 0000-0002-6453-2976.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
63cherepanova@mail.ru

ДИ — доверительный интервал, НФГ — нефракционированный гепарин, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, ПЖ — правый желудочек, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, рТАП — рекомбинантный тканевый активатор плазминогена, ТЛТ — тромболитическая терапия, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

Рукопись получена 15.06.2022

Рецензия получена 01.07.2022

Принята к публикации 31.07.2022



Для цитирования: Черепанова Н. А., Подлипаева А. А., Андреева Е. С., Умярова Э. Н., Муллова И. С., Павлова Т. В., Дупляков Д. В. Тромболитическая терапия в сравнении с нефракционированным гепарином в лечении гемодинамически стабильных пациентов с тромбоэмболией легочной артерии: систематический обзор и метаанализ. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3S):5120. doi:10.15829/1560-4071-2022-5120. EDN UYVPL

Thrombolysis versus unfractionated heparin for hemodynamically stable patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis

Cherepanova N. A.^{1,2}, Podlipaeva A. A.², Andreeva E. S.², Umyarova E. N.¹, Mullova I. S.^{1,2}, Pavlova T. V.¹, Duplyakov D. V.^{1,2}

Currently, thrombolytic therapy (TLT) for pulmonary embolism (PE) is recommended only for patients with high-risk PE. At the same time, in real practice, TLT is often performed in hemodynamically stable patients. The main contradiction arises due to the different risk-benefit ratio of TLT in comparison with anticoagulant monotherapy.

Aim. To assess the benefits of TLT, compared with unfractionated heparin (UFH) monotherapy, in hemodynamically stable patients with PE in reducing mortality, recurrence of PE and risk of bleeding.

Material and methods. Randomized controlled trials were searched in PubMed, Embase, and Cochrane Library databases. Of the 3050 publications found, 100 papers were selected for a detailed study. As a result of detailed analysis, 7 randomized clinical trials (n=1611) remained according to established criteria.

Results. TLT in hemodynamically stable patients with PE, in comparison with UFH, showed a tendency to decrease in the in-hospital death rate: 2,39% vs 3,68 (odds ratio (OR): 0,73; 95% confidence interval (CI): 0,34-1,57), and a decrease in the composite endpoint (death and/or recurrent PE): 3,14% vs 5,15% (OR: 0,61; CI: 0,37-1,01). There was a significant increase in the number of major bleeding: 8,81% vs 2,70% (OR: 3,35; 95% CI: 2,06-5,45). TLT in hemodynamically stable patients with PE to a greater extent can reduce the pulmonary blood pressure, perfusion defects according to lung scintigraphy, as well as the need for therapy intensification. However, the heterogeneity of studies and the small number of participants require caution when interpreting their results.

Conclusion. TLT in patients with PE and stable hemodynamics tends to reduce mortality and/or recurrence of PE, but increases the incidence of major bleeding. Further studies need to determine the phenotypes of hemodynamically stable patients with PE who would benefit from TLT.

Keywords: pulmonary embolism, intermediate risk, thrombolytic therapy, unfractionated heparin, meta-analysis.

Relationships and Activities: none.

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

Cherepanova N. A.* ORCID: 0000-0002-7704-0866, Podlipaeva A. A. ORCID: 0000-0002-2417-6532, Andreeva E. S. ORCID: none, Umyarova E. N. ORCID:

0000-0001-6430-3770, Mullova I. S. ORCID: 0000-0002-9321-6251, Pavlova T. V. ORCID: 0000-0003-3301-1577, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976.

*Corresponding author:
63cherepanova@mail.ru

Received: 15.06.2022 **Revision Received:** 01.07.2022 **Accepted:** 31.07.2022

For citation: Cherepanova N. A., Podlipaeva A. A., Andreeva E. S., Umyarova E. N., Mullova I. S., Pavlova T. V., Duplyakov D. V. Thrombolysis versus unfractionated heparin for the initial treatment of hemodynamically stable patients with pulmonary embolism — a systematic review and meta-analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3S):5120. doi:10.15829/1560-4071-2022-5120. EDN UWPLK

Ключевые моменты

- Проведение тромболитической терапии у пациентов с ТЭЛА и стабильной гемодинамикой, в сравнении с нефракционированным гепарином, имеет тенденцию к снижению частоты госпитальной смерти: 2,39% vs 3,68% (ОШ: 0,73; 95% ДИ: 0,34-1,57) и снижению комбинированной конечной точки — смерть и/или рецидив ТЭЛА: 3,14% vs 5,15% (ОШ: 0,61; ДИ: 0,37-1,01).
- При этом отмечалось статистически значимое увеличение количества больших кровотечений: 8,81% vs 2,70% (ОШ: 3,35; 95% ДИ: 2,06-5,45).

В настоящее время проведение тромболитической терапии (ТЛТ) при тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) рекомендуется только пациентам с ТЭЛА высокого риска (уровень доказанности IA), т.к. госпитальная летальность у этой категории пациентов может превышать 40% [1]. Целесообразность ТЛТ у пациентов с ТЭЛА, имеющих стабильную гемодинамику при поступлении в стационар, обсуждается в течение последних трех десятилетий. Пациенты данной группы имеют существенно меньший риск смерти в стационаре [2]. При этом основное противоречие возникает из-за различных соотношений риска и пользы проведения тромболитической терапии в сравнении с монотерапией антикоагулянтами в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) [1].

Цель проведения метаанализа — оценка преимуществ в снижении смертности, рецидивов ТЭЛА и риска кровотечений, связанных с проведением ТЛТ, по сравнению с монотерапией антикоагулянтами у гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА.

Материал и методы

Поиск публикаций и отбор исследований. На первом этапе работы был выполнен поиск релевантных

Key messages

- Thrombolytic therapy in patients with pulmonary embolism and stable hemodynamics, compared with unfractionated heparin, tends to reduce inhospital mortality rate (2,39% vs 3,68% (OR: 0,73; 95% CI: 0,34-1,57)) and composite endpoint — death and/or recurrent PE: 3,14% vs 5,15% (OR: 0,61; CI: 0,37-1,01).
- There was a significant increase in major bleeding as follows: 8,81% vs 2,70% (OR: 3,35; 95% CI: 2,06-5,45).

источников в нескольких электронных базах данных, включая PubMed, Embase, Cochrane Library за период с 01.01.1970 по 31.12.2021 (последнее обращение). Поисковыми терминами служили — thrombolysis, thrombolytic therapy, pulmonary embolism, reperfusion, PE intermediate risk, hemodynamically stable PE, submassive PE. Язык публикаций — английский. Алгоритм поиска информации был разработан в соответствии с требованиями и положениями отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA) [3]. Тезисы докладов, протоколы заседаний, монографии, клинические случаи и серии случаев в анализ не включались. Процесс отбора исследований представлен на рисунке 1.

Критерии включения/исключения. В анализ включались РКИ, если они отвечали следующим критериям: а) ТЭЛА со стабильной гемодинамикой/промежуточным риском при поступлении; б) проведение системного тромболитического лечения; в) использование нефракционированного гепарина (НФГ) в качестве антикоагулянта сравнения; г) возраст 18 лет и старше.

При первичном отборе с использованием вышеописанных поисковых запросов было получено 2489 публикаций с помощью PubMed, 366 публикаций — Cochrane Library, 195 публикаций из Embase.

Из анализа исключались исследования, в которых участвовали пациенты с ТЭЛА высокого риска/ге-

Ключевые слова: ТЭЛА, тромболизис, реперфузия

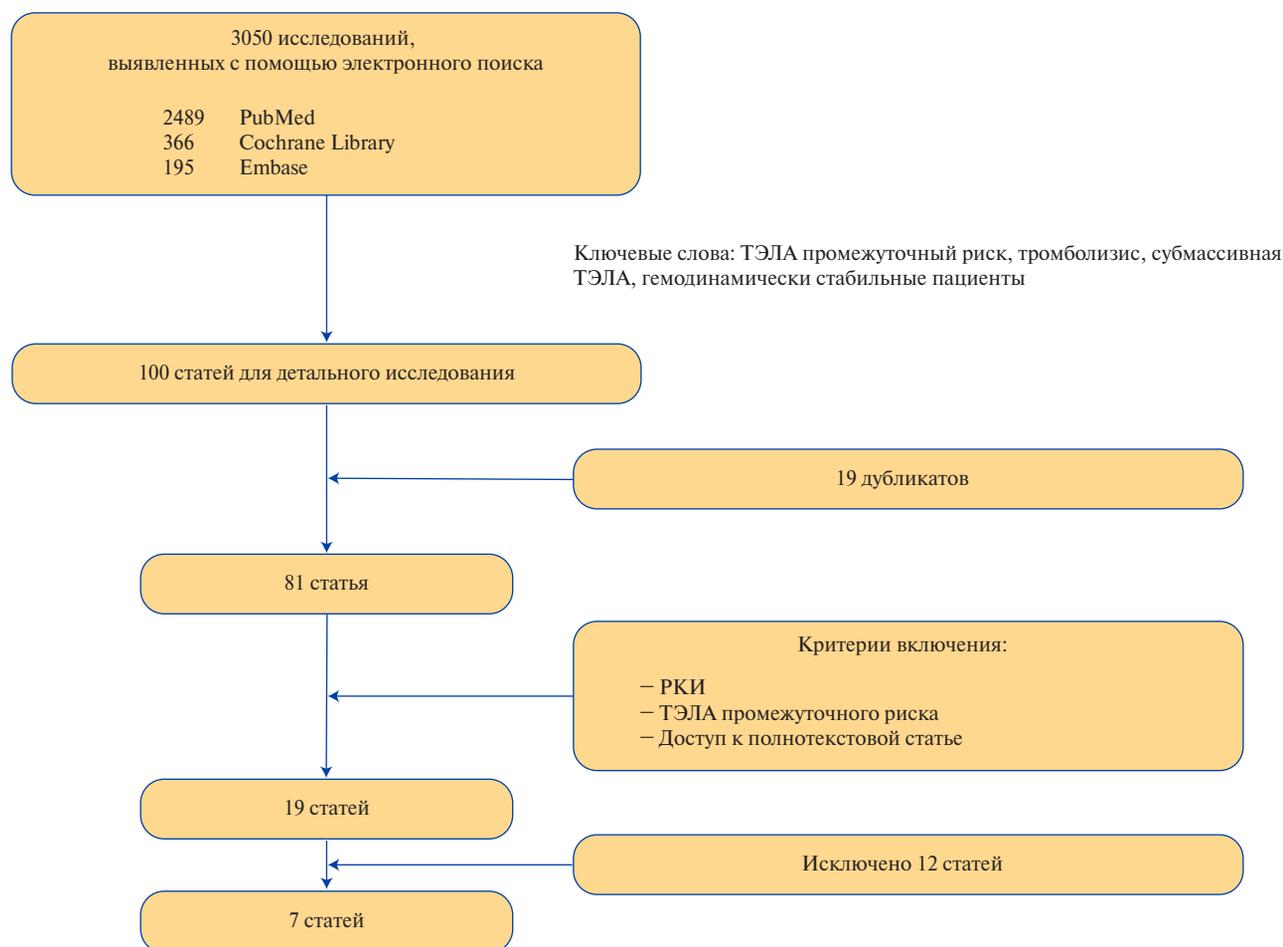


Рис. 1. Процесс отбора исследований, включенных в метаанализ.

Сокращения: РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

динамически нестабильные, или использовались катетерные методики введения тромболитических препаратов, или сравнивались два различных тромболитических агента, или оценивались разные дозы одного и того же препарата, или использовались низкомолекулярные гепарины.

Из найденных 3050 публикаций для детального исследования было отобрано 100 статей. Следует подчеркнуть, что количество включенных в исследования пациентов не являлось определяющим фактором отбора. Также необходим был доступ к полнотекстовой версии статьи.

После анализа заголовков и их аннотаций было определено, что поставленной цели отвечала 81 статья, затем были исключены 19 повторяющихся публикаций. После оценки полнотекстовых копий для анализа осталось 19 публикаций, посвященных РКИ с использованием системной ТЛТ при ТЭЛА. В дальнейшем из их числа было исключено 8 публикаций, включающих пациентов с ТЭЛА высокого риска [4-11],

два исследования с использованием 50% дозы ТЛТ [12, 13], одно, где в качестве антикоагулянта использовались низкомолекулярные гепарины [14], одно, где сравнивались разные способы введения тромболитического препарата [15]. В итоге для анализа по установленным первоначально критериям осталось 7 публикаций.

Сбор и анализ данных. В работе использовался адаптированный и валидизированный вопросник для оценки риска систематических ошибок в РКИ [16]. Риск систематических ошибок оценивался как низкий (1 балл), высокий (2 балла) и неопределенный (0 баллов). Мы оценивали эффективность и безопасность вмешательства (ТЛТ по сравнению терапией НФГ), используя отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Расчеты были основаны на модели случайных эффектов при $I^2 > 40\%$, $P < 0,10$ и на модели фиксированных эффектов при $I^2 \leq 40\%$, $P \geq 0,10$. Основными исходами, представляющими интерес, были смерть в течение госпита-

Таблица 1

Характеристика исследований, включенных в систематический обзор

Порядковый номер исследования	Первый автор, год публикации	(n) пациентов (исследуемая/контроль)	N центров	Дизайн исследования	Препараты сравнения	Конечные точки
1	S. Dalla-Volta [25], 1992	36	8	Рандомизированное, многоцентровое, открытое, параллельное	рТАП+НФГ vs НФГ	1) эффективность: среднее лёгочное давление и степень обструкции; 2) эффективность: смерть; 3) безопасность: умеренные и большие кровотечения.
2	S. Z. Goldhaber [22], 1993	101	нд	Рандомизированное, многоцентровое	рТАП+НФГ vs плацебо+НФГ	1) эффективность: оценка движения стенки ПЖ, конечно-диастолический размер ПЖ по данным ЭхоКГ через 3 и 24 ч, ангиография через 24 ч; 2) неблагоприятный исход: рецидив ТЭЛА, смерть, массивные кровотечения.
3	S. Konstantinides [26], 2002	246	49	Рандомизированное, многоцентровое, проспективное, двойное слепое плацебо-контролируемое	rt-РА+НФГ vs плацебо+НФГ	1) смерть в больнице или клиническое ухудшение; 2) рецидивирующая ТЭЛА, обширное кровотечение и ишемический инсульт.
4	C. Becattini [23], 2010	58	15	Рандомизированное, многоцентровое, двойное слепое плацебо-контролируемое	Тенектеплаза+НФГ vs плацебо+НФГ	1) эффективность: уменьшение дисфункции ПЖ (по данным ЭхоКГ через 24 ч); 2) эффективность: уменьшение дисфункции ПЖ через 7 дней после рандомизации или при выписке из больницы (в зависимости от того, что наступит раньше); клиническое ухудшение, требующее эскалации лечения в течение 7 дней или до выписки; рецидив ТЭЛА или смерть через 30 дней после рандомизации; 3) безопасность: массивные кровотечения.
5	S. Fasullo [24], 2011	72	3	Рандомизированное, многоцентровое, двойное случайное слепое контролируемое	рТАП+НФГ vs плацебо+НФГ	1) эффективность: уменьшение дисфункции ПЖ (по данным ЭхоКГ при поступлении, перед выпиской и на 180 день); 2) рецидив ТЭЛА, смерть или клиническое ухудшение во время госпитализации и через 180 дней; 3) безопасность: большие кровотечения и побочные эффекты.
6	G. Meyer [21], 2014	1005	76	Рандомизированное, многоцентровое	Тенектеплаза и НФГ vs НФГ	1) совокупность смерти от любой причины или гемодинамический коллапс в течение 7 дней после рандомизации.
7	J. A. Kline [27], 2014	83	8	Рандомизированное, многоцентровое, двойное слепое плацебо-контролируемое	Тенектеплаза+НФГ vs плацебо+НФГ	1) смерть, циркуляторный шок, сильное кровотечение в течение 5 дней, рецидив ТЭЛА, интубация, дисфункция ПЖ с одышкой в покое или непереносимостью физической нагрузки.

Сокращения: нд — нет данных, НФГ — нефракционированный гепарин, ПЖ — правых желудочек, рТАП — рекомбинантный тканевый активатор плазминогена, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ЭхоКГ — эхокардиография.

лизации, крупные кровотечения, комбинированная конечная точка (смерть в течение госпитализации от всех причин и/или рецидив ТЭЛА). Анализ был выполнен с использованием Review Manager (RevMan) версии 5.4.

Результаты

Основные характеристики РКИ, отвечающие критериям включения, представлены в таблице 1, риск предвзятости исследований, включенных в метаанализ, приведен в таблице 2.

Таблица 2

Домены возникновения систематических ошибок

Порядковый номер исследования	Исследования	1 домен: метод рандомизации	2 домен: сокрытие рандомизационной последовательности	3 домен: "ослепление" пациентов и медперсонала в процессе лечения	4 домен: "ослепление" врачей при оценке эффекта вмешательства	5 домен: выбывание пациентов из исследования	6 домен: представление результатов в публикации	7 домен: другие риски систематической ошибки
1	Becattini, 2009	1	1	1	1	1	0	1, небольшой размер выборки может быть источником других ошибок
2	Dalla-Volta, 1992	1	1	1	1	1	1	1, небольшой размер выборки может быть источником других ошибок
3	Fasullo, 2011	0	1	0	0	0	0	1, небольшой размер выборки может быть источником других ошибок
4	Goldhaber, 1993	0	0	2	2	0	1	1, небольшой размер выборки может быть источником других ошибок
5	Kline, 2014	0	1	0	0	1	0	2, 1, финансирование исследования за счет гранта от Genentech, Inc.
6	Konstantinides, 2002	0	1	0	0	1	1	1, небольшой размер выборки может быть источником других ошибок
7	Meyer, 2014	0	0	0	0	0	0	2, хотя авторы исследования заявляют: "Ни один из спонсоров исследования не принимал никакого участия в разработке или проведении исследования, анализе данных или подготовке рукописи", некоторые авторы исследования были наняты или получили средства или личные гонорары от связанных компаний

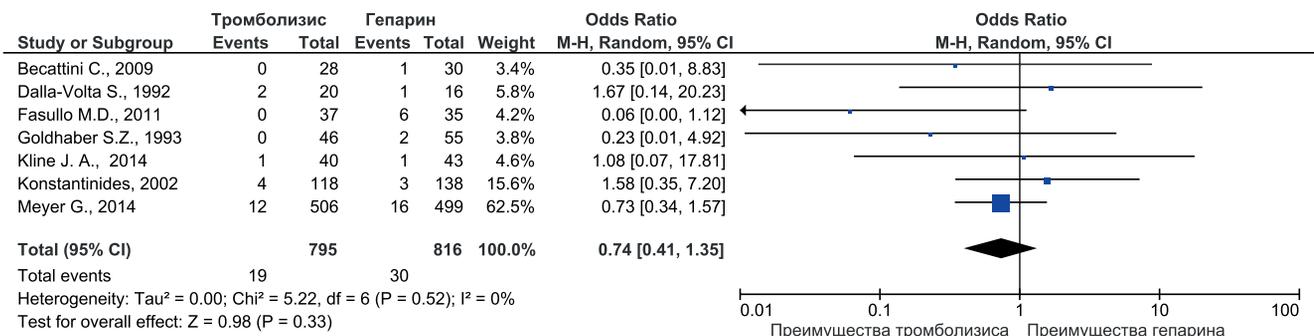


Рис. 2. Госпитальная летальность.

Последнее РКИ, выполненное у данной группы пациентов, датируется 2014г, а проведенные позже РКИ либо включали половинную дозу тромболитического препарата [13], либо низкомолекулярные гепарины в качестве антикоагулянта сравнения [14], либо анализировали катетерное введение тромболитических препаратов непосредственно в легочную артерию [17-20].

Общее количество пациентов, включенных в наш метаанализ, составило 1611 человек. Количество центров в РКИ варьировало от 3 до 76. В качестве тромболитического препарата в 4 исследованиях использовался рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (рТАП), в 3 — тенектеплаза. Все РКИ, кроме исследования Meyer G, et al. [21], включали небольшое количество пациентов, поэтому смертность входила в состав комбинированной конечной точки.

В результате выполненного метаанализа оказалось, что проведение ТЛТ у пациентов с ТЭЛА и стабильной гемодинамикой имело тенденцию к снижению частоты госпитальной смерти (рис. 2): 2,39% vs 3,68% (ОШ: 0,73; 95% ДИ: 0,34-1,57) и снижению комбинированной конечной точки — смерть и/или рецидив ТЭЛА (рис. 3): 3,14% vs 5,15% (ОШ: 0,61; ДИ: 0,37-1,01). При этом отмечалось статистически значимое увеличение количества больших кровотечений (рис. 4): 8,81% vs 2,70% (ОШ: 3,35; 95% ДИ: 2,06-5,45).

Ранее было показано, что введение тромболитического препарата позволяет снизить уровень давления в легочной артерии по данным эхокардиографии [22-24] и ангиопульмонографии [25], уменьшить дефекты перфузии по данным сцинтиграфии легких [22] и ангиопульмонографии [25], потребность в эскалации терапии [21, 26] в большей степени, чем

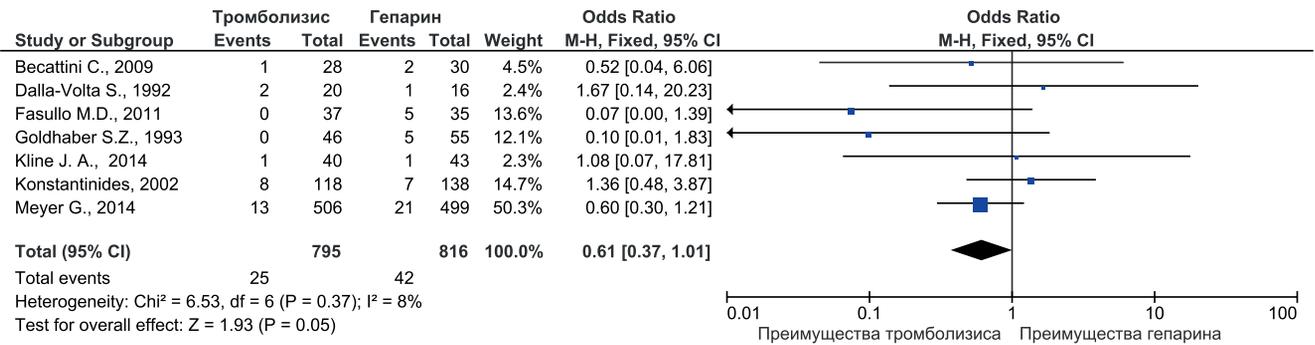


Рис. 3. Госпитальная летальность и/или рецидив ТЭЛА.

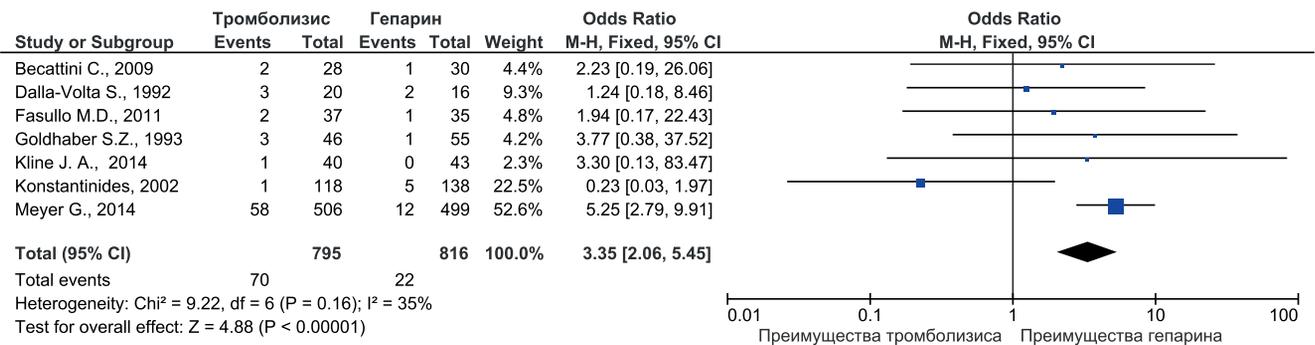


Рис. 4. Большие кровотечения.

монотерапия НФГ. Однако неоднородность исследований и небольшое число участников требуют осторожности при интерпретации результатов подобных публикаций.

Так, в исследовании Dalla-Volta C, et al. [25] степень легочной обструкции по шкале Миллера по данным ангиографии легочной артерии значительно снизилась у пациентов, получавших рТАП с 28,3±2,9 мм рт.ст. до 24,8±5,2 мм рт.ст. (p<0,01), тогда как в группе НФГ достоверной динамики выявлено не было. Среднее легочное давление снизилось с 30,2±7,8 мм рт.ст. до 21,4±6,7 мм рт.ст. в группе рТАП и даже увеличилось в группе НФГ: с 22,3±10,5 до 24,8±11,2 мм рт.ст. (p<0,01).

В исследовании Goldhaber SZ, et al. [22] в группе ТЛТ отмечалось улучшение экскурсии стенки правого желудочка (ПЖ) через 24 ч по сравнению с исходным уровнем у 39% пациентов (16 пациентов), ухудшение — у 2% (1 пациент). Аналогичные показатели в группе НФГ составили — 17% (8 человек) и 17% (8 человек), соответственно (p=0,005). У пациентов, получивших рТАП, зафиксировано значительное улучшение легочной перфузии. Объем неперфузируемых участков легких снизился на 14,6% (с 42,9% до 28,3%) по сравнению со снижением на 1,5% с группы пациентов, получавших НФГ (с 36,0% до 34,5%, p<0,0001).

Частота первичной конечной точки (госпитальная смерть или эскалация лечения) в исследовании Konstantinides S, et al. [26] была значительно выше в группе НФГ плюс плацебо, чем в группе НФГ плюс альтеплаза (24,6% (34 пациента) vs 11,0% пациентов (13 пациентов), p=0,006). Под эскалацией лечения подразумевали необходимость инфузии инотропных препаратов из-за стойкой артериальной гипотензии или шока; повторный или "спасительный" тромболизис; эндотрахеальная интубация; сердечно-легочная реанимация; и экстренная хирургическая эмболэктомия или катетерная тромбэктомия. Вероятность 30-дневной выживаемости (согласно анализу Каплан-Мейера) была выше в группе НФГ+альтеплаза (p=0,005). Это различие было связано с более высокой частотой эскалации лечения в группе НФГ+плацебо (24,6% vs 10,2%, p=0,004), поскольку госпитальная смертность была низкой в обеих группах (3,4% в группе ТЛТ и 2,2% в группе НФГ+плацебо, p=0,71).

В исследовании, выполненном Becattini C, et al. [23], было показано, что уменьшение соотношения конечно-диастолического размера ПЖ к левому желудочку через 24 ч в группе ТЛТ составило 0,31±0,08, а в группе плацебо 0,10±0,07 (p=0,04).

Применение ТЛТ в исследовании Fasullo MD, et al. [24] сопровождалось ранним уменьшением размера ПЖ (через 48 ч в группе НФГ с 48±2,3 мм до

39±1,2 мм, в группе ТЛТ — с 49±2,4 мм до 35±1,2 мм, $p=0,0001$; через 3 мес. в группе НФГ — 27±1,3 мм, в группе ТЛТ — 23±0,6 мм, $p=0,001$) и более благоприятной тенденцией в клинических исходах. Также в группе ТЛТ наблюдалось более выраженное снижение систолического давления в легочной артерии (с 57±18 мм до 38±7 мм через 48 ч и 12±3 мм через 6 мес., $p<0,001$), чем в группе НФГ (с 58±19 мм до 47±11 мм через 48 ч и 18±2 через 6 мес.).

Нарушения гемодинамики или острая сердечная недостаточность развилась у 1,6% пациентов при применении ТЛТ и у 5% в группе НФГ ($p=0,002$) по данным, полученным Meyer G, et al. [21].

В исследовании Kline JA, et al. [27] в течение 90 дней наблюдения у 37% пациентов, получавших плацебо+НФГ, и у 15% пациентов с проведенным ТЛТ+НФГ наблюдался как минимум один неблагоприятный исход: смерть, интубация, смертельное внутричерепное кровоизлияние ($p=0,017$).

Обсуждение

В результате проведенного метаанализа оказалось, что выполнение ТЛТ у пациентов с ТЭЛА со стабильной гемодинамикой недостоверно снижает смертность и/или частоту рецидивов ТЭЛА, но статистически значимо увеличивает частоту развития кровотечений. Следует отдельно отметить, что эти данные были получены на исследованиях, включавших небольшое количество пациентов, и авторам требовалось прибегать к созданию комбинированных конечных точек, чтобы оценить пользу/риск вмешательств в обеих группах [22-27].

Фактически единственным РКИ, включившем >1 тыс. пациентов промежуточного-высокого риска ТЭЛА, было Pulmonary Embolism Thrombolysis (РЕИТНО) [21]. В исследовании РЕИТНО преимущества ТЛТ препаратом теноктеплаза (ОШ 0,44; 95% ДИ 0,23-0,87) были нивелированы значительным ростом числа крупных кровотечений (6,3% в группе ТЛТ vs 1,5% в группе без ТЛТ). Это исследование явилось знаковым, после которого в рекомендациях Европейского общества кардиологов 2019г [1] место реперфузионной терапии при ТЭЛА промежуточного риска было определено только как "спасительной" процедуры для пациентов с ухудшением гемодинамики на фоне антикоагулянтной терапии. Проведенные РКИ [22-25] подтвердили важную роль ТЛТ в способности уменьшать дисфункцию ПЖ при ТЭЛА промежуточного риска.

Очевидно, что ТЛТ — это не метод лечения всех пациентов с ТЭЛА промежуточного риска. И необходимо сосредоточиться на поиске предикторов ухудшения гемодинамики, не дожидаясь развития у пациента обструктивного шока, используя способность ТЛТ быстро уменьшать нагрузку на ПЖ. Так, в рекомендациях Американского колледжа торакальных врачей 2021г [28] изложена позиция о начале применения

системной ТЛТ у пациентов с ТЭЛА с приемлемым риском кровотечения, состояние которых ухудшается после начала антикоагулянтной терапии, не дожидаясь развития шока или гипотензии (слабая рекомендация, доказательства с низкой степенью достоверности). Предлагается таким пациентам проводить антикоагулянтную терапию и контролировать признаки клинического ухудшения (снижение систолического артериального давления, увеличение частоты сердечных сокращений, ухудшение газообмена, признаки недостаточной перфузии, ухудшение функции ПЖ или повышение сердечных биомаркеров).

Аналогичные выводы были получены в ранее выполненных метаанализах [29-34]. Так, в 2009г Tardy B, et al. в метаанализе, включившем 5 РКИ [29], сравнили применение рТАП vs монотерапии НФГ у 464 гемодинамически стабильных пациентов с острой ТЭЛА. Объединенная оценка всех событий выявила статистически незначимое снижение смертности, связанной с ТЭЛА или рецидивом ТЭЛА при рТАП, по сравнению с НФГ (3,5% vs 4,6%, $p=0,73$). Также в группе рТАП в сравнении с НФГ не наблюдалось значительного увеличения крупных кровотечений (4,9% vs 4,6%, отношение рисков (ОР): 0,94; 95% ДИ: 0,39-2,27). Аналогичные результаты были получены, когда рассматривались только исследования, включавшие пациентов с эхокардиографическими признаками дисфункции ПЖ. Не отмечалось снижения ни смертности вследствие ТЭЛА, ни частоты рецидивов ТЭЛА на фоне введения рТАП по сравнению с НФГ у пациентов со стабильной гемодинамикой.

В 2014г было выполнено сразу 4 метаанализа по оценке эффективности ТЛТ в терапии гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА [30-33].

Chen H, et al. [30] включили в метаанализ 15 РКИ (всего 1247 пациентов), где НФГ сравнивался с различными тромболитическими препаратами (урокиназа/альтеплаза/тенектеплаза). Проведение ТЛТ было связано со значительным снижением частоты рецидивов ТЭЛА или смерти (1,94% vs 5,87%, ОШ: 0,37; 95% ДИ: 0,21-0,66; без статистически значимой гетерогенности между исследованиями, $P=0,49$), при недостоверном увеличении количества больших кровотечений (3,57% vs 2,67%, ОШ: 1,34; 95% ДИ: 0,70-2,58), но значительным небольшим кровотечениями (12,78% vs 3,65%, ОШ: 4,12; 95% ДИ: 2,37-7,17). Однако, в отличие от нашего исследования, в данный метаанализ были также включены исследования с ТЭЛА высокого риска и 50% дозой тромболитического препарата.

Liu Y, et al. [31] в метаанализе на основе 7 РКИ сравнивали рТАП с монотерапией НФГ ($n=594$ пациента). Применение рТАП ассоциировалось с незначительным снижением смертности (2,75% vs 3,96%, $p=0,520$); рецидивов ТЭЛА (2,13% vs 3,34%, ОР: 0,70; 95% ДИ: 0,28-1,73); незначительным (недостоверным) увеличением больших кровотечений (5,15% vs

4,29%, ОР: 1,06; 95% ДИ: 0,520-2,150). Аналогичные результаты были получены при анализе подгруппы пациентов с эхокардиографическими признаками дисфункции ПЖ. Напротив, использование рТАП по сравнению с НФГ было связано со значительным снижением в необходимости эскалации терапии в исследованиях, в которые также включались пациенты с дисфункцией ПЖ (6,56% vs 19,7%; ОР: 0,34; 95% ДИ: 0,20-0,65). В метаанализе был сделан вывод о том, что нет данных, свидетельствующих о преимуществе применения рТАП по сравнению с НФГ для стартового лечения абсолютно всех гемодинамически стабильных пациентов, перенесших острую ТЭЛА, но рТАП может быть полезен в лечении пациентов с дисфункцией ПЖ.

В метаанализе Marti K, et al. [32] (2057 пациентов, 15 РКИ) был сделан вывод, что по сравнению с НФГ проведение ТЛТ было связано с достоверным снижением общей смертности (ОШ: 0,59; 95% ДИ: 0,36-0,96). Однако это снижение оказалось статистически незначимым после исключения из пула исследований пациентов с ТЭЛА высокого риска (ОШ: 0,64; 95% ДИ: 0,35-1,17). Тромболизис был связан со значительным снижением комбинированной конечной точки смерти и/или эскалации терапии (ОШ: 0,34; 95% ДИ: 0,22-0,53), смертностью, связанной с ТЭЛА (ОШ: 0,29; 95% ДИ: 0,14-0,60) и рецидивом ТЭЛА (ОШ: 0,50; 95% ДИ: 0,27-0,94). Большое кровотечение (ОШ: 2,91; 95% ДИ: 1,95-4,36) и летальное или внутричерепное кровотечение (ОШ: 3,18; 95% ДИ: 1,25-8,11) были значительно более частыми среди пациентов, получавших ТЛТ.

В метаанализе Nakamura S, et al. [33] было включено 1510 пациентов. Не было выявлено существенных различий в комбинированной конечной точке смерти от всех причин и/или рецидива ТЭЛА между группой ТЛТ и группой, получавшей только НФГ (3,1% vs 5,4%; ОР: 0,64; ДИ: 0,32-1,28). ТЛТ значительно снизила частоту комбинированной конечной точки смерти от всех причин или клинического ухудшения (3,9% vs 9,4%; ОР: 0,44; ДИ: 0,29-0,67). Не было статистически значимых различий в возникновении больших кровотечений при сравнении ТЛТ с монотерапией НФГ (6,6% vs 1,9%; ОР: 0,44; 95% ДИ: 0,58-7,35). Этот метаанализ также показал, что реперфузионная терапия существенно не снижает риск смертности или рецидива ТЭЛА у пациентов с острой субмассивной ТЭЛА, но ТЛТ предотвращает клиническое ухудшение, требующее эскалации лечения у пациентов с острой субмассивной ТЭЛА. Оценка риска кровотечения может быть наиболее успешным подходом для улучшения клинических результатов и пользы для конкретного пациента от применения ТЛТ.

Последний, наиболее крупный метаанализ Zuo Z, et al. [34], опубликованный в 2021г, включает 21 исследование, совокупно 2401 пациент, в т.ч. лица

с массивной ТЭЛА и хирургическими вмешательствами. Авторами были сделаны выводы, что ТЛТ может снизить риск смерти после острой ТЭЛА по сравнению с НФГ (ОШ: 0,58; 95% ДИ: 0,38-0,88), однако эффективность её была в основном обусловлена исследованиями, проведенными у пациентов ТЭЛА высокого риска. Показано, что ТЛТ может быть полезна для уменьшения рецидива легочной эмболии (ОШ: 0,54; 95% ДИ: 0,32-0,91), но может вызвать большие (ОШ: 2,84; 95% ДИ: 1,92-4,20) и малые геморрагические события (ОШ: 2,97; 95% ДИ: 1,66-5,30), включая геморрагический инсульт (ОШ: 7,59; 95% ДИ: 1,38-41,72). Авторы делают в статье акцент на том, что эти доказательства характеризуются низкой степенью достоверности из-за высокого риска предвзятости РКИ, включенных в анализ.

Таким образом, в настоящее время доказаны преимущества ТЛТ в снижении госпитальной летальности и рецидивов ТЭЛА в сравнении с риском кровотечений у пациентов с ТЭЛА высокого риска, и эту закономерность четко видно даже на исследованиях с небольшим количеством пациентов [4-11]. У пациентов с ТЭЛА со стабильной гемодинамикой не все так однозначно. На наш взгляд, применение ТЛТ оправдано у узкого круга пациентов с невысоким риском кровотечений и критериями начинающего ухудшения гемодинамики с целью своевременной разгрузки малого круга кровообращения, не дожидаясь развития обструктивного шока. Целесообразно проведение спланированного РКИ с четким дизайном и узкими критериями включения у пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска для подтверждения этой гипотезы.

Ограничения исследования. В данный метаанализ не были включены исследования, где в качестве антикоагулянтной терапии использовались низкомолекулярные гепарины или прямые оральные антикоагулянты.

Заключение

Выполненный нами метаанализ показал, что проведение ТЛТ у пациентов с ТЭЛА и стабильной гемодинамикой имеет тенденцию к снижению смертности и/или частоты рецидивов ТЭЛА, но увеличивает частоту больших кровотечений. Системное введение тромболитических препаратов приводит к более быстрому лизису тромба, чем монотерапия НФГ, тем самым снижая давление в легочной артерии, улучшая функцию ПЖ и легочную гемодинамику. В дальнейших исследованиях необходимо определить фенотипы пациентов с ТЭЛА со стабильной гемодинамикой, которые выиграют от проведения ТЛТ.

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

Литература/References

- Konstantinides 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.
- Smith SB, Geske JB, Kathuria P, et al. Analysis of national trends in admissions for pulmonary embolism. *Chest*. 2016;150:35-45. doi:10.1016/j.chest.2016.02.638.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. 2009;62:1006-12. doi:10.1371/journal.pmed.1000097.
- Urokinase pulmonary embolism trial. Phase 1 results: a cooperative study. *JAMA*. 1970;214:2163-72.
- Tibbutt DA, Sharp AA, Holt JM, et al. Letter: Streptokinase and heparin in treatment of pulmonary embolism. *Med J*. 1974;2(5919):610. doi:10.1136/bmj.2.5919.610-b.
- Ly B, Arnesen H, Eie H, Hol R. A controlled clinical trial of streptokinase and heparin in the treatment of major pulmonary embolism. *Acta Med Scand*. 1978;203(6):465-70. doi:10.1111/j.0954-6820.1978.tb14909.x.
- Dotter CT, Seaman AJ, Rosch J, Porter JM. Streptokinase and heparin in the treatment of major pulmonary embolism: a randomised comparison. *Vascu Surg*. 1979;13:42-52. doi:10.1177/153857447901300107.
- Marini C, Di Ricco G, Rossi G, et al. Fibrinolytic effects of urokinase and heparin in acute pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *Respiration*. 1988;54:162-73. doi:10.1159/000195517.
- Levine M, Hirsh J, Weitz J, et al. A randomized trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism. *Chest*. 1990;98:1473-9. doi:10.1378/chest.98.6.1473.
- Tissue plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary embolism. A collaborative study by the PLOPED Investigators. No authors listed. *Chest*. 1990;97(3):528-33. doi:10.1378/chest.97.3.528.
- Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, Lourdes Garcia M, et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis*. 1995;2(3):227-9. doi:10.1007/BF01062714.
- Sharifi M, Bay C, Skrocki L, et al. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the 'MOPETT' Trial). *Am J Cardiol*. 2013;111(2):273-7. doi:10.1016/j.amjcard.2012.09.027.
- Zhang LY, Gao BA, Jin Z, et al. Clinical efficacy of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Saudi Med J*. 2018;39(11):1090-5. doi:10.15537/smj.2018.11.22717.
- Taherkhani M, Taherkhani A, Reza Hashemi S, et al. Thrombolytic-plus-Anticoagulant Therapy versus Anticoagulant-Alone Therapy in Submassive Pulmonary Thromboembolism (TVASPE Study): A Randomized Clinical Trial. *J Tehran Heart Cent*. 2014;9(3):104-8.
- Goldhaber SZ, G Agnelli G, Levine MN. Reduced dose bolus alteplase vs conventional alteplase infusion for pulmonary embolism thrombolysis. An international multicenter randomized trial. The Bolus Alteplase Pulmonary Embolism Group. *Chest*. 1994;106(3):718-24. doi:10.1378/chest.106.3.718.
- Rebrova OY, Fedyayeva VK, Khachatryan GR. Adaptation and Validation of the Cochrane Questionnaire to Assess Risks of Bias in Randomized Controlled Trials. *Medical technologies. Assessment and choice*. 2015;1:9-17. (In Russ.) Реброва О.Ю., Федяева В.К., Хачатрян Г.П. Адаптация и валидизация вопросника для оценки риска систематических ошибок в рандомизированных контролируемых испытаниях. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2015;1:9-17.
- Tu T, Toma C, Tapson VF, et al. FLARE Investigators. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Catheter-Directed Mechanical Thrombectomy for Intermediate-Risk Acute Pulmonary Embolism: The FLARE Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(9):859-69. doi:10.1016/j.jcin.2018.12.022.
- Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation*. 2014;129(4):479-86. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005544.
- Tapson VF, Sterling K, Jones N, et al. A Randomized Trial of the Optimum Duration of Acoustic Pulse Thrombolysis Procedure in Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: The OPTALYSE PE Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(14):1401-10. doi:10.1016/j.jcin.2018.04.008.
- Avgerinos ED, Jaber W, Lacomis J, et al, SUNSET sPE Collaborators. Randomized Trial Comparing Standard Versus Ultrasound-Assisted Thrombolysis for Submassive Pulmonary Embolism: The SUNSET sPE Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14(12):1364-73. doi:10.1016/j.jcin.2021.04.049.
- Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014;370:1402-11. doi:10.1056/NEJMoa1302097.
- Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet*. 1993;341(8844):507-11. doi:10.1016/0140-6736(93)90274-k.
- Becattini C, Agnelli G, Salvi A, et al. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2010;125:e82-e86. doi:10.1016/j.thromres.2009.09.017.
- Fasullo S, Scalzo S, Maringhini G, et al. Six-month echocardiographic study in patients with submassive pulmonary embolism and right ventricle dysfunction: comparison of thrombolysis with heparin. *AmJMedSci*. 2011;341:33-9. doi:10.1097/MAJ.0b013e3181f1fc3e.
- Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian Multicenter Study 2. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(3):520-6. doi:10.1016/0735-1097(92)90002-5.
- Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2002;347:1143-50. doi:10.1056/NEJMoa021274.
- Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM, et al. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: Cardiopulmonary outcomes at 3 months: Multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Thromb. Haemost*. 2014;12:459-68. doi:10.1111/jth.12521.
- Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021;160(6):e545-e608. doi:10.1016/j.chest.2021.07.055.
- Tardy B, Venet C, Zeni F, et al. Short term effect of recombinant tissue plasminogen activator in patients with hemodynamically stable acute pulmonary embolism: results of a meta-analysis involving 464 patients. *Thromb Res*. 2009;124(6):672-7. doi:10.1016/j.thromres.2009.05.009.
- Chen H, Ren C, Chen H. Thrombolysis Versus Anticoagulation for the Initial Treatment of Moderate Pulmonary Embolism: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Respir Care*. 2014;59(12):1880-7. doi:10.4187/respcare.03197.
- Liu Y, Lu Y, Song J, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for hemodynamically stable patients experiencing an acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb Res*. 2014;134(1):50-6. doi:10.1016/j.thromres.2014.04.007.
- Marti K, John G, Konstantinides S, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2015;36(10):605-14. doi:10.1093/eurheartj/ehu218.
- Nakamura S, Takano H, Kubota Y, et al. Impact of the efficacy of thrombolytic therapy on the mortality of patients with acute submassive pulmonary embolism: a meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2014;12(7):1086-95. doi:10.1111/jth.12608.
- Zuo Z, Yue J, Rong Dong B, et al. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;4(4):CD004437. doi:10.1002/14651858.CD004437.pub6.

Прогностическая роль продольной деформации и механической дисперсии левого желудочка по данным спекл-трекинг эхокардиографии у пациентов с ишемической и неишемической кардиомиопатией: систематический обзор и метаанализ

Голухова Е. З., Булаева Н. И., Мрикаев Д. В., Александрова С. А., Бердибеков Б. Ш.

Цель. Настоящее исследование направлено на проведение систематического обзора и метаанализа с целью изучения прогностической роли глобальной продольной деформации (ГПД) левого желудочка (ЛЖ) и механической дисперсии (МД) ЛЖ у пациентов с ишемической и неишемической кардиомиопатией по данным спекл-трекинг эхокардиографии.

Материал и методы. Поиск повели в базах данных PubMed, Google Scholar и Embase для исследований, в которых изучалась прогностическая ценность ГПД ЛЖ и МД ЛЖ у больных с ишемической и неишемической кардиомиопатией. Значения отношения рисков (ОР) в исследованиях, где были доступны аналогичные оценочные критерии, были объединены для метаанализа.

Результаты. Для данного систематического обзора и метаанализа было отобрано 12 исследований из 314 публикаций. Всего в анализ было включено 2624 пациента (средний возраст 57,9 года, средний срок наблюдения 40,8 мес.). Метаанализ показал, что ухудшение ГПД ЛЖ было ассоциировано с повышенным риском развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий (ЖА): скорректированное ОР: 1,10 на каждый 1% ГПД ЛЖ; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,01-1,19; $p=0,03$, и больших сердечно-сосудистых неблагоприятных событий: скорректированное ОР: 1,22 на каждый 1% ГПД ЛЖ; 95% ДИ: 1,11-1,33; $p<0,0001$. Пациенты с ЖА имели более высокие значения МД ЛЖ, чем у пациентов без нее (разница средних значений 33,69 мс; 95% ДИ: от -41,32 до -26,05; $p<0,0001$). Прирост МД ЛЖ на каждые 10 мс статистически значимо и независимо ассоциировался с развитием ЖА: скорректированное ОР: 1,18; 95% ДИ: 1,08-1,29; $p=0,0002$.

Заключение. Оценка ГПД ЛЖ и МД ЛЖ с использованием спекл-трекинг эхокардиографии имеет важную прогностическую роль и может использоваться в качестве эффективного инструмента для стратификации риска у пациентов с ишемической и неишемической кардиомиопатией.

Ключевые слова: ишемическая кардиомиопатия, неишемическая дилатационная кардиомиопатия, спекл-трекинг эхокардиография, деформация миокарда, прогностическая роль, прогноз.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева Минздрава России, Москва, Россия.

Голухова Е. З. — академик РАН, д.м.н., профессор, директор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики с курсом детской кардиологии, ORCID: 0000-0002-6252-0322, Булаева Н. И. — к.б.н., с.н.с., руководитель отдела координации и сопровождения научно-исследовательской деятельности и проведения тематических мероприятий, зав. лабораторией аритмогенеза, доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики с курсом детской кардиологии, ORCID: 0000-0002-5091-0518, Мрикаев Д. В. — к.м.н., н.с., доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики с курсом детской кардиологии, ORCID: 0000-0003-4237-0758, Александрова С. А. — к.м.н., с.н.с., доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики с курсом детской кардиологии, ORCID: 0000-0002-7795-9709, Бердибеков Б. Ш.* — м.н.с. отдела координации и сопровождения научно-исследовательской деятельности и проведения тематических мероприятий, врач-кардиолог отделения неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии, ORCID: 0000-0001-7717-4971.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
b.berdibekov@yahoo.com

ВСС — внезапная сердечная смерть, ГПД — глобальная продольная деформация, ДИ — доверительный интервал, ЖА — желудочковые аритмии, ЛЖ — левый желудочек, МД — механическая дисперсия, ОР — отношение рисков, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, MACE — сердечно-сосудистые неблагоприятные события, STE — спекл-трекинг эхокардиография.

Рукопись получена 23.04.2022

Рецензия получена 24.05.2022

Принята к публикации 15.06.2022



Для цитирования: Голухова Е. З., Булаева Н. И., Мрикаев Д. В., Александрова С. А., Бердибеков Б. Ш. Прогностическая роль продольной деформации и механической дисперсии левого желудочка по данным спекл-трекинг эхокардиографии у пациентов с ишемической и неишемической кардиомиопатией: систематический обзор и метаанализ. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(S3):5034. doi:10.15829/1560-4071-2022-5034. EDN VARDUQ

Prognostic value of left ventricular global longitudinal strain and mechanical dispersion by speckle tracking echocardiography in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis

Golukhova E. Z., Bulaeva N. I., Mrikaev D. V., Aleksandrova S. A., Berdibekov B. Sh.

Aim. To conduct a systematic review and meta-analysis in order to evaluate the prognostic value of left ventricular global longitudinal strain (LV GLS) and LV mechanical dispersion (LVMD) in ischemic and nonischemic cardiomyopathy.

Material and methods. We searched PubMed, Google Scholar and Embase for studies on the prognostic value of LV GLS and LVMD in ischemic and nonischemic cardiomyopathy. Hazard ratios (HR) from included studies were pooled for meta-analysis.

Results. Twelve studies were selected from 314 publications for this systematic review and meta-analysis. In total, 2624 patients (mean age, 57,3 years; mean follow-up, 40,8 months) were included in the analysis. Meta-analysis showed that

decreased LV GLS was associated with an increased risk of ventricular arrhythmias (VAs) (adjusted HR: 1,10 per 1% of GLS; 95% CI: 1,01-1,19; $p=0,03$) and major adverse cardiovascular events (MACE): adjusted HR: 1,22 per 1% of GLS; 95% CI: 1,11-1,33; $p<0,0001$). Patients with VAs had greater LVMD than those without it (weighted mean difference, 33,69 ms; 95% CI: -41,32 to -26,05; $p<0,0001$). Each 10 ms increment of LVMD was significantly and independently associated with VA episodes (adjusted HR: 1,18; 95% CI: 1,08-1,29; $p=0,0002$).

Conclusions. LV GLS and LVMD assessed using speckle tracking provides important predictive value and can be used as an effective tool for stratifying risk in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy.

Keywords: ischemic cardiomyopathy, non-ischemic cardiomyopathy, speckle tracking echocardiography, myocardial strain, predictive value, prognosis.

*Corresponding author:
b.berdibekov@yahoo.com

Relationships and Activities: none.

Received: 23.04.2022 **Revision Received:** 24.05.2022 **Accepted:** 15.06.2022

A. N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia.

For citation: Golukhova E. Z., Bulaeva N. I., Mrikaev D. V., Aleksandrova S. A., Berdibekov B. Sh. Prognostic value of left ventricular global longitudinal strain and mechanical dispersion by speckle tracking echocardiography in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3S):5034. doi:10.15829/1560-4071-2022-5034. EDN VARDUQ

Golukhova E. Z. ORCID: 0000-0002-6252-0322, Bulaeva N. I. ORCID: 0000-0002-5091-0518, Mrikaev D. V. ORCID: 0000-0003-4237-0758, Aleksandrova S. A. ORCID: 0000-0002-7795-9709, Berdibekov B. Sh.* ORCID: 0000-0001-7717-4971.

Ишемическая и неишемическая кардиомиопатия на данный момент являются основными причинами хронической сердечной недостаточности (СН) со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [1]. Она ассоциирована со значительной заболеваемостью и преждевременной смертностью, прежде всего, из-за развития декомпенсированной СН и внезапной сердечной смерти (ВСС) [1, 2]. Текущие критерии стратификации риска далеки от совершенства, существует потребность в новых инструментах стратификации риска, поскольку у большинства пациентов, которым в частности проводится имплантация кардиовертера-дефибриллятора для первичной профилактики ВСС, так и не происходит мотивированных срабатываний устройств [3].

проводилось изучение прогностической роли ГПД и МД ЛЖ у пациентов с ишемической и неишемической кардиомиопатией.

Материал и методы

Поиск публикаций и отбор исследований. Алгоритм поиска информации был разработан в соответствии с требованиями и положениями отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA) [7] в базе данных PubMed, Google Scholar и Embase. Последний поиск данных для включения в данный анализ был проведен 4 февраля 2022г. Для поиска данных в базах данных PubMed и Embase мы использовали следующие ключевые слова: ((dilated cardiomyopathy) OR (nonischemic dilated cardiomyopathy) OR (ischemic dilated cardiomyopathy) OR (Heart Failure)) AND ((Echocardiography) AND (speckle tracking) OR (Strain) OR (Global Longitudinal Strain) OR (Myocardial strain) OR (dyssynchrony) OR (dispersion)) AND ((risk assessment) OR (predictive value) OR (prognostic value)). Для поиска в базе данных Google Scholar использовали запрос: speckle tracking echocardiography, Global Longitudinal Strain, dispersion, Nonischemic Dilated Cardiomyopathy, Ischemic Dilated Cardiomyopathy, Heart Failure, prognostic value, hazard ratio cox regression.

Для отбора подходящих исследований для включения в этот систематический обзор и метаанализ двое авторов независимо друг от друга изучили абстракты и полнотекстовые отчеты на соответствие критериям включения.

Критерии включения/исключения. Критериями включения первичных исследований в систематический обзор с последующим метаанализом были: исследования с доступом к полным текстам; все участники были взрослыми (18 лет и старше); исследования с адекватно представленными исходными данными, главным образом данными оценки продольной деформации и/или МД ЛЖ по данным STE. Кроме того, обязательным условием включения публикаций в метаанализ было представление данных о клинических исходах, а также результаты унивариантного и/или многофакторного регрессионного анализа Кокса с данными отношения рисков (ОР).

Появление методик оценки деформации миокарда с помощью технологии отслеживания движения пятен серой шкалы в двухмерном изображении (спектрекинг эхокардиографии (STE)) дало возможность оценить ранние нарушения функции желудочков при отсутствии явных структурных изменений в миокарде [4]. В течение последнего десятилетия появляется все больше исследований, изучающих роль глобальной продольной деформации (ГПД) ЛЖ (LV GLS, left ventricular global longitudinal strain), определяемой с помощью 2D STE для прогнозирования неблагоприятных событий у пациентов с ХСНнФВ [5]. В большинстве данных исследований показано, что ухудшение ГПД ЛЖ, ассоциировано с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Следует отметить, что не только ГПД ЛЖ, но и механическая дисперсия (МД) ЛЖ (LV MD (left ventricular mechanical dispersion)) показала себя в качестве суррогатного маркера замедленной и неоднородной проводимости в миокарде и была связана с риском развития аритмических событий как при ишемической, так и неишемической кардиомиопатиях [6]. Однако в настоящее время использование этих новых эхокардиографических маркеров ограничивается только небольшими одноцентровыми наблюдательными клиническими исследованиями, с небольшими размерами выборки и небольшим количеством событий.

В свете этих недостатков был проведен систематический обзор и метаанализ исследований, в которых



Рис. 1. Блок-схема отбора включенных в обзор исследований.

Нижним порогом длительности периода наблюдения за пациентами был установлен срок 12 мес. (средний период). Статьи на других языках кроме английского, описания отдельных случаев, доклинические исследования, обзоры и мнения экспертов исключались из метаанализа.

Оценка методологического качества. Качество исследований определялось по шкале оценки качества когортных исследований Ньюкасл-Оттава [8]. Оценка исследований проводилась на основе определения следующих основных критериев: отбор исследовательских групп; сопоставимость групп; и установка интересующего исхода. Все несоответствия устранялись путем обсуждения авторами работы.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных выполнялась в программах Review Manager (RevMan), версия 5.4.1 (The Cochrane Collaboration, 2020) и Comprehensive Meta-Analysis 3.0 (Biostat, NJ). Метаанализ проводился по модели случайных эффектов, с применением метода обратной дисперсии. Графически основные результаты представлены в виде "форест" диаграммы (forest plot). Оценку статистической гетерогенности выполняли с использованием критерия хи-квадрат Пирсона, а также индекса гетерогенности I^2 . Интерпретация оценки статистической гетерогенности согласно индексу I^2 проводилась по рекомендациям Кокрановского сообщества, согласно которому $I^2=0-40\%$ соответ-

ствует незначительной гетерогенности; 30-60% — умеренной гетерогенности; 50-90% — значительной гетерогенности; 75-100% — высокой гетерогенности. В качестве исходных значений для метаанализа показателей выживаемости использовались значения нескорректированного (полученного для однофакторной модели, unadjusted) и скорректированного (полученного для многофакторной модели, adjusted) ОР, определенного для изменения ГПД ЛЖ и МД ЛЖ на 1% и 10 мс, соответственно. Оценка публикационного смещения проводилась с помощью теста Эггера. Эффект считался статистически значимым при $p<0,05$.

Результаты

Результаты поиска литературы

В результате поиска по ключевым словам в базе данных PubMed, Google Scholar и Embase всего найдено 314 публикаций. Число публикаций после удаления дубликатов составило 302. После анализа заголовков и их аннотаций поставленной цели соответствовали 37 публикаций. Наиболее частыми причинами исключения статей были несоответствие поставленной цели, отсутствие заданных данных, а также исключались обзорные статьи, обсуждения, тезисы и доклады. Полнотекстовый скрининг прошли 20 публикаций.

В трех исследованиях не были представлены данные сравнительного анализа показателей деформации

Таблица 1

Синописис исследований, включенных в систематический обзор

Исследование (первый автор)	(n) пациентов	Дизайн исследования	Возраст (лет)	Муж., %	Популяция	ИБС (n, %)	Период наблюдения, мес.	ФВ ЛЖ, %
Haugaa, 2012 [14]	94	Проспективное	47±14	76 (81)	НИКМП	0	22	NR
Motoki, 2012 [15]	194	Проспективное	57±14	140 (72)	НИКМП и ИКМП	80 (41)	60	26±6
Goebel, 2014 [16]	87	Проспективное	51±13	75 (116)	НИКМП	0	39±11	NR
Negishi, 2015 [17]	124	Проспективное	56±13	67 (54)	НИКМП	0	45,6	31,4±9,9
Kosiuk, 2015 [18]	20	Проспективное	62±11	15 (75)	НИКМП	0	70±40	32±6
Biering-Sørensen, 2016 [19]	1064	Проспективное	64±11	799 (75)	НИКМП и ИКМП	592 (56)	34,8	29,2±3,4
Chimura, 2017 [20]	179	Ретроспективное	61±15	121 (68)	НИКМП	0	45,6	33±9,0
Mornoş, 2017 [21]	340	Проспективное	63±12	111 (33)	НИКМП и ИКМП	215 (63)	36±9	–
Santos, 2019 [22]	31	Проспективное	56,1±4,8	15 (48)	НИКМП	0	18,2	34,5±11,2
Jung, 2020 [23]	160	Ретроспективное	64±15	108 (67)	НИКМП	0	37,3±21,7	26,8±7,5
Kažukauskienė, 2021 [24]	41	Проспективное	47±12	33 (80)	НИКМП	0	60	25 [20-34]
Melichova, 2021 [25]	290	Проспективное	67±13	216 (74)	НИКМП	0	22	31±6

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКМП — ишемическая кардиомиопатия, НИКМП — неишемическая кардиомиопатия, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, NR — not reported.

Таблица 2

Характеристика (спецификация) ультразвукового оборудования, примененного в исследованиях

Исследование (первый автор)	УЗ система	Рабочая станция	Частота кадров, кадр/сек
Haugaa, 2012 [14]	GE	EchoPAC; GE Healthcare	>70
Motoki, 2012 [15]	Phillips и Siemens	Syngo Dynamics 9.0 software, Siemens	NR
Goebel, 2014 [16]	GE	EchoPAC; GE Healthcare	NR
Negishi, 2015 [17]	GE	EchoPAC; GE Healthcare	50±20
Kosiuk, 2015 [18]	GE	NR	>60
Biering-Sørensen, 2016 [19]	NR	TomTec Imaging Systems	NR
Chimura, 2017 [20]	Toshiba	2DST software (Toshiba Medical Systems)	NR
Mornoş, 2017 [21]	GE	EchoPAC; GE Healthcare	NR
Santos, 2019 [22]	GE	EchoPAC; GE Healthcare	NR
Jung, 2020 [23]	GE	EchoPAC; GE Healthcare	NR
Kažukauskienė, 2021 [24]	GE	EchoPAC; GE Healthcare	50-70
Melichova, 2021 [25]	GE	EchoPAC; GE Healthcare	>60

Сокращения: УЗ — ультразвуковой, NR — not reported.

ции миокарда ЛЖ у пациентов с развитием событий и без них, или результаты регрессионного анализа Кокса с данными ОР, в связи с чем данные исследования были исключены из нашего анализа [9-11]. В одном исследовании показатели ГПД ЛЖ и МД ЛЖ представлены в виде бинарных данных с определением диагностического порога отсечения (cut-off), что не позволило нам включить данное исследование для объединенного анализа непрерывных данных [12]. В одном исследовании были представлены крайне гетерогенные группы пациентов, которое помимо ишемической и неишемической дилатационной кардиомиопатии, включало пациентов с гипертрофической кардиомиопатией и саркаидозом сердца, в связи с чем данное исследование было также

исключено из нашего анализа [13]. Таким образом, окончательно в наш обзор было включено 12 исследований, процесс отбора релевантных исследований показан на рисунке 1.

Общая характеристика исследований

Общее количество пациентов с СН со сниженной ФВ ЛЖ, вызванной ишемической или неишемической кардиомиопатией, включенных в данный анализ, составило — 2624. Всем пациентам проводилась оценка ГПД и/или МД миокарда ЛЖ по данным STE. Средний возраст пациентов составил 57,9 года. Средняя продолжительность периода наблюдения составила 40,8 мес. Данные о дизайне исследования, исходных характеристиках пациентов обобщены в таблице 1.

Таблица 3

Показатели деформации и МД ЛЖ, включенных в систематический обзор публикаций

Исследование	Показатели деформации миокарда ЛЖ	События -	n	События +	n	Конечные точки
Haugaa, 2012 [14]	ГПД, %	-12,3±5,2	82	-6,4±3,3	12	Устойчивая ЖТ или остановка сердца
	МД, мс	56±18		98±43		
Motoki, 2012 [15]	ГПД, %	-7,8±3,4	116	-6,0±2,9	78	Смерть, трансплантация сердца, госпитализация по поводу декомпенсации СН
Goebel, 2014 [16]	ГПД, %	-12±4	37	-8±3	50	Смерть, трансплантация сердца, госпитализация по поводу декомпенсации СН
	МД, мс	78±79		140±134		
Negishi, 2015 [17]	ГПД, %	-9,4±3,2	88	-8,2±3,8	36	Мотивированные срабатывания ИКД
Kosiuk, 2015 [18]	МД, мс	50±16	9	84±31	11	ЖТ или ФЖ
Biering-Sørensen, 2016 [19]	ГПД, %	-9,1±2,9	810	-8,1±2,7	254	ЖТ или ФЖ
Chimura, 2017 [20]	ГПД, %	-9,6±4,0	139	-5,8±2,9	40	Кардиальная смертность, трансплантация сердца, госпитализация по поводу декомпенсации СН или имплантация устройств механической поддержки ЛЖ
Mornoş, 2017 [21]	ГПД, %	-18,1±6,5	292	-11,1±6,5	48	ЖТ, ФЖ, ВСС
	МД, мс	39,7±33,1		72,3±27,6		
Santos, 2019 [22]	ГПД, %	-12,7±4,3	25	-10,2±3,9	6	Смерть, трансплантация сердца, госпитализация по поводу декомпенсации СН
Jung, 2020 [23]	ГПД, %	-8,2±2,9	115	-11,9±1,6	45	Обратное ремоделирование ЛЖ
Kažukauskienė, 2021 [24]	ГПД, %	-9,9±2,8	21	-6,2±3,7	20	Кардиоваскулярная смертность, трансплантация сердца или имплантация устройств механической поддержки ЛЖ
Melichova, 2021 [25]	ГПД, %	-10,7±3,1	252	-9,3±3,8	32	ЖТ, остановка сердца, ВСС

Сокращения: ВСС — внезапная сердечная смерть, ГПД — глобальная продольная деформация, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЛЖ — левый желудочек, МД — механическая дисперсия, СН — сердечная недостаточность, ФЖ — фибрилляция желудочков.

Эхокардиографические данные

Эхокардиограмму получали на ультразвуковых системах экспертного класса (General Electric, Philips, Siemens и Toshiba). В большинстве исследований (8 публикаций) постобработка данных проводилась на рабочих станциях EchoPAC (GE), в 1 исследовании TomTec (TomTec Imaging Systems) [19], в 1 исследовании Syngo Dynamics 9.0 software (Siemens) [15], и в 1 исследовании 2DST software (Toshiba Medical Systems) [20]. Деформация миокарда ЛЖ оценивалась с помощью 2D технологии STE. Основные характеристики эхокардиографического оборудования и программного обеспечения представлены в таблице 2.

Конечные точки и неблагоприятные исходы

Основными конечными точками в исследованиях, где проводилась оценка ГПД и/или МД ЛЖ, являлись "аритмическая" конечная точка (5 исследований) [14, 18, 19, 21, 25], большие сердечно-сосудистые неблагоприятные события (MACE — Major adverse cardiovascular events) (5 исследований) [15, 16, 20, 22, 24] и обратное ремоделирование ЛЖ (1 исследование) [23].

"Аритмическая" конечная точка включала различные события (устойчивая желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, мотивированные срабатывания имплантируемого кардиовертера-дефибрилля-

тора, ВСС). В большинстве включенных исследований была представлена комбинированная конечная точка, включающая кардиоваскулярную смертность, трансплантацию сердца, госпитализацию по поводу декомпенсации СН или имплантацию устройств механической поддержки ЛЖ. Совокупность указанных событий мы рассчитывали, как большие MACE, с целью проведения дальнейшего метаанализа. В большинстве исследований, включенных в наш анализ, были представлены данные ГПД ЛЖ [14-17, 19-25], в трех исследованиях [14, 16, 21], кроме того, представлены показатели МД ЛЖ, и в одном исследовании [18] проводилась только оценка значений МД ЛЖ. В таблице 3 представлены основные значения показателей ГПД и МД ЛЖ, а также данные о конечных точках и количестве событий в каждой группе. В таблице 4 и 5 представлены данные ОР развития соответствующих конечных точек, полученные в результате унивариантного и многофакторного регрессионного анализа по методу Кокса при включении в качестве предикторов значений ГПД ЛЖ и/или МД ЛЖ в виде непрерывных переменных. Исследования, где был доступен аналогичный оценочный критерий (изменение ГПД ЛЖ и МД ЛЖ на 1% и 10 мс, соответственно), в зависимости от конечной точки были объединены для метаанализа.

Таблица 4

Оцениваемое изменение ГПД и МД ЛЖ, а также соответствующее ему ОР по данным унивариантного регрессионного анализа по методу Кокса

Исследование	Показатели деформации миокарда ЛЖ	ОР	95% ДИ	p	Log HR	SE	Конечные точки
Haugaa, 2012 [14]	ГПД (1%)	1,37	1,15-1,62	<0,001	0,315	0,087	"Аритмическая" конечная точка
	МД (10 мс)	1,39	1,21-1,58	<0,001	0,329	0,068	
Motoki, 2012 [15]	ГПД (1%)	1,55	1,21-2,00	<0,001	–	–	MACE
	ГПД (1%)	1,14	1,059-1,231	<0,001	0,131	0,038	
Negishi, 2015 [17]	ГПД (1%)	1,09	1,01-1,19	0,037	0,086	0,041	"Аритмическая" конечная точка
Chimura, 2017 [20]	ГПД (1%)	1,34	1,19-1,56	<0,0001	0,293	0,068	MACE
Mornoş, 2017 [21]	ГПД (1%)	1,16	1,11-1,22	<0,001	0,148	0,025	"Аритмическая" конечная точка
	МД (1 мс)	1,02	1,01-1,03	<0,001	–	–	
	МД (10 мс)	1,22	1,105-1,344	<0,001	0,199	0,050	
Santos, 2019 [22]	ГПД (1%)	0,879	0,784-0,985	0,026	-0,129	0,058	MACE
Jung, 2020 [23]	ГПД (1%)	1,41	1,24-1,61	<0,001	–	–	Обратное ремоделирование ЛЖ
Kažukauskienė, 2021 [24]	ГПД (1%)	1,41	1,18-1,68	<0,0001	0,344	0,090	MACE

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ГПД — глобальная продольная деформация, ЛЖ — левый желудочек, МД — механическая дисперсия, ОР — отношение рисков, MACE — сердечно-сосудистые неблагоприятные события, SE — стандартная ошибка.

Таблица 5

Оцениваемое изменение ГПД и МД ЛЖ, а также соответствующее ему ОР по данным многофакторного регрессионного анализа по методу Кокса

Исследование	Показатели деформации миокарда ЛЖ	ОР	95% ДИ	p	Log HR	SE	Ковариаты в многофакторной модели
Haugaa, 2012 [14]	ГПД (1%)	1,26	1,03-1,54	0,02	0,231	0,103	QRS, ГПД, МД
	МД (10 мс)	1,20	1,03-1,40	0,02	0,182	0,078	
Motoki, 2012 [15]	ГПД (%) per 1 SD	1,45	1,05-2,03	0,02	–	–	ГЦД
	ГПД (1%)	1,12	1,015-1,236	0,02	0,113	0,050	
Negishi, 2015 [17]	ГПД (1%)	1,11	1,01-1,22	0,03	0,104	0,048	Возраст, пол, имплантация СРТ-Д
Chimura, 2017 [20]	ГПД (1%)	1,27	1,12-1,44	0,0001	0,239	0,064	ГПД, ФК по NYHA, BNP, КДО ЛЖ
Mornoş, 2017 [21]	ГПД (1%)	1,01	0,93-1,09	0,91	0,010	0,040	
	МД (1 мс)	1,00	0,97-1,02	0,13	–	–	
	МД (10 мс)	1,01	0,74-1,22	0,13	0,010	0,127	
Santos, 2019 [22]	ГПД (1%)	1,365	1,106-1,6862	0,003	0,311	0,108	E/e', ФВ ЛЖ
Jung, 2020 [23]	ГПД (1%)	1,47	1,17-1,85	0,001	–	–	Возраст, пол, БЛНПГ, иАПФ/БРА, АМКР, ивабрадин, КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, ФВ ЛЖ, Объем ЛП, E/e'
Kažukauskienė, 2021 [24]	ГПД (1%)	1,25	1,01-1,55	0,04	0,223	0,109	BNP, Тропонин Т1
Melichova, 2021 [25]	ГПД (1%)	1,14	1,00-1,30	0,04	0,131	0,067	Возраст, пол, КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, ФВ ЛЖ, объем ЛП
	МД (1 мс)	1,02	1,00-1,03	0,01	–	–	
	МД (10 мс)	1,22	1,05-1,34	0,01	0,1989	0,062	

Сокращения: АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ГПД — глобальная продольная деформация, ГЦД — глобальная циркулярная деформация, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МД — механическая дисперсия, ОР — отношение рисков, СРТ-Д — синхронизирующая сердечная терапия-дефибрилятор, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, BNP — B-type natriuretic peptide, MACE — сердечно-сосудистые неблагоприятные события, NYHA — New York Heart Association, SE — стандартная ошибка, SD — standard deviation.

"Аритмическая" конечная точка

Средние значения показателей ГПД ЛЖ в зависимости от развития "аритмической" конечной точки были представлены в пяти исследованиях. Нами был

выполнен метаанализ разности средних значений ГПД ЛЖ у пациентов с развитием "аритмической" конечной точки и без таковой (рис. 2). Как следует из рисунка 2, пациенты с желудочковыми аритмия-

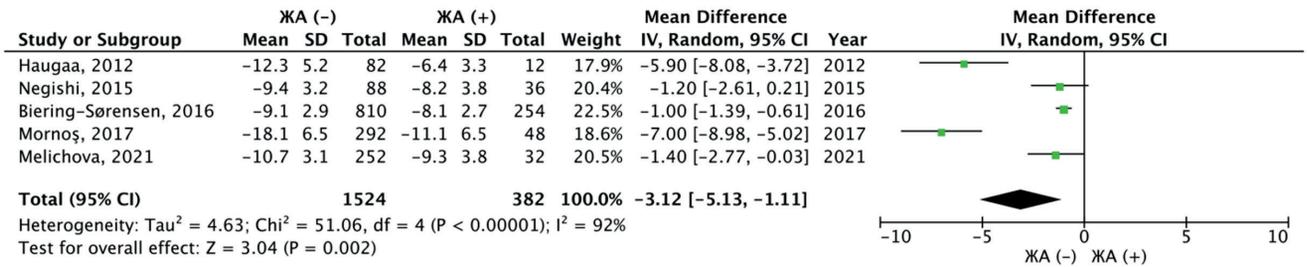


Рис. 2. Результаты метаанализа разности средних значений ГПД ЛЖ в группе с ЖА и без ЖА.

Примечание: зеленые квадраты показывают взвешенный размер эффекта для каждого конкретного исследования (размер зеленых квадратов соответствует весу исследований), черные отрезки — 95% ДИ, черный ромб отражает средневзвешенное значение разности средних значений ГПД. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: ГПД — глобальная продольная деформация, ДИ — доверительный интервал, ЖА — желудочковые аритмии.

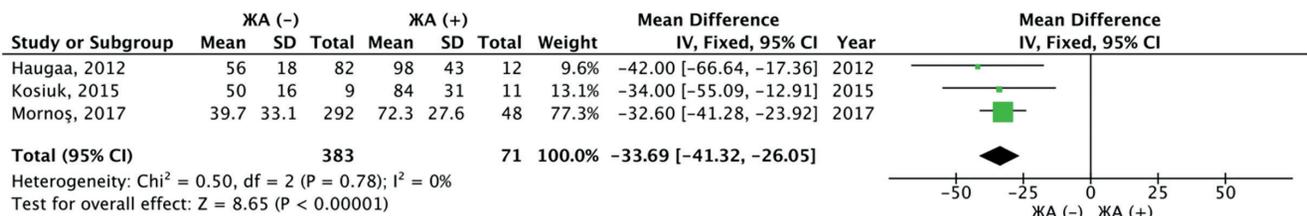


Рис. 3. Результаты метаанализа разности средних значений МД ЛЖ в группе с ЖА и без ЖА.

Примечание: зеленые квадраты показывают взвешенный размер эффекта для каждого конкретного исследования (размер зеленых квадратов соответствует весу исследований), черные отрезки — 95% ДИ, черный ромб отражает средневзвешенное значение разности средних значений МД. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ЖА — желудочковые аритмии, МД — механическая дисперсия.

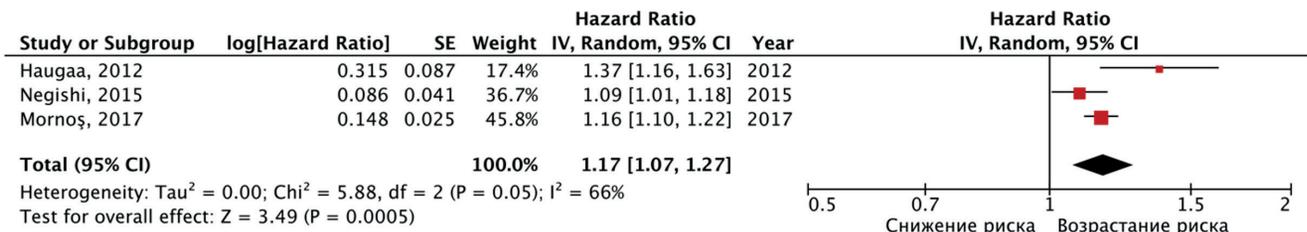


Рис. 4. Результаты метаанализа нескорректированного ОР достижения "аритмической" конечной точки при ухудшении ГПД ЛЖ на 1%.

Примечание: красные квадраты показывают взвешенный размер эффекта для каждого конкретного исследования (размер красных квадратов соответствует весу исследований), красные отрезки — 95% ДИ, чёрный ромб отражает средневзвешенное значение ОР. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

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

ми (ЖА) имели более худшие показатели ГПД ЛЖ по сравнению с пациентами без достижения аритмической конечной точки, так средневзвешенная разница значений ГПД ЛЖ составила — 3,12% (95% доверительный интервал (ДИ): -5,13; -1,11%), данные различия были статистически значимыми (p=0,002). При оценке теста Эггера получен статистически незначимый результат, t=1,37; df=3,0; p=0,26.

Был выполнен также метаанализ разности средних значений МД ЛЖ у пациентов с развитием "аритмической" конечной точки и без таковой (рис. 3). Как следует из рисунка 3, пациенты с раз-

витиём аритмической конечной точки имели более высокие показатели МД ЛЖ по сравнению с пациентами без достижения аритмической конечной точки, так средневзвешенная разница значений МД ЛЖ составила — 33,69 мс (95% ДИ: -41,32; -26,05), данные различия были статистически значимыми (p<0,0001). При оценке теста Эггера также получен статистически незначимый результат, t=1,08; df=1,0; p=0,48.

Данные унивариантного анализа изменения рисков развития "аритмической" конечной точки при использовании в качестве предиктора непрерывных оценок значения ГПД ЛЖ были представлены в трех

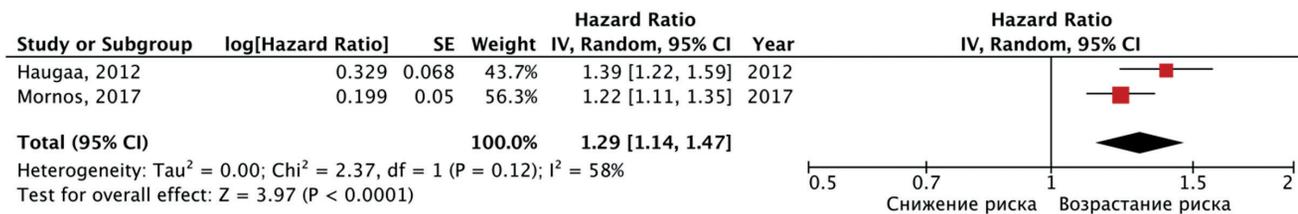


Рис. 5. Результаты метаанализа нескорректированного ОР достижения "аритмической" конечной точки при увеличении МД ЛЖ на 10 мс.
Примечание: красные квадраты показывают взвешенный размер эффекта для каждого конкретного исследования (размер красных квадратов соответствует весу исследований), красные отрезки — 95% ДИ, чёрный ромб отражает средневзвешенное значение ОР. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.
Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков.

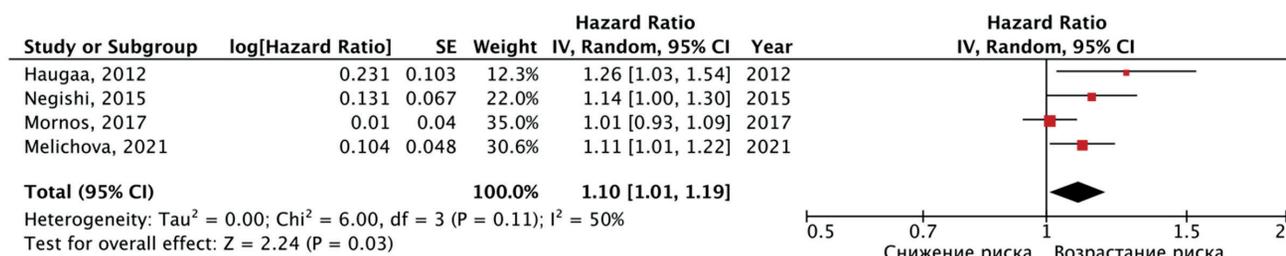


Рис. 6. Результаты метаанализа скорректированного ОР достижения "аритмической" конечной точки при ухудшении ГПД ЛЖ на 1%.
Примечание: красные квадраты показывают взвешенный размер эффекта для каждого конкретного исследования (размер красных квадратов соответствует весу исследований), красные отрезки — 95% ДИ, чёрный ромб отражает средневзвешенное значение ОР. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.
Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков.

исследованиях [14, 17, 21]. Данные исследования были сопоставимыми в связи с использованием одинакового критерия оценки предиктора (изменения на 1%), что позволило провести метаанализ этих публикаций. Количество развития "аритмической" точки в данных исследованиях составило 96 (17,2% от 558 пациентов), средний период наблюдения составил 29,8 мес. По результатам объединенного анализа ухудшение ГПД ЛЖ было ассоциировано со статистически значимым возрастанием средневзвешенного риска развития "аритмической" конечной точки (ОР: 1,17 на каждый 1% ухудшения ГПД ЛЖ; 95% ДИ: 1,07-1,27; p=0,0005) (рис. 4). При оценке теста Эггера также получен статистически незначимый результат, t=0,63; df=2,0; p=0,59.

Данные унивариантного анализа изменения рисков развития "аритмической" конечной точки при использовании в качестве предиктора непрерывных оценок значения МД ЛЖ были представлены лишь в двух исследованиях [14, 21]. Данные исследования были сопоставимыми в связи с использованием одинакового критерия оценки предиктора (изменения на 10 мс), что позволило провести метаанализ этих публикаций. Количество развития "аритмической" точки в данных исследованиях составило 60 (13,8% от 434 пациентов), средний период наблюдения составил 29 мес. По результатам объединенного анализа увеличение МД ЛЖ было ассоциировано со ста-

стистически значимым возрастанием средневзвешенного риска развития "аритмической" конечной точки (ОР: 1,29 на каждый 10 мс увеличения МД ЛЖ; 95% ДИ: 1,14-1,47; p<0,0001) (рис. 5).

Данные многофакторного анализа изменения рисков развития "аритмической" конечной точки при использовании в качестве предиктора непрерывных оценок значения ГПД ЛЖ были представлены в четырех исследованиях [14, 17, 21, 25]. Данные исследования были сопоставимыми в связи с использованием одинакового критерия оценки предиктора (изменения на 1%), что позволило провести метаанализ этих публикаций. Количество развития "аритмической" точки в данных исследованиях составило 128 (15,1% от 848 пациентов), средний период наблюдения составил 31,4 мес. По результатам объединенного анализа ухудшение ГПД ЛЖ было ассоциировано со статистически значимым возрастанием средневзвешенного риска развития "аритмической" конечной точки (скорректированное ОР: 1,10 на каждый 1% ухудшение ГПД ЛЖ; 95% ДИ: 1,01-1,19; p=0,03) (рис. 6). При оценке теста Эггера был получен статистически незначимый результат, t=2,82; df=2,0; p=0,106.

Данные многофакторного анализа изменения рисков развития "аритмической" конечной точки при использовании в качестве предиктора непрерывных оценок значения МД ЛЖ были представлены в трех

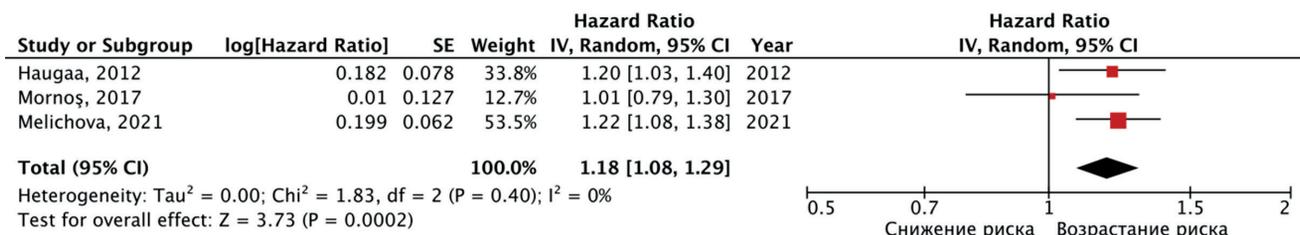


Рис. 7. Результаты метаанализа скорректированного ОР достижения "аритмической" конечной точки при увеличении МД ЛЖ на 10 мс.

Примечание: красные квадраты показывают взвешенный размер эффекта для каждого конкретного исследования (размер красных квадратов соответствует весу исследований), красные отрезки — 95% ДИ, чёрный ромб отражает средневзвешенное значение ОР. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

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

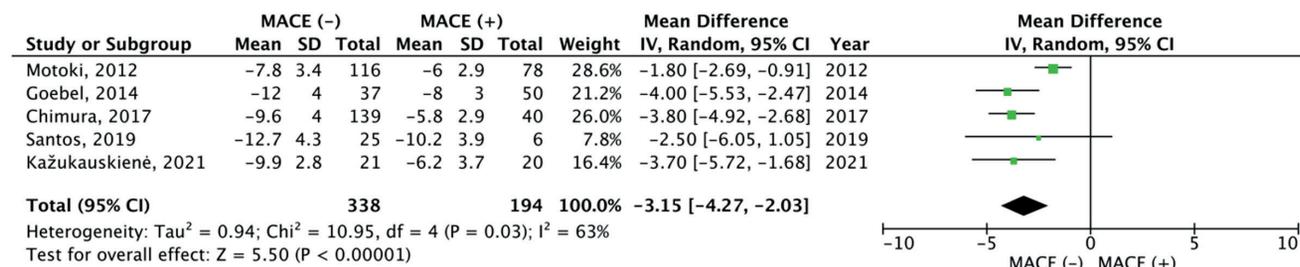


Рис. 8. Результаты метаанализа разности средних значений ГПД ЛЖ в группе с развитием МАСЕ и без развития МАСЕ.

Примечание: зеленые квадраты показывают взвешенный размер эффекта для каждого конкретного исследования (размер зеленых квадратов соответствует весу исследований), черные отрезки — 95% ДИ, черный ромб отражает средневзвешенное значение разности средних значений ГПД ЛЖ. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ЖА — желудочковые аритмии, ГПД ЛЖ — глобальная продольная деформация левого желудочка, МАСЕ — сердечно-сосудистые неблагоприятные события.

исследованиях [14, 21, 25]. Данные исследования были сопоставимыми в связи с использованием одинакового критерия оценки предиктора (изменения на 10 мс), что позволило провести метаанализ этих публикаций. Количество развития "аритмической" точки в данных исследованиях составило 92 (12,7% от 724 пациентов), средний период наблюдения составил 26,6 мес. По результатам объединенного анализа увеличение МД ЛЖ было ассоциировано со статистически значимым возрастанием средневзвешенного риска развития "аритмической" конечной точки (скорректированное ОР: 1,18 на каждый 10 мс увеличения МД ЛЖ; 95% ДИ: 1,08-1,29; p=0,0002) (рис. 7).

Большие сердечно-сосудистые неблагоприятные события

Средние значения показателей ГПД ЛЖ в зависимости от развития МАСЕ были представлены в 5 исследованиях. Нами был выполнен метаанализ разности средних значений ГПД ЛЖ у пациентов с развитием МАСЕ и без развития МАСЕ (рис. 8). Пациенты с МАСЕ имели более худшие показатели ГПД ЛЖ по сравнению с пациентами без развития МАСЕ, так средневзвешенная разница значений ГПД ЛЖ составила — 3,15% (95% ДИ: -4,27; -2,03%), данные различия были статистически значимыми (p<0,0001).

Унивариантный анализ изменения рисков больших сердечно-сосудистых неблагоприятных событий для непрерывных оценок ГПД ЛЖ был представлен в четырех исследованиях [15, 20, 22, 24] (табл. 4). В данных исследованиях был доступен аналогичный оценочный критерий (изменение ГПД ЛЖ на 1%), что позволило объединить их в метаанализе. В данных исследованиях конечная точка в виде больших сердечно-сосудистых неблагоприятных событий была достигнута у 144 пациентов (31,7% от 454). Средний период наблюдения составил 45,7 мес. По результатам проведенного анализа статистически значимой связи между ухудшением ГПД ЛЖ и развитием МАСЕ не было выявлено (ОР: 1,17 на каждый 1% ухудшения ГПД ЛЖ; 95% ДИ: 0,96-1,41; p=0,11) (рис. 9). При оценке теста Эггера получен статистически незначимый результат, t=0,48; df=2,0; p=0,67. Отметим, что полученные результаты метаанализа были связаны с включением исследования Santos 2019 [22], где были представлены противоречивые данные, так по данным однофакторного анализа показано, ухудшение значений ГПД ЛЖ ассоциировано с уменьшением развития МАСЕ (ОР: 0,879; 95% ДИ: 0,784-0,985; p=0,026). В то же время, по данным многофакторного анализа, ухудшение ГПД ЛЖ было ассоциировано с увеличением риска развития МАСЕ

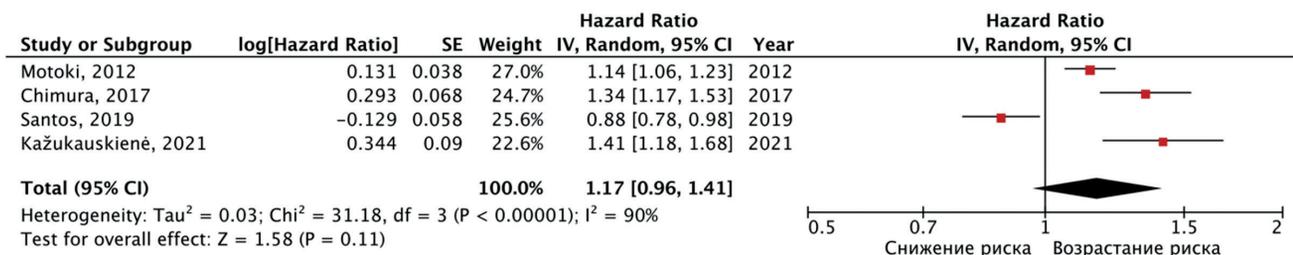


Рис. 9. Результаты метаанализа нескорректированного ОР достижения МАСЕ при ухудшении ГПД ЛЖ на 1%.

Примечание: красные квадраты показывают взвешенный размер эффекта для каждого конкретного исследования (размер красных квадратов соответствует весу исследований), красные отрезки — 95% ДИ, чёрный ромб отражает средневзвешенное значение ОР. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

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

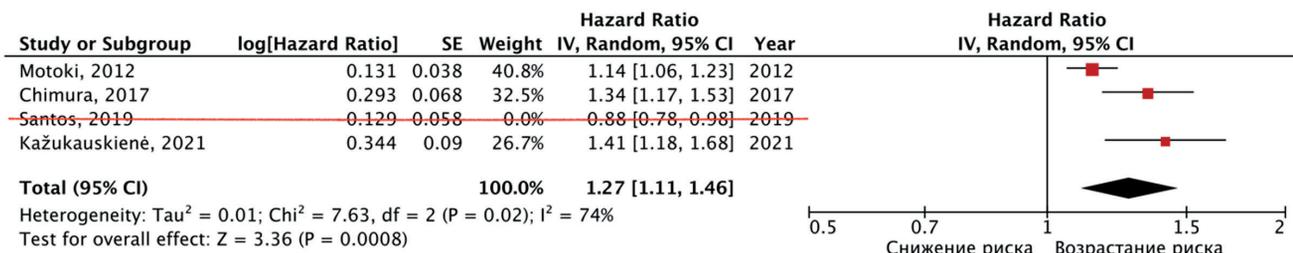


Рис. 10. Результаты метаанализа нескорректированного ОР достижения МАСЕ при ухудшении ГПД ЛЖ на 1% (при исключении исследования Santos, 2019).

Примечание: красные квадраты показывают взвешенный размер эффекта для каждого конкретного исследования (размер красных квадратов соответствует весу исследований), красные отрезки — 95% ДИ, чёрный ромб отражает средневзвешенное значение ОР. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

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

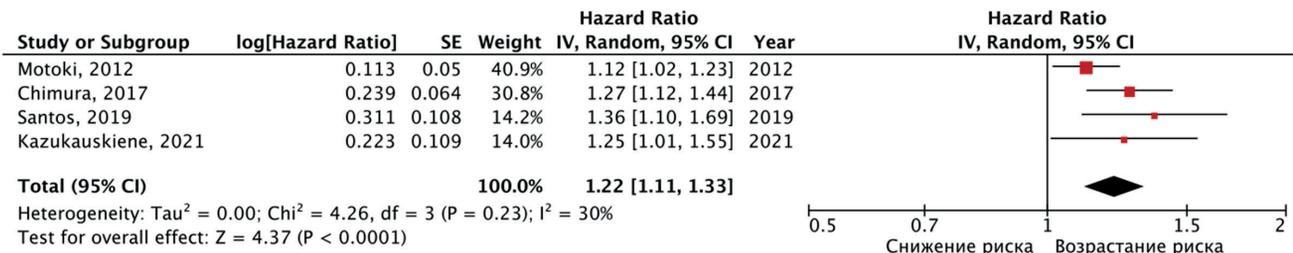


Рис. 11. Результаты метаанализа скорректированного ОР достижения МАСЕ при ухудшении ГПД ЛЖ на 1%.

Примечание: красные квадраты показывают взвешенный размер эффекта для каждого конкретного исследования (размер красных квадратов соответствует весу исследований), красные отрезки — 95% ДИ, чёрный ромб отражает средневзвешенное значение ОР. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

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

(скорректированное ОР: 1,365; 95% ДИ: 1,106-1,686; $p=0,003$).

В связи с чем нами было исключено исследование Santos, 2019 [22] из дальнейшего метаанализа. В исследованиях, которые впоследствии были объединены [15, 20, 24], конечная точка в виде больших сердечно-сосудистых неблагоприятных событий была достигнута у 138 пациентов (33,3% от 414). Средний период наблюдения составил 55,0 мес. Метаанализ показал, что ухудшение ГПД ЛЖ было ассоциировано со статистически значимым возрастанием средневзвешенного риска развития МАСЕ (нескорректированное ОР: 1,27 на каждый 1% ухудшения ГПД ЛЖ;

95% ДИ: 1,11-1,46; $p=0,0008$) (рис. 10). При оценке теста Эггера получен статистически незначимый результат, $t=5,8$; $df=1,0$; $p=0,11$.

Данные многофакторного анализа изменения рисков развития МАСЕ при использовании в качестве предиктора непрерывных оценок значения ГПД ЛЖ были представлены в четырех исследованиях [15, 20, 22, 24]. Данные исследования были сопоставимы в связи с использованием одинакового критерия оценки предиктора (изменения на 1%), что позволило провести метаанализ этих публикаций. В данных исследованиях конечная точка в виде больших сердечно-сосудистых неблагоприятных событий была

достигнута у 144 пациентов (31,7% от 454). Средний период наблюдения составил 45,7 мес. По результатам объединенного анализа ухудшение ГПД ЛЖ было ассоциировано со статистически значимым возрастанием средневзвешенного риска развития МАСЕ (скорректированное ОР: 1,22 на каждый 1% ухудшения ГПД ЛЖ; 95% ДИ: 1,11-1,33; $p < 0,0001$) (рис. 11). При оценке теста Эггера для ГПД ЛЖ также получен статистически незначимый результат, $t=1,73$; $df=2,0$; $p=0,22$.

Обсуждение

На данный момент современные стратегии стратификации риска пациентов с хронической СН с сохранной ФВ, вызванной ишемической или неишемической кардиомиопатией, далеки от совершенства, по-прежнему существует клиническая необходимость в выявлении новых маркеров, помогающих в стратификации риска. ФВ ЛЖ представляет собой глобальную оценку систолической функции ЛЖ, которая не всегда связана с повреждениями миокарда и электрофизиологическими нарушениями, лежащими в основе электрической нестабильности миокарда, что подчеркивает необходимость использования других дополнительных параметров для стратификации риска.

На момент написания данной работы опубликованных метаанализов в отношении прогностической роли ГПД ЛЖ у пациентов с ишемической и неишемической кардиомиопатией нам найти не удалось.

В нашей работе было показано, что пациенты с развитием ЖА и МАСЕ имели статистически значимо более худшие показатели ГПД ЛЖ по сравнению с пациентами без развития конечных точек. Кроме того, ГПД ЛЖ показала себя в качестве независимого предиктора развития неблагоприятных аритмических событий и МАСЕ. Так, по результатам объединенного анализа показано, что ухудшение ГПД ЛЖ на каждый 1% было ассоциировано со статистически значимым возрастанием средневзвешенного риска развития "аритмической" конечной точки и МАСЕ на 10% и 22%, соответственно.

Как отмечалось, МД ЛЖ является маркером замедленной и неоднородной проводимости в миокарде и может быть использована в качестве предиктора развития ЖА. В недавнем метаанализе Kawakami H, et al. [26] с участием 3198 пациентов было показано, что пациенты с развитием ЖА, имели более высокие показатели МД ЛЖ, по сравнению с пациентами без развития ЖА, так средневзвешенная разница значений МД ЛЖ составила — 20,3 мс (95% ДИ: 27,3-13,2; $p < 0,01$). По результатам метаанализа увеличение МД ЛЖ на каждые 10 мс было ассоциировано со статистически значимым возрастанием средневзвешенного риска развития ЖА (скорректированное ОР:

1,19; 95% ДИ: 1,09-1,29; $p < 0,01$). Более того, прогностическая ценность МД ЛЖ была выше, чем оценка ФВ ЛЖ или ГПД ЛЖ. Следует также отметить, что в данный метаанализ была включена смешанная популяция пациентов как с сохранной, так и сниженной ФВ ЛЖ, и большинство пациентов переносили ИМ в анамнезе.

В нашей работе в группе пациентов с ишемической и неишемической кардиомиопатией было показано, что пациенты с развитием ЖА имели статистически значимо более высокие показатели МД ЛЖ по сравнению с пациентами без развития аритмической конечной точки. МД ЛЖ также показала себя в качестве независимого предиктора развития ЖА. По результатам объединенного анализа увеличение МД ЛЖ на каждые 10 мс было ассоциировано со статистически значимым возрастанием средневзвешенного риска развития "аритмической" конечной точки на 18%. Таким образом, оценка ГПД ЛЖ и МД ЛЖ по данным STE может использоваться как эффективный инструмент для стратификации риска у пациентов с ХСНнФВ.

Ограничения исследования. Во-первых, в наш систематический обзор и метаанализ включено небольшое количество исследований, кроме того, как и в случае любого метаанализа обсервационных исследований, различия в критериях включения и конечных точках являются потенциальными источниками неоднородности исследований. Учитывая ограниченное количество исследований и пациентов, на данный момент нам не удалось провести метаанализ отдельно для групп с ишемической и неишемической дилатационной кардиомиопатией, поскольку в некоторые исследования включена смешанная популяция пациентов, как с ишемической, так и неишемической кардиомиопатией, и не представлены данные анализа подгрупп. Во-вторых, мы включали в анализ данные ОР, полученные для ГПД ЛЖ и/или МД ЛЖ, как по данным унивариантного регрессионного анализа, так и данные многофакторного регрессионного анализа Кокса в виде скорректированных значений ОР. Однако в последнем случае в многофакторный анализ в различных исследованиях кроме показателей ГПД ЛЖ и/или МД ЛЖ включались различные ковариаты (возраст, пол, ФВ ЛЖ, конечный диастолический объем ЛЖ, ГПД и др.). В-третьих, несмотря на то, что был доступен аналогичный оценочный критерий (изменение ГПД ЛЖ и МД ЛЖ на 1% и 10 мс, соответственно), который позволил в зависимости от конечной точки исследования объединить их в метаанализе, необходимо помнить, для оценки деформации миокарда крайне важное значение имеет качество эхокардиографической визуализации и соответствующих настроек визуализации (например, частота кадров от 50 до 70 кадров/с). Кроме того, необходимо отметить, в исследованиях оценка эхо-

кардиографических показателей проводилась с использованием различных аппаратов и программных обеспечений, используемых для постобработки данных, а также различными операторами.

Заключение

Оценка ГПД ЛЖ и МД ЛЖ с использованием STE обеспечивает важной дополнительной прогностической информацией у пациентов с ишемической и неишемической кардиомиопатией.

Необходимы проспективные многоцентровые исследования с участием большой популяции пациентов и более длительным периодом наблюдения для валидации полученных результатов и оценки возможности внедрения в практику для принятия клинических решений.

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

Литература/References

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
- Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (PKO). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- Sabbag A, Suleiman M, Laish-Farkash A, et al. Contemporary rates of appropriate shock therapy in patients who receive implantable device therapy in a real-world setting: From the Israeli ICD Registry. *Hear Rhythm*. 2015;12:2426-33. doi:10.1016/j.hrthm.2015.08.020.
- Obrezan AG, Baranov DZ. Myocardial Strain Properties in Patients with Chronic Heart Failure. *Kardiologija*. 2019;59(8):88-96. (In Russ.) Обрезан А.Г., Баранов Д.З. Деформация миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2019;59(8):88-96. doi:10.18087/cardio.2019.8.2579.
- Faggiano A, Avallone C, Gentile D, et al. Echocardiographic Advances in Dilated Cardiomyopathy. *J Clin Med*. 2021;10(23):5518. doi:10.3390/jcm10235518.
- Banasik G, Segiet O, Elwart M, et al. LV mechanical dispersion as a predictor of ventricular arrhythmia in patients with advanced systolic heart failure: A pilot study. *Herz*. 2016;41:599-604. doi:10.1007/s00059-015-4398-9.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLOS Med*. 2009;6:e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097.
- Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010;25:603-5. doi:10.1007/s10654-010-9491-z.
- Verdonschot JAJ, Merken JJ, Brunner-La Rocca HP, et al. Value of Speckle Tracking-Based Deformation Analysis in Screening Relatives of Patients With Asymptomatic Dilated Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13:549-58. doi:10.1016/j.jcmg.2019.02.032.
- Wang J, Zhang Y, Zhang L, et al. Assessment of Myocardial Fibrosis Using Two-Dimensional and Three-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Dilated Cardiomyopathy With Advanced Heart Failure. *J Card Fail*. 2021;27:651-61. doi:10.1016/j.cardfail.2021.01.003.
- Kinova E, Somleva-Todorova D, Goudev A. Left Ventricular Strain and Rotation in Patients with Dilated Cardiomyopathy and Severe Systolic Dysfunction. *Cardiology*. 2020;145:1-12. doi:10.1159/000503682.
- Perry R, Patil S, Marx C, et al. Advanced Echocardiographic Imaging for Prediction of SCD in Moderate and Severe LV Systolic Function. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(2 Pt 2):604-12. doi:10.1016/j.jcmg.2019.07.026.
- Matsuzoe H, Tanaka H, Matsumoto K, et al. Left ventricular dyssynergy and dispersion as determinant factors of fatal ventricular arrhythmias in patients with mildly reduced ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:334-42. doi:10.1093/ehjci/jev172.
- Haugaa KH, Goebel B, Dahlslett T, et al. Risk assessment of ventricular arrhythmias in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy by strain echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25:667-73. doi:10.1016/j.echo.2012.02.004.
- Motoki H, Borowski AG, Shrestha K, et al. Incremental prognostic value of assessing left ventricular myocardial mechanics in patients with chronic systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2074-81. doi:10.1016/j.jacc.2012.07.047.
- Goebel B, Haugaa KH, Meyer K, et al. Early diastolic strain rate predicts response to heart failure therapy in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014;30:505-13. doi:10.1007/s10554-014-0361-8.
- Negishi K, Negishi T, Zardkoobi O, et al. Left atrial booster pump function is an independent predictor of subsequent life-threatening ventricular arrhythmias in non-ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:1153-60. doi:10.1093/ehjci/jev333.
- Kosiuk J, Dinov B, Bollmann A, et al. Association between ventricular arrhythmias and myocardial mechanical dispersion assessed by strain analysis in patients with nonischemic cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol*. 2015;104:1072-7. doi:10.1007/s00392-015-0875-7.
- Biering-Sørensen T, Knappe D, Pouleur AC, et al. Regional Longitudinal Deformation Improves Prediction of Ventricular Tachyarrhythmias in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A MADIT-CRT Substudy (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization The. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(11):e005096. doi:10.1161/CIRCIMAGING.116.005096.
- Chimura M, Onishi T, Tsukishiro Y, et al. Longitudinal strain combined with delayed-enhancement magnetic resonance improves risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2017;103:679-86. doi:10.1136/heartjnl-2016-309746.
- Mornoş C, Muntean D, Mornoş A, et al. Risk stratification in patients with heart failure: the value of considering both global longitudinal left ventricular strain and mechanical dispersion. *Can J Physiol Pharmacol*. 2017;95:1360-8. doi:10.1139/cjpp-2017-0049.
- Santos OR, da Costa Rocha MO, de Almeida FR, et al. Speckle tracking echocardiographic deformation indices in Chagas and idiopathic dilated cardiomyopathy: Incremental prognostic value of longitudinal strain. *PLoS One*. 2019;14. doi:10.1371/journal.pone.0221028.
- Jung IH, Park JH, Lee JA, et al. Left Ventricular Global Longitudinal Strain as a Predictor for Left Ventricular Reverse Remodeling in Dilated Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Imaging*. 2020;28:137. doi:10.4250/jcvi.2019.0111.
- Kažukauskienė I, Balčiūnaitė G, Baltrūnienė V, et al. Left ventricular global longitudinal strain predicts elevated cardiac pressures and poor clinical outcomes in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Cardiovasc Ultrasound*. 2021;19. doi:10.1186/s12947-021-00254-1.
- Melichova D, Nguyen TM, Salte IM, et al. Strain echocardiography improves prediction of arrhythmic events in ischemic and non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2021;342:56-62. doi:10.1016/j.ijcard.2021.07.044.
- Kawakami H, Nerlekar N, Haugaa KH, et al. Prediction of Ventricular Arrhythmias With Left Ventricular Mechanical Dispersion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13:562-72. doi:10.1016/j.jcmg.2019.03.025.

Электрокардиографические параметры и особенности желудочковых нарушений ритма при различных фенотипических формах аритмогенной кардиомиопатии в педиатрической популяции: систематический обзор и метаанализ

Алексеева Д. Ю.^{1,2}, Кофейникова О. А.¹, Марапов Д. И.³, Васичкина Е. С.¹

Аритмогенная кардиомиопатия (АКМП) — редкое наследственное заболевание, характеризующееся развитием жизнеопасных желудочковых аритмий и нарушением систолической функции желудочков вследствие фиброзно-жирового замещения миокарда. В настоящее время для диагностики данного заболевания предложены критерии Task Force 2010 и критерии Падуи. Однако, несмотря на многопараметрический подход, есть определенные ограничения представленных алгоритмов выявления заболевания, особенно у детей. Проведение таких высокотехнологичных методов диагностики, как эндомикардиальная биопсия и магнитно-резонансная томография, крайне затруднено в педиатрической популяции. В связи с этим изучение и применение электрокардиографических параметров становится крайне актуальным у детей. Кроме того, отсутствуют данные об особенностях желудочковых аритмий при АКМП в педиатрической популяции. В систематическом обзоре с метаанализом изучили особенности желудочковых нарушений ритма и электрокардиографических параметров при различных формах АКМП.

Ключевые слова: аритмогенная кардиомиопатия, внезапная сердечная смерть, электрокардиография, желудочковые нарушения ритма, дети.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).

¹ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБУ НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г. И. Турнера Минздрава России, Пушкин; ³ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия.

Алексеева Д. Ю. — к.м.н., н.с. НИО неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ "Центр персонализированной медицины"; врач-кардиолог консультативного отделения КДЦ, ORCID: 0000-0003-1751-1424, Кофейникова О. А. — м.н.с. НИО неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ "Центр персонализированной медици-

ны", врач-детский кардиолог отделения кардиологии и медицинской реабилитации детского лечебно-реабилитационного корпуса Института перинатологии и педиатрии, ORCID: 0000-0003-4720-9023, Марапов Д. И. — к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением, ORCID: 0000-0003-2583-0599, Васичкина Е. С.* — д.м.н., руководитель НИЦ неизвестных, редких и генетически-обусловленных заболеваний НЦМУ "Центр персонализированной медицины", профессор кафедры детской болезней Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-7336-4102.

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

АКМП — аритмогенная кардиомиопатия, БВ — бивентрикулярный, ДИ — доверительный интервал, ЖА — желудочковая аритмия, ЖНР — желудочковые нарушения ритма, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЛЖ — левый желудочек/левожелудочковый, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек/правожелудочковый, ЭКГ — электрокардиография/электрокардиографический, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 02.07.2022

Рецензия получена 07.07.2022

Принята к публикации 02.08.2022



Для цитирования: Алексеева Д. Ю., Кофейникова О. А., Марапов Д. И., Васичкина Е. С. Электрокардиографические параметры и особенности желудочковых нарушений ритма при различных фенотипических формах аритмогенной кардиомиопатии в педиатрической популяции: систематический обзор и метаанализ. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(S3):5147. doi:10.15829/1560-4071-2022-5147. EDN VBCNEX

Electrocardiographic parameters and features of ventricular arrhythmias in various arrhythmogenic cardiomyopathy forms in the pediatric population: a systematic review and meta-analysis

Alekseeva D. Yu.^{1,2}, Kofeynikova O. A.¹, Marapov D. I.³, Vasichkina E. S.¹

Arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) is a rare genetic disease characterized by the development of life-threatening ventricular arrhythmias and impaired ventricular systolic function due to fibrofatty infiltration of the myocardium. Currently, the Task Force 2010 criteria and the Padua criteria are proposed for the diagnosis of this disease. However, despite the multiparametric approach, there are certain limitations of the presented algorithms for disease establishment, especially in children. Carrying out such high-tech diagnostic methods as endomyocardial biopsy and magnetic resonance imaging is extremely difficult in the pediatric population. In this regard, the study and application of electrocardiography becomes extremely relevant in children. In addition, there are no data on the features of ventricular arrhythmias in ACM in the pediatric population. In this systematic review with meta-analysis, we studied the features of ventricular arrhythmias and electrocardiographic parameters in various ACM types.

Keywords: arrhythmogenic cardiomyopathy, sudden cardiac death, electrocardiography, ventricular arrhythmias, children.

Relationships and Activities. The study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement № 075-15-2022-301 dated April 20, 2022).

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Pushkin; ³Kazan State Medical University, Kazan, Russia.

Alekseeva D. Yu. ORCID: 0000-0003-1751-1424, Kofeynikova O. A. ORCID: 0000-0003-4720-9023, Marapov D. I. ORCID: 0000-0003-2583-0599, Vasichkina E. S.* ORCID: 0000-0001-7336-4102.

*Corresponding author:
vasichkinaelena@mail.ru

Received: 02.07.2022 Revision Received: 07.07.2022 Accepted: 02.08.2022

For citation: Alekseeva D.Yu., Kofeynikova O.A., Marapov D.I., Vasichkina E.S. Electrocardiographic parameters and features of ventricular arrhythmias in various arrhythmogenic cardiomyopathy forms in the pediatric population: a systematic

review and meta-analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(S3):5147. doi:10.15829/1560-4071-2022-5147. EDN VBCNEX

Ключевые моменты

- Показана ограниченность применения разработанных критериев в диагностике аритмогенной кардиомиопатии (АКМП) у детей.
- Проведен систематический обзор с метаанализом особенностей желудочковых нарушений и электрокардиографических параметров при различных формах АКМП в педиатрической популяции.
- Результаты исследования демонстрируют перспективу изучения и использования электрокардиографических параметров в диагностике АКМП у детей.

Key messages

- The limitations of developed criteria for arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) in children is shown.
- A systematic review with a meta-analysis of electrocardiographic parameters and features of ventricular arrhythmias in various forms of ACM in the pediatric population was carried out.
- The study results demonstrate the prospect of studying and using electrocardiographic parameters in the diagnosis of ACM in children.

Аритмогенная кардиомиопатия (АКМП) — наследственное заболевание, характеризующееся дисфункцией желудочков за счет прогрессирующего фиброзно-жирового замещения нормальной сердечной ткани и ассоциированное с желудочковым нарушением ритма (ЖНР) [1, 2]. Изначально считалось, что это заболевание правого желудочка (ПЖ), что было отражено в названии аритмогенная дисплазия ПЖ [3]. Но позже были распознаны левожелудочковый (ЛЖ) и бивентрикулярный (БВ) варианты заболевания.

В 2019г рабочая группа Общества сердечного ритма приняла общий термин заболевания — АКМП и предложила обновленные рекомендации по диагностике, стратификации риска и лечению данной нозологии [4, 5]. В представленном систематическом обзоре мы будем пользоваться термином АКМП с указанием формы в целях избежания путаницы в терминологии.

Первые диагностические критерии ПЖ формы АКМП были предложены в 1994г (Task Force) [6]. Последний пересмотр этих критериев был в 2010г. Согласно критериям Task Force 2010 оцениваются данные семейного анамнеза, электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), суточного мониторинга ЭКГ, гистологического и генетического обследования [7]. Все критерии делятся на большие и малые в зависимости от их специфичности для заболевания. Для постановки диагноза достаточно наличия 2 больших критериев или 1 большого и 2 малых, или 4 малых. Диагноз считается возможным при наличии 2 малых критериев или 1 большого, или 1 большого и малого, либо 3 малых.

Несмотря на многопараметрический подход, есть определенные ограничения представленных диагностических критериев. Так, они не позволяют оценить отличные от доминирования ПЖ другие фенотипические варианты. Это было указано в 2019г группой международных экспертов, и в 2020г были представлены новые Падуанские критерии [8, 9]. На данный момент эти критерии не включены в рекомендации по диагностике АКМП. Согласно этим критериям, учитывается поражение не только ПЖ, но и ЛЖ. Выделяют большие и малые критерии и, в зависимости от количественного соответствия, диагноз считается определенным, возможным или пограничным. В качестве визуализирующих методик согласно Падуанским критериям используются данные как ЭхоКГ, так и МРТ. В отличие от критериев Task Force 2010, где были указаны размеры правых камер сердца и значения фракции выброса [7], в Падуанских — учитываются индексированные значения размеров полостей ПЖ и ЛЖ по данным ЭхоКГ и МРТ с учетом площади поверхности тела, возраста, пола и в соответствии с номограммами, представленными международным обществом сердечно-сосудистой визуализации [8]. Есть определенные сложности диагностики АКМП особенно при ЛЖ форме [10]. Так, ни в критериях Task Force 2010, ни в Падуанских не были учтены возможности диагностического поиска у пациентов детского возраста. Сложности диагностики различных форм АКМП у детей отмечаются многими авторами [11–13]. Отсутствие отдельных критериев для пациентов с АКМП детского возраста осложняет постановку диагноза в педиатрической практике. Кроме того, остаются неясными вопросы своеобразия клинического течения различных форм АКМП.

Зачастую ЭКГ изменения предшествуют морфологическому ремоделированию миокарда и заставляют

заподозрить диагноз АКМП. Однако в педиатрической практике в силу возрастных особенностей применение ЭКГ критериев весьма ограничено. В частности, определенные трудности вызывает интерпретация изменений реполяризации у детей. Инверсия зубца Т в правых грудных отведениях V1-3 относится к большому критерию и считается наиболее распространенным, чувствительным и специфичным маркером. Общеизвестно, что данный параметр является нормальным явлением у пациентов детского возраста до 14 лет [14, 15]. Эпсилон волна, которая относится к большому критерию заболевания, согласно критериям Task Force 2010, наблюдается в правых грудных отведениях и является характерной чертой АКМП, соответствует задержке деполяризации свободной стенки ПЖ и выводного тракта. Она встречается преимущественно в далеко зашедших случаях АКМП и крайне редко у детей и подростков [16, 17]. Все это потенциально приводит к исключению двух важных ЭКГ критериев в диагностике АКМП в педиатрической популяции. Наличие поздних потенциалов (малый критерий) также не характерно для пациентов детского возраста [16].

Кроме того, проведение таких высокотехнологичных методов диагностики, как эндомиокардиальная биопсия и МРТ, крайне затруднено в педиатрической популяции. В связи с этим изучение ЭКГ особенностей течения АКМП у детей имеет колоссальное значение в диагностике этого заболевания, что в первую очередь обусловлено доступностью, простотой использования и безопасностью этих методов исследования.

Отсутствие данных об особенностях ЖНР и ЭКГ параметрах при различных фенотипических вариантах АКМП у пациентов детского возраста послужило поводом для проведения данного систематического обзора с метаанализом.

Таким образом, целью данного анализа было изучение особенностей ЖНР и ЭКГ параметров при различных формах АКМП у пациентов детского возраста.

Материал и методы

Поиск публикаций и отбор исследований. Систематический обзор и метаанализ выполнены в соответствии с рекомендациями и положениями отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA). Поиск проводился в электронной базе данных PubMed без ограничений по дате издания публикаций и закончился 8 марта 2022г. Три независимых исследователя отдельно друг от друга проводили поиск и отбор исследований с использованием заранее заданных поисковых терминов, ключевых слов (в т.ч. MeSH) и логических операторов: "arrhythmogenic cardiomyopathy" and "Padua criteria" and "children" or "Phenotype" and "arrhythmogenic

cardiomyopathy" and "children" or "right ventricular arrhythmogenic dysplasia and pediatric population". Любые разногласия разрешались путем обсуждения между ними или с привлечением четвертого исследователя при сохранении разногласий. Поиск ограничивался англоязычными статьями. Мы включили исследования, в которых 1) сравнивали ЭКГ параметры и особенности ЖНР у пациентов детского возраста с различными фенотипическими вариантами АКМП; 2) описаны ЭКГ признаки и даны характеристики ЖНР при подтвержденной АКМП у детей. Мы также исключили исследования, представляющие исследования на животных, тезисы докладов, протоколы заседаний, книги, клинические случаи и серии случаев. Приемлемость каждой работы для включения проверялась в 2 этапа: 1) просмотр названия и аннотации и 2) просмотр полного текста.

Извлечение и синтез данных исследований. Для каждого исследования регистрировались следующие данные: первый автор, год публикации, исследуемая популяция, количество случаев, возраст дебюта АКМП, пол и следующие признаки на основе критериев международной рабочей группы Task Force 2010 и Падуанских критериев: изменение процессов деполяризации и реполяризации (инверсия з. Т в правых грудных отведениях (V1-3), волна эпсилон в правых грудных отведениях (V1-3), поздние потенциалы желудочков, замедление внутривентрикулярной проводимости и т.д.), ЖНР и их морфологическая характеристика. Любые разногласия разрешались путем обсуждения.

Статистический анализ. Метаанализ данных проводился с использованием свободного программного обеспечения Open Meta-Analyst. При обобщении данных отдельных исследований, учитывая значительную статистическую гетерогенность большинства показателей, использовалась модель случайных эффектов. Процентные доли с 95% доверительными интервалами (ДИ) рассчитывались с помощью метода Der Simonian-Laird [18]. Результаты метаанализа представлялись в виде блобограммы (forestplot).

Сравнение данных ПЖ формы АКМП с ЛЖ и БВ формами выполнялось путем расчета обобщенной частоты патологических состояний с предварительным сложением числа случаев и числа исследуемых в отдельных публикациях. Далее проводилась оценка статистической значимости различий показателей с помощью критерия хи-квадрата Пирсона, рассчитывалось отношение шансов с 95% ДИ. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Первоначальный электронный поиск выявил 144 исследования. Всего после удаления повторя-



Рис. 1. Алгоритм отбора публикаций.

Сокращение: АКМП — аритмогенная кардиомиопатия.

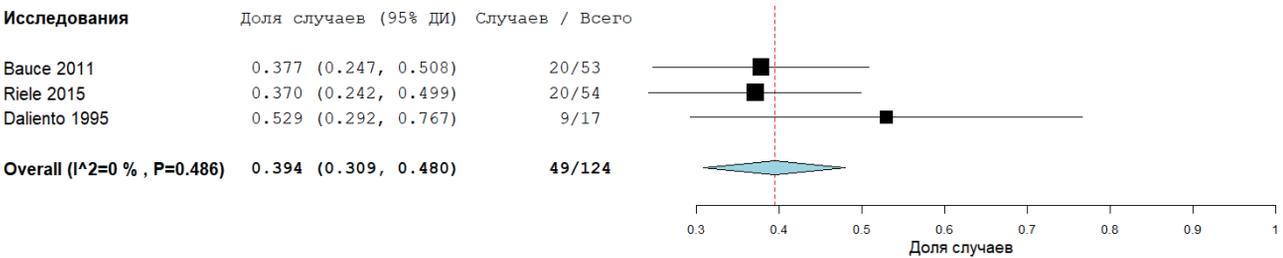


Рис. 2. Метаанализ частоты выявления поздних потенциалов по данным ЭКГ у пациентов с ПЖ формой АКМП.

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

Таблица 1

Исследования, включенные в систематический обзор

Автор, год	Количество пациентов (n)	Возраст±SD, лет	Период наблюдения±SD, лет	Мальчики (n)	Форма АКМП		
					ПЖ (n)	ЛЖ (n)	БВ (n)
Cicenia, 2021	21	13,9±2	5,46±3,17 (1,13-12,43)	6	8	1	12
DeWitt, 2016	32	15,1±3,8	4,9±3,0	18	16	7	9
Surget, 2022	61	11,5±2,5	33	51	41	13	7
Bauce, 2011	53	12,3±3,9	9±7	31	53	–	–
Riele, 2015	75	15,3±2,4	8,4±7,5	41	75	–	–
Etoom, 2015	23	11,8±3,6	–	17	23	–	–
Daliento, 1995	17	14,9±4,9	7±3,7	12	17	–	–
Общее	282	13,5±3,3	11,3±9,7	176, 62,4%	233, 82,6%	21, 7,45%	28, 9,93%

Сокращения: АКМП — аритмогенная кардиомиопатия, БВ — бивентрикулярная, ЛЖ — левожелудочковая, ПЖ — правожелудочковая.

ющихся статей, клинических случаев, исследований на пациентах старше 18 лет осталось 39 работ. Три независимых исследователя просмотрели полнотекстовые варианты оставшихся публикаций и выявили 5, 7 и 9 статей, соответственно. После коллегиального обсуждения и привлечения четвертого исследователя в анализ было отобрано 7 статей. Алгоритм поиска представлен на рисунке 1.

Количество детей в 7 включенных в анализ работах варьировало от 17 до 75; сроки наблюдения — от 1 года до 33 лет.

Нам не удалось провести метаанализ данных по частоте ЖНР и ЭКГ особенностях при "неклассических" формах АКМП, т.к. информация была представлена в единичных исследованиях. При этом метаанализ был выполнен для случаев ПЖ формы АКМП и общей частоты случаев ЖНР и ЭКГ при-

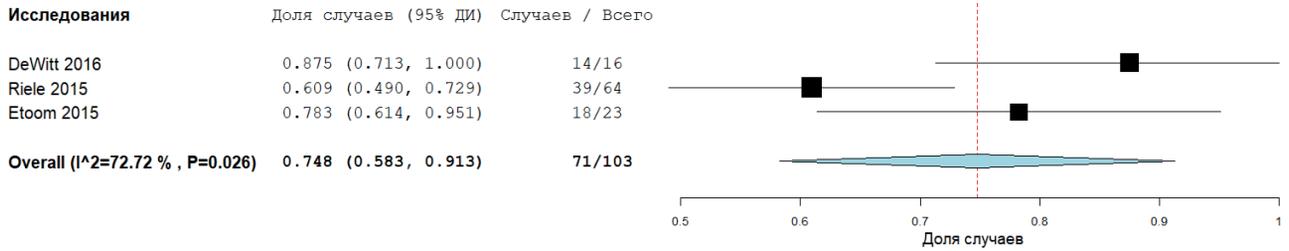


Рис. 3. Метаанализ частоты выявления изменений деполяризации по данным ЭКГ у пациентов с правожелудочковой формой АКМП.

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

Таблица 2

ЭКГ особенности у пациентов, включенных в систематический обзор

Изменение реполяризации, абс./п, %	Общ.	12/20, 60	22/25, 88	16/61, 26	58/64, 91	1/75, 4,35	9/17, 52,9	118/262, 45,0	
	БВ	–	8/9, 88,9	–	–	–	–	–	8/9, 88,9
ПЖ	–	16/16, 100	–	–	58/64, 91	1/75, 4,35	9/17, 52,9	84/256, 32,8	
Изменение деполяризации, абс./п, %	Общ.	–	20/25, 80	–	39/64, 61	18/23, 78,3	–	77/112, 68,8	
	БВ	–	6/9, 66,7	–	–	–	–	6/9, 66,7	
ПЖ	–	14/16, 87,5	–	–	39/64, 61	18/23, 78,3	–	71/103, 68,9	
Замедление в/ж проводимости, абс./п, %	Общ.	–	–	–	26/64, 41	–	10/17, 58,8	36/81, 44,4	
	БВ	–	–	–	–	–	–	–	
ПЖ	–	–	–	–	26/64, 41,0	–	10/17, 58,8	36/81, 44,4	
Снижение вольтажа, абс./п, %	Общ.	–	–	3/53, 5,66	–	–	–	3/53, 5,66	
	БВ	–	–	–	–	–	–	–	
ЛЖ	–	–	–	–	–	–	–	–	
ПЖ	–	–	–	3/53, 5,66	–	–	–	3/53, 5,66	
Исследование		Cicenia, 2021	DeWitt, 2016	Surget, 2022	Bauce, 2011	Riele, 2015	Etoom, 2015	Daliento, 1995	Общее, п/абс., %

Сокращения: БВ — бивентрикулярная, ЛЖ — левожелудочковая, ПЖ — правожелудочковая.

знаков. В таблице 1 показана характеристика исследований, включенных в анализ [17, 19-24].

ЭКГ особенности. ЭКГ аномалии в виде изменений процессов реполяризации и деполяризации описаны в 6 исследованиях. Наиболее часто регистрируемым ЭКГ параметром реполяризации была инверсия зубца Т в отведениях V1-3, которая описана у половины пациентов — 197 (50,8%). При этом частота встречаемости данного критерия с учетом формы АКМП была представлена в 5 из 6 исследований и вне зависимости от фенотипического варианта наблюдалась в половине случаев как у пациентов с праводоминантной (50,3%), так и с БВ (55,6%) формами.

Среди изменений процессов деполяризации наиболее часто — в 49 случаях из 124 — регистрировались поздние потенциалы желудочков, количественные данные по которым представлены в 3 исследованиях, при этом только среди пациентов с ПЖ формой. Результаты метаанализа частоты выявления поздних потенциалов желудочков по данным ЭКГ представлены на рисунке 2.

В соответствии с полученными данными, частота выявления поздних потенциалов составляла 39,4% (95% ДИ: 30,9-48,0). Показатель имел низкую гетерогенность ($I^2=0\%$, $p=0,486$), принимая значения от 37,0 (Riele, 2015) до 52,9% (Daliento, 1995).

В 3 работах были приведены данные об изменении деполяризации. Число пациентов с ПЖ формой АКМП, у которых был выявлен данный признак, составило 71, при общем числе проанализированных пациентов — 103. Результаты метаанализа приведены на рисунке 3.

Как следует из полученной блотограммы, частота выявления изменений деполяризации варьировала в различных исследованиях от 60,9 (Riele, 2015) до 87,5% (DeWitt, 2016), отличаясь значительной гетерогенностью ($I^2=72,7\%$, $p=0,026$). Сводный показатель составлял 74,8% (95% ДИ: 58,3-91,3).

В работе DeWitt (2016) были приведены данные о частоте выявления изменений деполяризации при БВ форме АКМП. Показатель составил 66,7% (6 случаев из 9 наблюдений), что соответствовало частоте симптома при ПЖ форме АКМП.

Таблица 3

Результаты сравнения частоты изменений деполяризации желудочков по данным ЭКГ при различных формах АКМП

Патологическое состояние	ПЖ		БВ		p
	абс./n	%	абс./n	%	
Изменения деполяризации	71/103	68,9	6/9	66,7	1,0

Сокращения: БВ — бивентрикулярная, ПЖ — правожелудочковая.

Таблица 4

Частота ЖА при АКМП любой локализации

Патологическое состояние	Общее число случаев/число исследуемых (%)	Результаты метаанализа	Гетерогенность	
		Доля случаев (95% ДИ), %	I ² , %	p
ЖНР	126/210 (60,0%)	61,4 (37,0-85,7)	95,6	<0,001
Из них ЖТ, в т.ч.:	126/250 (50,4)	46,7 (28,5-64,8)	89,3	<0,001
— Неустойчивая ЖТ	29/102 (28,4)	28,2 (16,8-39,5)	36,4	0,207
— Устойчивая ЖТ	44/197 (22,3)	22,9 (11,6-34,3)	73,4	0,005

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ЖНР — желудочковые нарушения ритма, ЖТ — желудочковая тахикардия.

Исследования	Доля случаев (95% ДИ)	Случаев / Всего
DeWitt 2016	0.812 (0.621, 1.000)	13/16
Bauce 2011	0.264 (0.145, 0.383)	14/53
Riele 2015	0.797 (0.698, 0.895)	51/64
Etoom 2015	0.304 (0.116, 0.492)	7/23
Daliento 1995	0.941 (0.829, 1.000)	16/17
Overall (I²=95.58 %, P< 0.001)	0.626 (0.346, 0.906)	101/173

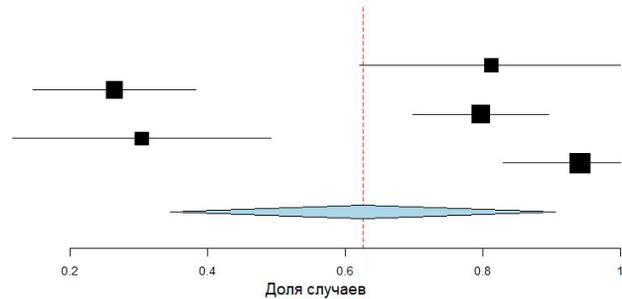


Рис. 4. Метаанализ частоты ЖНР у пациентов с ПЖ формой АКМП.

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

Эпсилон-волна встречалась редко и описана в 5 работах, что соответствует 4,86%. В 4 исследованиях представлено распределение этого признака в зависимости от формы АКМП: у 5 (5,0%) пациентов — при поражении ПЖ и одного (11,9%) — при БВ форме.

Подробная характеристика ЭКГ особенностей представлена в таблице 2.

Результаты сравнения частоты изменений деполяризации желудочков по данным ЭКГ у пациентов с ПЖ формой АКМП с показателем при БВ форме, представленным в работе DeWitt (2016), приведены в таблице 3.

В соответствии с таблицей, частота изменений деполяризации при ПЖ форме АКМП составляла по обобщенным данным 3 исследований 68,9%, а при БВ форме АКМП по данным исследования DeWitt (2016) — 66,7%. Значения показателей были сопоставимы (p=1,0).

Желудочковая аритмия (ЖА). ЖА описаны во всех включенных в систематический обзор работах, однако их количественная характеристика представлена

в 6. Данные о частоте данного симптома при АКМП любых форм представлены в таблице 4.

Так, ЖНР регистрировались у 126 из 210 (60,0%) пациентов, т.е. более чем в половине случаев. По данным метаанализа общая частота ЖНР составляла 61,4% (95% ДИ: 37,0-85,7). Данные отличались высокой гетерогенностью (I²=95,6%, p<0,001).

Доля выявленных желудочковых тахикардий (ЖТ) по данным метаанализа исследований АКМП любой локализации составляла 46,7%, в т.ч. неустойчивых ЖТ — 28,2%, устойчивых — 22,9%.

По данным исследования DeWitt (2016), ЖА была характерна для всех пациентов с леводоминантной и БВ формах, тогда как при "классической" форме заболевания, описанной в 5 публикациях, ЖНР встречалась в 101 случае из 173. Результаты метаанализа частоты ЖНР при ПЖ форме АКМП представлены на рисунке 4.

Из приведенной блогограммы следует, что сводная доля пациентов с ЖНР при ПЖ форме АКМП составляла 62,6% (95% ДИ: 34,6-90,6). Показатель, также как и при анализе АКМП любой локализа-

Исследования	Доля случаев (95% ДИ)	Случаев / Всего
DeWitt 2016	0.562 (0.319, 0.806)	9/16
Bauce 2011	0.321 (0.195, 0.446)	17/53
Riele 2015	0.797 (0.698, 0.895)	51/64
Etoom 2015	0.304 (0.116, 0.492)	7/23
Daliento 1995	0.412 (0.178, 0.646)	7/17
Overall (I²=91.06 % , P< 0.001)	0.483 (0.243, 0.723)	91/173

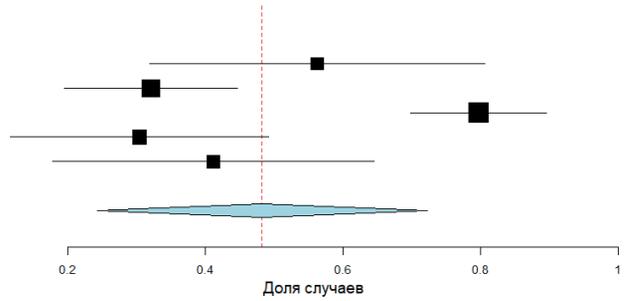


Рис. 5. Метаанализ частоты ЖТ у пациентов с ПЖ формой АКМП.
Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

Исследования	Доля случаев (95% ДИ)	Случаев / Всего
DeWitt 2016	0.125 (0.000, 0.287)	2/16
Bauce 2011	0.226 (0.114, 0.339)	12/53
Daliento 1995	0.235 (0.034, 0.437)	4/17
Overall (I²=0 % , P=0.562)	0.201 (0.117, 0.285)	18/86

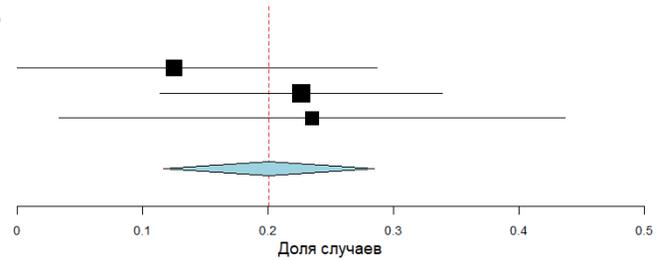


Рис. 6. Метаанализ частоты неустойчивых ЖТ у пациентов с ПЖ формой АКМП.
Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

Исследования	Доля случаев (95% ДИ)	Случаев / Всего
Bauce 2011	0.094 (0.016, 0.173)	5/53
Riele 2015	0.213 (0.121, 0.306)	16/75
Daliento 1995	0.176 (0.000, 0.358)	3/17
Overall (I²=47.2 % , P=0.150)	0.154 (0.069, 0.239)	24/145

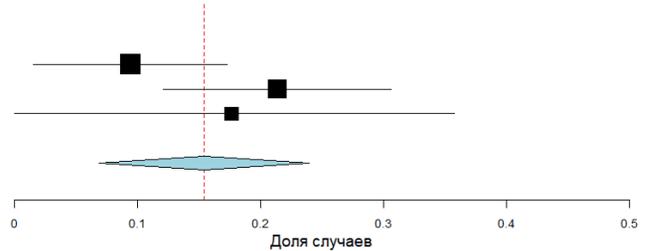


Рис. 7. Метаанализ частоты устойчивых ЖТ у пациентов с ПЖ формой АКМП.
Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

ции, отличался высокой гетерогенностью (I²=95,6%, p<0,001).

Холтеровское мониторирование проводилось во всех исследованиях, однако данные о количественной характеристике желудочковых эктопических комплексов >500 в сутки представлены лишь в 2 работах из 7 и описаны у подавляющего большинства детей 55 (77,5%). В четырех работах показана морфологическая характеристика ЖНР. С учетом представленных данных подсчет был возможен лишь в 3 исследованиях.

Так, у трети пациентов регистрировались ЖНР по типу блокады левой ножки пучка Гиса — в 35,2% случаев и намного реже в 8,79% — по типу блокады правой ножки пучка Гиса. Корректная числовая характеристика морфологии ЖТ описана лишь в од-

ной работе, в которой представлена лишь ПЖ форма АКМП. Так, ЖТ с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса с нижней осью регистрировалась у 5 (9,43%), с блокадой левой ножки пучка Гиса с верхней осью — у 4 (7,55%) пациентов.

При оценке частоты ЖТ у пациентов с ПЖ формой АКМП данный симптом отмечался у 91 пациента из 173. В результате метаанализа была получена следующая блбограмма (рис. 5).

Согласно полученным данным, частота ЖТ у пациентов с ПЖ формой АКМП составляла 48,3% (95% ДИ: 24,3-72,3). Показатель характеризовался высокой гетерогенностью (I²=91,1%, p<0,001), варьируя от 30,4% (Etoom, 2015) до 79,7% (Riele, 2015).

Неустойчивые ЖТ при ПЖ форме АКМП отмечались в 18 случаях из 86 наблюдений. Результаты

Таблица 5

Результаты сравнения частоты ЖА при различных формах АКМП

Патологическое состояние	1) ПЖ		2) ЛЖ		3) БВ		p
	абс./n	%	абс./n	%	абс./n	%	
ЖА	101/173	58,4	7/7	100,0	9/9	100,0	p ₁₋₂ =0,043* p ₁₋₃ =0,012*
ЖТ	91/173	52,6	3/7	42,9	2/9	22,2	p ₁₋₂ =0,711 p ₁₋₃ =0,095
Неустойчивая ЖТ	18/86	20,9	4/7	57,1	7/9	77,8	p ₁₋₂ =0,052 p ₁₋₃ =0,001*

Примечание: * — различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Сокращения: БВ — бивентрикулярный, ЖА — желудочковая аритмия, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЛЖ — левый желудочек/левожелудочковый, ПЖ — правый желудочек/правожелудочковый.

метаанализа данного показателя представлены на рисунке 6.

По данным метаанализа 3 работ было установлено, что частота неустойчивых ЖТ составляла 20,1% (95% ДИ: 11,7-28,5). Показатель имел незначительную гетерогенность (I²=0%, p=0,562), что соответствовало близким значениям частоты неустойчивых ЖТ при ПЖ форме АКМП, полученным разными исследователями: от 12,5% в работе DeWitt (2016) до 23,5% в работе Daliento (1995).

Наконец, устойчивые ЖТ при ПЖ форме АКМП отмечались у 24 пациентов из 145, описанных в 3 исследованиях. По результатам метаанализа была получена следующая блогограмма (рис. 7).

В соответствии с полученными данными, показатель составлял 15,4% (95% ДИ: 6,9-23,9). Диапазон значений, соответствующих разным исследованиям, составлял от 9,4 до 21,3%, показатель отличался умеренной гетерогенностью (I²=47,2%, p=0,15).

Также нами было проведено сравнение частоты ЖА, ЖТ и неустойчивой ЖТ в зависимости от фенотипического варианта АКМП. Как и в предыдущих случаях, данные по частоте указанных состояний для ЛЖ и БВ форм АКМП были взяты из исследования DeWitt (2016). Полученные результаты отражены в таблице 5.

Из приведенной таблицы следует, что частота ЖА среди пациентов с ЛЖ или БВ формами АКМП, достигающая в обоих случаях 100%, была существенно выше аналогичного показателя при ПЖ форме АКМП, составлявшего 58,4% (p=0,043 и p=0,012, соответственно). Напротив, частота ЖТ принимала более высокие значения при ПЖ форме АКМП, составляя 52,6%, тогда как при ЛЖ форме показатель составлял 42,9%, а при БВ форме — 22,2%. Несмотря на более чем в 2 раза высокую частоту ЖТ при ПЖ форме АКМП по сравнению с БВ формой, различия данного показателя не были статистически значимыми (p=0,095). Также отсутствовали статистически

значимые различия при сравнении ПЖ и ЛЖ форм АКМП (p=0,711).

При анализе частоты неустойчивой ЖТ было установлено, что при ПЖ форме АКМП данный симптом встречался только у 20,9% исследуемых. Среди пациентов с ЛЖ формой заболевания частота неустойчивой ЖТ была почти в 3 раза выше, составляя 57,1%, а при БВ форме — в 3,7 раза выше, достигая 77,8%. При сравнении ПЖ и ЛЖ форм АКМП различия характеризовались значением p=0,052, что позволяет предположить определенную связь морфологической формы АКМП с частотой неустойчивой ЖТ. При БВ форме АКМП показатель статистически значимо превышал частоту неустойчивой ЖТ при ПЖ форме АКМП (p=0,001).

Таким образом, была установлена существенно более высокая частота ЖА в целом, а также неустойчивой ЖТ у пациентов с ЛЖ и БВ формами АКМП, по сравнению с ПЖ формой.

Обсуждение

Наш систематический обзор с метаанализом демонстрирует особенности ЖНР и ЭКГ параметров у детей с различными формами АКМП, а также дает общее представление о характеристике указанных выше показателей.

Более чем у половины пациентов регистрировались ЖА. При этом значительно превалировало количество пациентов с ЖНР при "неклассических" формах АКМП по сравнению с праводоминантной. Также была установлена существенно более высокая частота неустойчивой ЖТ у пациентов с ЛЖ и БВ формами АКМП, по сравнению с ПЖ формой. Однако по данным литературы ЖНР являются основным проявлением АКМП независимо от фенотипа [25, 26].

Известно, что ЭКГ-критерии заболевания включают как изменение процессов деполяризации, так и реполяризации. При этом следует учитывать их актуальность при диагностике только ПЖ и БВ

форм. По результатам данной работы изменение деполяризации в виде эpsilon-волны встречается достаточно редко вне зависимости от формы поражения. Наши выводы коррелируют с данными литературы: эpsilon волна встречается крайне редко, в основном на поздних стадиях заболевания, и в новых Падуанских критериях обнаружение эpsilon-волны на ЭКГ относится к малому критерию [4, 27]. Вероятно, это обусловлено тем, что данный признак проявляется на более поздних стадиях заболевания, когда есть значимая структурная патология сердца [7, 28]. К тому же, известно, что этот паттерн на ЭКГ может иметь преходящий характер и не проявляться при повторных обследованиях [29]. Описано, что поздние потенциалы желудочков также зависят от прогрессирования заболевания, однако встречаются значительно чаще, чем эpsilon-волна [16]. Так и по нашим данным поздние потенциалы желудочков регистрировались в более трети случаев при ПЖ форме. Кроме того, частота изменений деполяризации как при ПЖ, так и БВ форме существенно не отличались и наблюдались у значительного числа пациентов. Данное наблюдение требует дальнейшего проведения исследования и изучения этого феномена.

Среди изменений реполяризации наиболее распространенным, чувствительным и специфичным маркером считается инверсия зубца Т в правых грудных отведениях V1-3, которая относится к большому критерию диагностики АКМП. Следует отметить, что данный критерий не может быть использован у детей до 14 лет, т.к. является возрастной нормой [14, 15]. В нашей работе данные изменения были описаны более чем у трети пациентов, но, к сожалению, не несут никакой диагностической ценности, т.к. средний возраст включенных в исследование детей составлял 13,5 лет.

Таким образом, по данным проведенного нами систематического обзора с метаанализом ЖНР являются ведущим признаком АКМП в педиатрической популяции. При этом при "неклассических" формах значительно чаще регистрируется неустойчивая ЖТ, чем при ПЖ форме заболевания. Среди ЭКГ параметров, на которые следует обращать внимание у детей, можно выделить изменения процессов деполяризации. При этом поздние потенциалы желудочков можно рассматривать в качестве перспективного диагностического критерия при поражении ПЖ у детей.

Ограничения исследования. Наше исследование имеет несколько ограничений. ЭКГ-параметры в большинстве случаев были не четко представлены, что затрудняло проведение метаанализа по многим признакам. Следует отметить неоднородность в диапазоне описанных характеристик ЖА, что также осложняло выполнение анализа.

Заключение

Включенные в представленный нами систематический обзор с метаанализом публикации продемонстрировали перспективное прогностическое значение ряда ЭКГ параметров. Принимая во внимание отсутствие специфических ЭКГ признаков у детей, необходимо обеспечить динамическое наблюдение за пациентами с ЖНР и продолжить дальнейшие исследования с целью изучения ЭКГ параметров и особенностей ЖА для разработки диагностических критериев АКМП в педиатрической популяции.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).

Литература/References

- Basso C, Corrado D, Marcus FI, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet*. 2009;373:1289-300. doi:10.1016/S0140-6736(09)60256-7.
- Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2017;376:61-72. doi:10.1056/NEJMra1509267.
- Marcus F, Fontaine G, Guiraudon G, et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation*. 1982;65:384-98. doi:10.1161/01.cir.65.2.384.
- Cronin EM, Bogun FM, Maury P, et al. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAQRS expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias: Executive summary. *Heart Rhythm*. 2020;17(1):e155-e205. doi:10.1016/j.hrthm.2019.03.014.
- Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2019;16(11):e301-e372. doi:10.1016/j.hrthm.2019.05.007.
- McKenna WJ, Thiene G, Nava A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J*. 1994;71(3):215-8. doi:10.1136/hrt.71.3.215.
- Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *European Heart Journal*. 2010;31:806-14. doi:10.1093/eurheartj/ehq025.
- Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: the Padua criteria. *Int J Cardiol*. 2020;319:106-14. doi:10.1016/j.ijcard.2020.06.005.
- Zorzi A, Graziano F, Corrado D. Arrhythmogenic cardiomyopathy in children: Identification at preparticipation screening and diagnosis by the "Padua criteria". *Int. J. Cardiol*. 2022;354:38-40. doi:10.1016/j.ijcard.2022.02.029.
- Corrado D, Zorzi A, Cipriani A, et al. Evolving Diagnostic Criteria for Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(18):e021987. doi:10.1161/JAHA.121.021987.
- Molitor N, Duru F. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Differential Diagnosis with Diseases Mimicking Its Phenotypes. *J Clin Med*. 2022;11(5):1230. doi:10.3390/jcm11051230.
- Altmayer S, Nazarian S, Han Y. Left Ventricular Dysfunction in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVC): Can We Separate ARVC from Other Arrhythmogenic Cardiomyopathies? *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(23):e018866. doi:10.1161/JAHA.120.018866.
- Cohen MI, Atkins MB. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in the pediatric population. *Curr Opin Cardiol*. 2022;37(1):99-108. doi:10.1097/HCO.0000000000000937.
- Makarov LM. ECG in pediatrics. 3rd ed. M.: Medpraktika-M., 2013: p. 696. (In Russ.) Макаров Л. М. ЭКГ в педиатрии. 3-е изд. М.: Медпрактика-М., 2013: 696 с. ISBN: 978-5-98803-297-7.
- Makarov LM. Normative ECG parameters in children. Guidelines. Publishing House Medpraktika-M, Moscow, 2018. (In Russ.) Макаров Л. М. Нормативные параметры ЭКГ у детей. Методические рекомендации. ИД МЕДПРАКТИКА-М, Москва, 2018г. ISBN: 978-5-98803-384-4.

16. Zhang L, Liu L, Kowey PR, et al. The electrocardiographic manifestations of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Curr Cardiol Rev.* 2014;10(3):237-45. doi:10.2174/1573403x10666140514102928.
17. Etoom Y, Govindapillai S, Hamilton R, et al. Importance of CMR within the Task Force Criteria for the diagnosis of ARVC in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(10):987-95. doi:10.1016/j.jacc.2014.12.041.
18. Der Simonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials.* 1986;7(3):177-88. doi:10.1016/0197-2456(86)90046-2.
19. Surget E, Maltret A, Raimondi F, et al. Clinical Presentation and Heart Failure in Children with Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2022;15(2):e010346. doi:10.1161/CIRCEP.121.010346.
20. Bauce B, Rampazzo A, Basso C, et al. Clinical phenotype and diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in pediatric patients carrying desmosomal gene mutations. *Heart Rhythm.* 2011;8(11):1686-95. doi:10.1016/j.hrthm.2011.06.026.
21. Te Riele ASJM, James CA, Sawant AC, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/ Cardiomyopathy in the Pediatric Population: Clinical Characterization and Comparison with Adult-Onset Disease. *JACC Clin Electrophysiol.* 2015;1(6):551-60. doi:10.1016/j.jacep.2015.08.004.
22. DeWitt ES, Chandler SF, Hyland RJ, et al. Phenotypic Manifestations of Arrhythmogenic Cardiomyopathy in Children and Adolescents. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(3):346-58. doi:10.1016/j.jacc.2019.05.022.
23. D'Aliento L, Turrini P, Nava A, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in young versus adult patients: similarities and differences. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(3):655-64. doi:10.1016/0735-1097(94)00433-Q.
24. Cicienia M, Cantarutti N, Adorisio R, et al. Arrhythmogenic cardiomyopathy in children according to "Padua criteria": Single pediatric center experience. *Int J Cardiol.* 2022;350:83-9. doi:10.1016/j.ijcard.2022.01.008.
25. Corrado D, Leoni L, Link MS, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation.* 2003;108(25):3084-91. doi:10.1161/01.CIR.0000103130.33451.D2.
26. Corrado D, Migliore F, Zorzi A. Arrhythmic risk stratification in arrhythmogenic cardiomyopathy: new predictors for left-sided variants? *Eur Heart J.* 2021;42(29):2851-3. doi:10.1093/eurheartj/ehab355.
27. Pérez-Riera AR, Barbosa-Barros R, Daminello-Raimundo R, et al. Epsilon wave: A review of historical aspects. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2019;19(2):63-7. doi:10.1016/j.ipej.2019.02.003.
28. Mattesi G, Cipriani A, Bauce B, et al. Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy: Genotype-Phenotype Correlations and New Diagnostic Criteria. *J Clin Med.* 2021;10(10):2212. doi:10.3390/jcm10102212.
29. Saguner AM, Ganahl S, Kraus A, et al. Electrocardiographic features of disease progression in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15:4. doi:10.1186/1471-2261-15-4.



Генетические полиморфизмы, ассоциированные с развитием аритмического типа сердечно-сосудистых событий

Гиматдинова Г. Р., Данилова О. Е., Давыдкин И. Л., Хайретдинов Р. К., Антипова А. В.

В обзоре проанализирована глобальная повестка в отношении особенностей мутационного статуса генов, ассоциированных с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий аритмического типа, путем изучения подобранных данных из достоверных литературных медицинских источников. Полноэкзомное секвенирование генов позволит выделить группу риска по вероятности наступления ранних или отсроченных сердечно-сосудистых событий аритмического типа, в особенности среди пациентов, получающих терапию кардиотоксическими противоопухолевыми препаратами. Выделенная актуальная панель генетических полиморфизмов даст возможность оптимизировать подход к ведению пациентов, основываясь не только на клинических, лабораторно-инструментальных и анамнестических данных.

Ключевые слова: генетические полиморфизмы, кардиотоксичность, онкогематология, аритмии, генетика.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия.

Гиматдинова Г. Р.* — очный аспирант кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0002-7133-1689, Данилова О. Е. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с кур-

сами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0002-4322-0447, Давыдкин И. Л. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0003-0645-7645, Хайретдинов Р. К. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0002-7983-642X, Антипова А. В. — клинический ординатор кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0003-2851-7995.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

gimatdinova1995@icolud.com

Рукопись получена 20.05.2022

Рецензия получена 07.07.2022

Принята к публикации 30.07.2022



Для цитирования: Гиматдинова Г. Р., Данилова О. Е., Давыдкин И. Л., Хайретдинов Р. К., Антипова А. В. Генетические полиморфизмы, ассоциированные с развитием аритмического типа сердечно-сосудистых событий. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(S3):5069. doi:10.15829/1560-4071-2022-5069. EDN VBKWMV

Genetic polymorphisms associated with the development of arrhythmic type of cardiovascular events

Gimatdinova G. R., Danilova O. E., Davydkin I. L., Khairetdinov R. K., Antipova A. V.

The review analyzes the global agenda on mutational status of genes associated with adverse cardiovascular events of arrhythmic type. Whole exome sequencing will identify a risk group for the likelihood of early or delayed cardiovascular events of arrhythmic type, especially among patients receiving anticancer therapy with cardiotoxic drugs. The dedicated up-to-date panel of genetic polymorphisms will provide an opportunity to optimize management of patients, based on not only clinical, paraclinical and anamnestic data.

Keywords: genetic polymorphisms, cardiotoxicity, oncohematology, arrhythmias, genetics.

Relationships and Activities: none.

Samara State Medical University, Samara, Russia.

Gimatdinova G. R.* ORCID: 0000-0002-7133-1689, Danilova O. E. ORCID: 0000-0002-4322-0447, Davydkin I. L. ORCID: 0000-0003-0645-7645, Khairetdinov R. K. ORCID: 0000-0002-7983-642X, Antipova A. V. ORCID: 0000-0003-2851-7995.

*Corresponding author:

gimatdinova1995@icolud.com

Received: 20.05.2022 **Revision Received:** 07.07.2022 **Accepted:** 30.07.2022

For citation: Gimatdinova G. R., Danilova O. E., Davydkin I. L., Khairetdinov R. K., Antipova A. V. Genetic polymorphisms associated with the development of arrhythmic type of cardiovascular events. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(S3):5069. doi:10.15829/1560-4071-2022-5069. EDN VBKWMV

В настоящее время лидирующую позицию по причинам смертности среди населения занимает патология сердечно-сосудистой системы. По данным А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой о "Состоянии онкологической помощи населению России в 2021 году", смертность от неонкологических причин среди пациентов со злокачественной нозологией составила 34,8%, что является весомым в масштабах страны. Чаще всего неблагоприятные

события со стороны сердца среди данной группы пациентов связаны с терапией кардиотоксическими препаратами [1]. Несмотря на успехи в отношении выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями, в т.ч. онкогематологическими заболеваниями, препараты противоопухолевой терапии продолжают оказывать токсические эффекты на сердце, повышая смертность в безрецидивный период [2]. На сегодняшний день к нежелательным

Ключевые моменты

- Работа предлагает принципиально новую стратегию в отношении диагностики дисфункции миокарда, основываясь на полноэкзомном секвенировании генов.
- Исследование мутационной пластичности определенной группы генов позволит максимально рано выявить пациентов из группы риска, создаст условия для их усовершенствованной стратификации по типам ожидаемого аритмогенного эффекта, даст возможность сформировать новые модели индивидуального подхода к кардиопротекторной терапии, в особенности у больных, получающих противоопухолевую кардиотоксичную терапию.

Key messages

- This work proposes a groundbreaking strategy for diagnosing myocardial dysfunction based on the whole-genome sequencing
- The study of the mutation-rate plasticity of a certain gene group will make it possible to identify patients at risk as early as possible, create conditions for their improved stratification depending on the types of predicted arrhythmogenic effect, as well as make it possible to create new individual models for cardioprotective therapy, especially in patients receiving cardiotoxic anticancer therapy.

явлениям со стороны сердца после проведения курса противоопухолевой терапии относят систоло-диастолическую дисфункцию миокарда с динамически прослеживаемым снижением фракции выброса левого желудочка, разнообразные варианты аритмий, воспалительные заболевания сердца, артериальную и/или изолированную легочную гипертензию, ранние и/или отсроченные тромботические осложнения [3]. Одним из наиболее часто встречающихся первичных клинических проявлений дисфункции миокарда считают различные варианты аритмий [4]. К опасным состояниям для пациентов, находящихся в процессе терапии противоопухолевыми препаратами, следует отнести удлинение интервала QT, расстройство электрической активности сердца [5].

В условиях реальной клинической практики наиболее используемыми методами в отношении диагностики наступающей дисфункции миокарда являются как лабораторные: мониторинг маркеров ишемии миокарда (тропонины I, T, креатининфосфокиназа), анализ наступления и прогрессии хронической сердечной недостаточности (натрийуретический пептид), воспалительные изменения (миоглобин, аланинаминотрансфераза, аспаргатаминотрансфераза, креатининфосфокиназа); так и инструментальные данные: оценка состояния объема миокарда, сосудов и окружающих тканей, клапанного аппарата, сократительной способности (электрокардиограмма, эхокардиографическое исследование, спектрекинг-эхокардиография, магнитно-резонансная томография сердца) [6]. Существующие способы диагностики изменений миокарда, в особенности у пациентов в процессе терапии противоопухолевыми кардиотоксическими препаратами, считаются недостаточными, выявляя нарушения со стороны сердца на этапе уже случившихся преобразований [7]. Однако в настоящее время методы диагностики

продолжают совершенствоваться. Новым направлением в кардионкологии, открывающим возможности для специалистов смежных специальностей, считают изучение генетических полиморфизмов [8]. В зависимости от претерпевающих изменений в результате контакта организма с химиотерапевтическими агентами, ожидаются несколько разнообразных форм миопатий [9]. Согласно этому, генетические полиморфизмы, ассоциированные с развитием сердечно-сосудистых нежелательных явлений, можно распределить по фенотипам в зависимости от изменений, которые претерпевает миокард: сосудистому, гипертоническому, аритмическому, воспалительному. Деление генетической карты на категории позволит оптимизировать процесс диагностики ожидаемых нежелательных явлений со стороны сердца, в особенности на старте терапии онкологического заболевания.

Актуальность исследования в данном направлении определена на основании изучения генов, влияющих на метаболическую активность химиотерапевтического агента, биологию клеток миокарда, сосудов, микроокружение, вызывая нежелательные сердечно-сосудистые явления [10]. Существует ряд работ, в которых был проведен анализ небольшого количества полиморфизмов, достоверно ассоциированных с развитием кардиотоксичности, у пациентов, получающих терапию, в схему которой входили антрациклиновые соединения. Случаи антрациклин-индуцированной кардиотоксичности, сочетанной с набором определенных полиморфизмов в генах *ABCC2*, *HIF1A*, *CDKN2A/B* и др., дает возможность предположить, что не только наличие общепринятых факторов влияет на вероятность возникновения кардиотоксических осложнений [11]. В настоящее время уже описана подгруппа мутационных изменений генов, которые участвуют в транспорте лекарственных препаратов и достоверно вызывают эндотелио- и кардиотоксичность у пациентов, находящихся на противоопухолевой терапии [12]. Новизна изучения

предикторов кардиотоксичности основана на проведении полноэкзомного секвенирования, анализе и интерпретации генетических причин нарушений ритма сердца, что позволит полноценно сформировать индивидуальный подход к каждому больному и вырабатывать усовершенствованную тактику в отношении профилактики и превентивной диагностики сердечно-сосудистых событий.

Цель исследования: предоставить актуальные научные медицинские данные в отношении генетических полиморфизмов, ассоциированных с возникновением сердечно-сосудистых событий аритмического типа.

Материал и методы

Настоящий литературный обзор посвящен изучению актуальной научной медицинской информации в отношении генетических полиморфизмов, ассоциированных с развитием аритмического типа сердечно-сосудистых событий, в особенности, у пациентов онкогематологического профиля, получающих терапию противоопухолевыми кардиотоксическими препаратами, выявлению возможной области их применения и целесообразности введения в реальную клиническую практику. Поиск литературы по теме обзора осуществлен в базах данных Кокрановской библиотеки (<https://www.cochranelibrary.com/>), Medline (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), научной электронной библиотеке (elibrary.ru).

На старте формирования литературного обзора проанализирован 101 литературный научный медицинский источник по запросу "генетические полиморфизмы в кардиологии".

Критерии включения данных в список анализируемой литературы:

1. Исследования, опубликованные на русском и английском языках, давностью не >5 лет (2018-2022);

2. Высокая цитируемость медицинского литературного источника;

3. Формат публикации исследования: клинические и экспериментальные исследования, оригинальные исследования, обзорные статьи, метаанализы.

Критериями исключения были: неполные исходные данные или исследования, в которых не отражена связь между генетическими полиморфизмами и изменениями в отношении миокарда; язык публикации, отличный от русского или английского языков; частный доступ к полнотекстовой информации из источника. Ключевыми словами на русском языке в строке поиска информации баз данных являлись: генетические полиморфизмы, аритмии, генетика в кардиологии; на английском — genetic polymorphisms, genetics in cardiology.

В результате селекции научно-медицинской информации, согласно предоставленным критериям, было отобрано 50 литературных источников.

Общий патогенез формирования аритмий

Аритмии — одна из самых частых нозологических форм патологии сердца, характеризующаяся разнообразием вариантов и вариабельностью осложнений. Частой причиной возникновения аритмий является применение химиотерапевтических агентов, предназначенных для уничтожения опухолевых клеток посредством нарушения их метаболической и митотической активности [13]. В основе нежелательного явления терапии лежит прямое токсическое действие на кардиомиоциты, которое оказывается вследствие связывания противоопухолевых препаратов с сократительными белками сердца, кардиолипином, вызывая распад миофибрилл и мембранных молекул [14]. В результате вызванной "гибели" структур кардиомиоцита происходит нарушение баланса энергетического обмена клетки, адекватного транспорта ионов, необходимых для поддержания стабильного и регулярного сокращения сердечной ткани [15]. Наибольшее влияние на возникновение различных вариантов аритмий среди пациентов, получающих противоопухолевую терапию, оказывает неадекватная работа механизмов транспорта ионов. Одним из самых значимых факторов является сдвиг необходимых для нормального сокращения миокарда потока Ca^{2+} (кальция), Na^{+} (натрия), K^{+} (калия) через мембрану клетки. Скопление молекул, ставшее фрагментированным, вызывает нарушение образования сердечного импульса, генерируя его сверхнормальное или недостаточное проведение, формирует основу для возникновения аритмогенного эффекта [16].

Генетические полиморфизмы, ассоциированные с развитием сердечно-сосудистых событий аритмического типа

Учитывая несколько основополагающих механизмов, предрасполагающих к возникновению аритмий и разнообразные типы мутационного статуса, генетические полиморфизмы были сгруппированы по блокам, вызывающие идентичные изменения в работе микро- и макрокомплексов миокарда. Наиболее распространенные виды аритмогенных эффектов, вызванных мутациями в том или ином гене, отражены в таблице 1.

Полиморфизм генов, предрасполагающих к кальмодулинопатиям

Нормальный генный продукт кальмодулин — это кальций-связывающий белок, способный ион-подчиняющим образом регулировать активность других белков. Его молекула состоит из двух глобулярных доменов, имеющих по два кальций-связывающих конца и специализированный центральный спиральный шарнир [17]. Несмотря на то, что кальмодулин, как единица, не проявляет ферментативной активности, белок является субъединицей множества ферментов,

Таблица 1

Виды аритмогенного эффекта в зависимости от полиморфизма исследуемого гена

Ген/аритмогенный эффект	Синусовые тахи-/брадиаритмии	Ед./гр. жел./наджел.Э.	АВ-блокады	ПЖТ	СССУ	LQT	ВКС	АДЖ	ФП/ФЖ
CALM1	+/-	+	-	+++	-	+++	+	-	+/-
CALM2	+/-	+++	-	+	-	+++	+	-	+/-
CALM3	++	+	-	+++	-	+++	+	-	+
CAV1	++	+	-	+/-	-	+/-	-	-	-
CAV2	+	+	-	+/-	-	+/-	-	-	-
CAV3	++	++	-	++	-	+++	++	-	++
TRDN	+	+++	-	+++	-	+	+	-	++
SCN2A	+	+	+/-	+/-	+	+	+/-	+/-	+
SCN4A	+	+	+/-	+/-	+	+	+/-	+/-	+
SCN5A	+	+	+++	+	+++	+++	+	++	+++
SCN1B	+	+	++	+	+	+++	+	+/-	+++
SCN2B	+	+/-	+/-	+	+	+++	+++	+/-	+++
SCN3B	+	+/-	+/-	+/-	+	+++	+/-	+/-	+++
SCN4B	+	+/-	+/-	+/-	+	+++	+/-	+/-	+++
KCNQ1	+	+	++	++	+++	++	++	++	+++
KCNE1	+++	+++	+/-	+	+	+	+/-	-	++
KCNE2	+	+	-	+	+	+++	+/-	-	+++
KCNE3	+	+/-	-	+	+	+++	+++	-	+
KCNE5	+	+/-	-	+	+	+++	+/-	-	+++
KCNJ2	++	+/-	+/-	+	+++	+	+/-	-	+++
KCNJ5	+	+/-	-	+	+	+++	+/-	-	+
KCNJ8	+	+/-	-	+	+	+	+++	-	+
KCNH2	+	+	+/-	++	+++	+	+/-	+	+++

Примечание: частота встречаемости: "+++ — очень часто, "++ — часто, "+" — редко, "+/-" — спорный вопрос о частоте встречаемости, "-" — не встречается.

Сокращения: АВ-блокады — атриовентрикулярные блокады, АДЖ — аритмогенная дисплазия желудочков, ВКС — внезапная коронарная смерть, Ед./гр. жел./наджел.Э. — единичные или групповые желудочковые или наджелудочковые экстрасистолы, ПЖТ — пароксизмальная желудочковая тахикардия, СССУ — синдром слабости синусового узла, ФП/ФЖ — фибрилляция предсердий или желудочков, LQT — синдром удлиненного QT.

отвечающих за адекватность любой формы мышечной подвижности (протеинкиназа, протеинфосфатаза, фосфодиэстераза и др.) [18]. После связывания с ионами кальция кальмодулин приобретает высокое сродство к белкам-мишеням, присоединяется к ним и изменяет их каталитическую активность, влияя преимущественно на ионные каналы, аквапорины, а также множество других значимых для формирования электрического потенциала сердца белков [19].

Существует три отдельных гена *CALM1*, *CALM2* и *CALM3*, каждый из которых кодирует идентичный полипептид из 149 аминокислот, мутации которых ассоциированы с риском развития неблагоприятных исходов со стороны сердца [20]. Идентифицировано несколько видов преобразований кальмодулина, большинство из них ассоциировано с измененной структурой в С-домене, в которой на первый план выступает замена высококонсервативных остатков аспарагиновой кислоты, необходимых для связывания ионов Ca^{2+} . Такие преобразования в белке нарушают взаимодействие рецептора кальмодулина с рианодином (классом кальциевых каналов), вызывая дисфункцию потенциалов сердечного дей-

ствия в различных клеточных моделях сердца [21]. Нарушения Ca^{2+} -зависимой инактивации при дисфункции регуляции каналов L-типа вызывают стойкие изменения в электрофизиологии кардиомиоцитов человека. В совокупности неадекватной работы механизмов, волны иона кальция становятся фрагментированными, вызывая нарушение образования импульса, его сверхнормальное или замедленное проведение, обеспечивая аритмогенный эффект [22].

В результате полноэкзомного секвенирования насчитывают >50 видов нуклеотидных замен у *CALM*-положительных пациентов. Представленные генетические полиморфизмы могут вызывать жизнеугрожающие варианты нарушений ритма сердца. Кальмодулинопатии, ассоциированные с патогенными вариантами с участием трех генов кальмодулина *CALM1*, *CALM2* и *CALM3* проявляют себя значительным удлинением интервала QT, нарушают электрическую активность желудочков [23]. Основными клинико-инструментальными проявлениями таких изменений в структуре кардиомиоцитов можно считать атриовентрикулярные блокады, альтернации зубца Т, выраженные зубцы U, синусовые та-

ки- и брадиаритмии, разнообразные варианты экстрасистол, желудочковую тахикардию, фибрилляцию предсердий и желудочков, внезапную коронарную смерть [24].

Полиморфизм генов, предрасполагающих к кавеолинопатиям

Кавеолы — небольшие образования в виде выпячивания плазматической мембраны большинства видов клеток, состоящие из ключевого белка — кавеолина и липидов разнообразных структур [25]. Кавеолины участвуют в ряде значимых для организма процессов, таких как эндоцитоз, метаболизм липидов, механосенсорная реакция и реакция выживания на стрессовые стимулы [26].

На сегодняшний день идентифицировано три основные изоформы кавеолинов и считается, что ген *CAV3*, в большей степени экспрессируясь в клетках сердечной мускулатуры, играет основную роль в процессах регуляции миокардиальной активности [27]. Генетические полиморфизмы, ассоциированные с мутациями в генах *CAV1*, *CAV2*, *CAV3*, которые выступают в качестве каркаса для организации молекул белков ионных каналов, нарушают не только передачу клеточных сигналов, но и создают условия для дисбаланса клеточной структуры [28].

Кавеолин-3 опосредует транспорт положительно заряженных ионов натрия, а кавеолин-1 взаимодействует с субъединицей калиевого канала Kir2.1. В совокупности данные процессы генерируют электрические сигналы с последующей их передачей, что обеспечивает постоянную поддержку нормального сердечного ритма [29]. К тому же гены *CAV2* и *CAV3* регулируют уровень атомов кальция в кардиомиоцитах, обеспечивая контроль адекватного сокращения и расслабления сердечной мышцы [30]. Нарушенный транспорт частиц и аномальная работа ионных каналов может изменить постоянство и регулярность электрической активности миокарда, приводя к нарушению сердечного ритма, характерному для синдрома удлиненного интервала QT [31].

Полиморфизм генов, вызывающих триадиннопатию

Триадин — трансмембранный белок саркоплазматического ретикулума, в котором сосредоточен основной пул ионов кальция, экспрессирующийся в скелетных и сердечных мышцах. Основной задачей данного белка является регулирование внутриклеточного потока ионов Ca^{2+} . Триадин, кальсеквестрин и рианодиновый рецептор образуют молекулярный комплекс, расположенный между саркоплазматическим ретикулумом и Т-трубочками [32]. Регуляция и обеспечение достаточным для адекватного сердечного сокращения количеством ионов кальция осуществляется путем влияния на связь кальсеквестрина и рианодиновых рецепторов [33]. При физиологическом уровне Ca^{2+} , кальсеквестрин и рианодиновые рецепторы образуют прочную связь, которая пре-

пятствует открытию последних. При избытке ионов в саркоплазматическом ретикулуме, сцепление между макромолекулярным комплексом становится ослабленным, что приводит к открытию рианодиновых рецепторов и внутриклеточному высвобождению кальция [34]. Данные процессы играют ключевую роль в генерации возбуждения, адекватного сокращения и регуляции частоты сердечных сокращений.

Ген *TRDN*, который кодирует белок триадин, расположен на хромосоме 6q22-6q23, содержит 41 экзон и охватывает 420 тыс. пар нуклеотидов. Полиморфизмы данного гена (к примеру, делеция нуклеотидов в позиции 53ACAG или замена аминокислоты Thr59Arg) приводят к дефектам трансмембранного домена белка: его несостоятельности, утрате основных функций, вызывая так называемые триадиннопатии [35].

Заболевания, связанные с полиморфизмом в гене *TRDN*, включают инверсию зубца Т, синдром сердечной аритмии, со слабостью скелетных мышц или без нее, катехоламинергическую полиморфную желудочковую тахикардию, синдром удлиненного интервала QT, внезапную коронарную смерть [36].

Полиморфизм генов, ассоциированных с развитием дисфункции натриевых каналов (sodium voltage-gated channel dysfunction)

Ионные каналы представляют собой белковые комплексы, осуществляющие перенос соответствующего иона согласно градиенту концентрации. Потенциал-зависимые Na^{+} -каналы сердечной ткани состоят из связанного комплекса одной α - и двух β -субъединиц с разной молекулярной массой, где альфа-субъединица обеспечивает акти вность канала, а бета-субъединица модулирует кинетику инактивации канала [37]. Некоторые известные гены выборочно кодируют альфа (ген *SCN2A*, *SCN4A* и *SCN5A*) или бета (гены *SCN1B*, *SCN2B*, *SCN3B*, *SCN4B*) субъединицу ионного канала миокарда. Комплексная работа единиц каналов обеспечивает проведение сокращения, координацию и поддержание нормального сердечного ритма [38].

Регуляторная β -субъединица потенциалзависимых натриевых каналов играет важную роль в генерации возбуждения в мембранах головного мозга, сердца и скелетных мышцах. β -субъединицы усиливают действие сестринской субъединицы на клеточной поверхности и корректируют состояние и скорость его инактивации [39]. Одни из самых распространенных полиморфизмов в генах *SCN1B*, *SCN2B*, *SCN3B*, *SCN4B*, кодирующих β -субъединицы, зарегистрированы миссенс-мутации Val162Gly, Ile166Leu и Leu179Phe, которые связаны с удлинением продолжительности интервала QT на электрокардиограмме и высоким риском развития желудочковой тахикардии [40].

Наиболее клинически значимыми полиморфизмами считаются изменения в генах, кодирующих

α -субъединицу. Ген *SCN5A*, находясь на хромосоме 3 в регионе 3p22.2, состоящий из 28 экзонов, активно экспрессируясь в ткани миокарда, обеспечивает регуляцию альфа-субъединицы 5 типа и занимает лидирующую позицию в отношении возникновения аритмогенного эффекта в случае хромосомных перестроек. Распространенными миссенс-мутациями в заявленном гене считаются DelK1500, E1784K, Q779X, T220I, R814W, D1595H [41]. Измененные структуры гена *SCN5A* способны вызвать два состояния в натриевом канале: состояние усиления потенциала действия или состояние утраты функции. Данные полиморфизмы вызывают некоторые жизнеугрожающие формы аритмий: синдром слабости синусового узла, синдром удлиненного интервала QT 3 типа, синдром Бругада, идиопатическую фибрилляцию желудочков, дилатационную кардиомиопатию и, как следствие, сердечную недостаточность [42].

Полиморфизм генов, ассоциированных с развитием дисфункции калиевых каналов (potassium voltage-gated channel dysfunction)

Существует несколько видов калиевых каналов, каждый из которых выполняет определенную функцию для обеспечения постоянства заданных процессов макроструктур: 1) Ca^{2+} -активируемые каналы начинают свою работу в ответ на присутствие соответствующих ионов; 2) каналы внутреннего выпрямления транспортируют ионы калия внутрь клетки; 3) двухпоровый канал находится в непрерывно открытом состоянии и диктуют отрицательный мембранный потенциал; 4) потенциал-зависимые каналы, которые запускаются в ответ на изменение потенциала действия [43]. Потенциалзависимые калиевые каналы представляют более сложный класс ионных каналов, ориентируясь на структурную и функциональную стороны. Основная их задача состоит в регуляции процессов высвобождения нейромедиаторов, возбудимости нейронов, эпителиального транспорта электролитов; генерации и контроля частоты сердечных сокращений, обеспечение согласованной работы гладких мышц [44]. Белок *KCNQ1*, являясь чле-

ном подсемейства Q-зависимых каналов, взаимодействует с белками семейства KCNE (*KCNE1*, *KCNE2*, *KCNE3*, *KCNE5*) [45]. Четыре α -субъединицы последних образуют структуру функциональных калиевых каналов, параллельно регулируя его активность. Наряду с крайними, белки *KCNH2* и семейства *KCNJ* (*KCNJ2*, *KCNJ5*, *KCNJ8*) транспортируют положительно заряженные атомы K^+ в клетки и из них [46]. Гены, кодирующие данные белки, принадлежит к вариабельному семейству генов, которые обеспечивают регуляцию создания адекватно функционирующих калиевых каналов. Наиболее изученными полиморфизмами, ассоциированными с возникновением аритмогенного эффекта, на сегодняшний день считаются R243W в *KCNQ1*, F57W в *KCNE1*, делеция эндогенного *CRE11* в *KCNH2* [47, 48]. В миокарде полиморфизм генов, кодирующих соответствующие белковые структуры, дестабилизирует процесс "перезарядки" сердечной мышцы после каждого электромеханического сокращения, что, в свою очередь, приводит к нарушению регулярного ритма. Такие изменения в генетической карте пациента, находящегося в процессе терапии противоопухолевыми препаратами, могут достаточно рано привести к синдрому удлиненного и/или короткого интервала QT, мерцательной аритмии, аритмогенной дисплазии правого желудочка, острой коронарной смерти [49, 50].

Заключение

Представленные в данном литературном обзоре полиморфизмы генов кодируют белки, необходимые для нормальной работы сердца. Существующие наработки в отношении взаимосвязи мутационного статуса генов и наступления нежелательных сердечно-сосудистых явлений определяют перспективность дальнейших исследований данного направления.

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

Литература/References

- Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. The state of oncological care to the population of Russia in 2021. Moscow: P.A. Herzen Institute of Oncology — branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2022; p. 239. (In Russ.) Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" МЗ РФ. 2022; 239 с. ISBN: 978-5-85502-275-9.
- Ye L, Yang Z, Selvanayagam J, et al. Myocardial Strain Imaging by Echocardiography for the Prediction of Cardiotoxicity in Chemotherapy-Treated Patients: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2020;13(3):881-2. doi:10.1016/j.jcmg.2019.09.013.
- Vasyuk YA, Gendlin GE, Emelina EI, et al. The agreed opinion of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiovascular toxicity of antitumor therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4703. (In Russ.) Васюк Ю. А., Гендлин Г. Е., Емелина Е. И. и др. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4703. doi:10.15829/1560-4071-2021-4703.
- Kuzmina TP, Davydkin IL, Tereshina OV, et al. Cardiotoxicity and methods of its diagnosis in hematological patients (literature review). *Siberian Scientific Medical Journal*. 2019;39(1):34-42. (In Russ.) Кузьмина Т. П., Давыдкин И. Л., Терешина О. В. и др. Кардиотоксичность и методы ее диагностики у пациентов гематологического профиля (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2019;39(1):34-42. doi:10.15372/SSMJ.2019.01.05.
- Yang H, Hu Z, Zhuang C, et al. Association between the polymorphisms of *CALM1* gene and osteoarthritis risk: a meta-analysis based on observational studies. *Bioscience Reports*. 2018;38(5):BSR20181128. doi:10.1042/BSR20181128.
- Gimatdinova GR, Danilova OE, Davydkin IL, et al. Modern aspects of early diagnosis of cardiotoxic complications of drug therapy in oncology (literature review). *Clinical oncohematology*. 2022;15(1):107-13. (In Russ.) Гиматдинова Г. Р., Данилова О. Е., Давыдкин И. Л. и др. Современные аспекты ранней диагностики кардиотоксических осложнений лекарственной терапии в онкологии (обзор литературы). *Клиническая онкогематология*. 2022;15(1):107-13. doi:10.21320/2500-2139-2022-15-1-107-113.
- Avila M, Ayub-Ferreira S, Wanderley M, et al. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECCY Trial. *J of the American College of Cardiology*. 2018;71(20):2281-90. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.049.

8. Li Q, Du Q. Associations between nine candidate genetic polymorphisms with coronary heart disease: A meta-analysis. *Herz*. 2020;45(1):15-28. doi:10.1007/s00059-019-4806-7.
9. Ignatieva E, Smolina N, Kostareva A, et al. Skeletal Muscle Mitochondria Dysfunction in Genetic Neuromuscular Disorders with Cardiac Phenotype. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(14):7349. doi:10.3390/ijms22147349.
10. Kim Y, Seidman JG, Seidman CE. Genetics of cancer therapy-associated cardiotoxicity. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2022;167:85-91. doi:10.1016/j.yjmcc.2022.03.010.
11. Gvaldin DY, Timoshkina NN, Vashchenko LN, et al. The level of RS4673 and pon1 in blood plasma is a new perspective in the prediction and early diagnosis of anthracycline-mediated cardiotoxicity. *Clinical laboratory diagnosis*. 2022;67(2):123-8. (In Russ.) Гвалдин Д. Ю., Тимошкина Н. Н., Ващенко Л. Н. и др. Уровень RS4673 и pon1 в плазме крови — новые перспективы в прогнозировании и ранней диагностике антрациклин-опосредованной кардиотоксичности. *Клинический лабораторный диагност.* 2022;67(2):123-8. doi:10.51620/0869-2084-2022-67-2-123-128.
12. Vulsteke C, Pfeil AM, Maggen C, et al. Clinical and genetic risk factors for epirubicin-induced cardiac toxicity in early breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2015;152(1):67-76. doi:10.1007/s10549-015-3437-9.
13. Bhagat A, Kleiner E. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Causes, Mechanisms and Prevention. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2020;1257:181-92. doi:10.1007/978-3-030-43032-0_15.
14. Michel L, Mincu R, Mrotzek S, et al. Cardiac biomarkers for the detection of cardiotoxicity in childhood cancer—a meta-analysis. *ESC Heart Failure*. 2020;7(2):423-33. doi:10.1002/ehf2.12589.
15. Michel L, Mincu R, Mahabadi A, et al. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(2):350-61. doi:10.1002/ehfj.1631.
16. Marstrand P, Almatlouh K, Kanter J, et al. Long QT syndrome type 1 and 2 patients respond differently to arrhythmic triggers: The Tri Qarr in vivo study. *Heart Rhythm*. 2021;18(2):241-9. doi:10.1016/j.hrthm.2020.08.017.
17. Kotta M, Sala L, Ghidoni A, et al. Calmodulinopathy: A Novel, Life-Threatening Clinical Entity Affecting the Young. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2018;5:175. doi:10.3389/fcvm.2018.00175.
18. George A. The importance of being selective. *Heart Rhythm*. 2019;16(2):279-80. doi:10.1016/j.hrthm.2018.09.022.
19. Crotti L, Spazzolini C, Tester D, et al. Calmodulin mutations and life-threatening cardiac arrhythmias: insights from the International Calmodulinopathy Registry. *European Heart Journal*. 2019;40(35):2964-75. doi:10.1093/eurheartj/ehz311.
20. Zahavich L, Tarnopolsky M, Yao R, et al. Novel Association of a De Novo CALM2 Mutation with Long QT Syndrome and Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med*. 2018;11(10):e002255. doi:10.1161/CIRCGEN.118.002255.
21. Schwartz P, Gneccchi M, Dagradi F, et al. From patient-specific induced pluripotent stem cells to clinical translation in long QT syndrome Type 2. *European Heart Journal*. 2019;40(23):1832-6. doi:10.1093/eurheartj/ehz023.
22. Kumar A, Rani B, Sharma R, et al. ACE2, CALM3 and TNNI3K polymorphisms as potential disease modifiers in hypertrophic and dilated cardiomyopathies. *Clinical trial molecular and cellular biochemistry*. 2018;438(1-2):167-74. doi:10.1007/s11010-017-3123-9.
23. Papatheodorou I, Fonseca N, Keays M, et al. Expression Atlas: gene and protein expression across multiple studies and organisms. *Nucleic Acids Research*. 2018;46(1):246-51. doi:10.1093/nar/gkx1158.
24. Lebedev DS, Mikhailov EN, Nemishushchy NM, et al. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;26(7):4600. (In Russ.) Лебедев Д. С., Михайлов Е. Н., Неминущий Н. М. и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. *Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал*. 2020;26(7):4600. doi:10.15829/1560-4071-2021-4600.
25. Fan S, Meng J, Zhang L, et al. CAV1 polymorphisms rs1049334, rs1049337, rs7804372 might be the potential risk in tumorigenicity of urinary cancer: A systematic review and meta-analysis. *Pathology - Research and Practice*. 2019;215(1):151-8. doi:10.1016/j.prp.2018.11.009.
26. Geng T, Feng L, Fang Y, et al. Association between caveolin-1 and stroke: a systematic review and meta-analysis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2020;24(19):10054-60. doi:10.26355/eurrev_202010_23221.
27. Tuan L, Turner D, Komp K, et al. Caveolin-3 is required for regulation of transient outward potassium current by angiotensin II in mouse atrial myocytes. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory*. 2021;320(2):787-97. doi:10.1152/ajpheart.00569.2020.
28. Maksimov VN, Ivanoshchuk DE, Orlov PS, et al. The first results of sequencing a panel of genes in sudden cardiac death of young men. *Medical genetics*. 2020;19(5):36-8. (In Russ.) Максимов В. Н., Иваношук Д. Е., Орлов П. С. и др. Первые результаты секвенирования панели генов при внезапной сердечной смерти молодых мужчин. *Медицинская генетика*. 2020;19(5):36-8. doi:10.25557/2073-7998.2020.05.36-38.
29. Mehboob R, Kurdi M, Ahmad M, et al. Comprehensive Analysis of Genes Associated with Sudden Infant Death Syndrome. *Frontiers in Pediatrics*. 2021;9:742225. doi:10.3389/fped.2021.742225.
30. Zhanga W, Maa K, Hanb N. Probucol recovers pathological damage in viral Myocarditis through improvement of myocardium-related proteins. *Microbial Pathogenesis*. 2020;147:104257. doi:10.1016/j.micpath.2020.104257.
31. Al-Akhar M, Siddique M. Long QT Syndrome. *Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing*. 2022.
32. Bokeria LA, Revishvili AS, Nemishushchy NM, et al. Sudden cardiac death. *Moscow: GEOTAR-Media*, 2020, p. 352. (In Russ.) Бокерия Л. А., Ревишвили А. Ш., Неминущий Н. М. и др. *Внезапная сердечная смерть*. М: ГЭОТАР-Медиа, 2020, с. 352. doi:10.33029/9704-5629-3-SCD-2020-1-352.
33. Clemens D, Tester D, Giudicessi J, et al. International Triadin Knockout Syndrome Registry. *Circulation genomic and precision medicine*. 2019;12(2):e002419. doi:10.1161/CIRCGEN.118.002419.
34. O'Callaghan B, Hancox J, Stuart A, et al. A unique triadin exon deletion causing a null phenotype. *Heart Rhythm Case Reports*. 2018;4(11):514-8. doi:10.1016/j.hrhc.2018.07.014.
35. Rossi D, Gigli L, Gamberucci A, et al. A novel homozygous mutation in the TRDN gene causes a severe form of pediatric malignant ventricular arrhythmia. *Heart Rhythm*. 2020;17(2):296-304. doi:10.1016/j.hrthm.2019.08.018.
36. Roberts J, Asaki S, Mazzanti A, et al. An International Multicenter Evaluation of Type 5 Long QT Syndrome: A Low Penetrant Primary Arrhythmic Condition. *Circulation*. 2020;141(6):429-39. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043114.
37. Sedaghat-Hamedani F, Rebs S, El-Battrawy I, et al. Identification of SCN5a p.C335R Variant in a Large Family with Dilated Cardiomyopathy and Conduction Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(23):12990. doi:10.3390/ijms222312990.
38. Basso C, Piliichou K, Baue B, et al. Diagnostic Criteria, Genetics, and Molecular Basis of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Heart Failure Clinics*. 2018;14(2):201-13. doi:10.1016/j.hfc.2018.01.002.
39. Mikhailova VB, Karpushev AV, Vavilova VD, et al. Functional Analysis of SCN5A Genetic Variants Associated with Brugada Syndrome. *Cardiology*. 2022;147(1):35-46. doi:10.1159/000519857.
40. Hull J, Isom L. Voltage-gated sodium channel β subunits: The power outside the pore in brain development and disease. *Neuropharmacology*. 2018;132:43-57. doi:10.1016/j.neuropharm.2017.09.018.
41. Li W, Yin L, Shen C, et al. SCN5A Variants: Association with Cardiac Disorders. *Frontiers in Physiology*. 2018;9:1372. doi:10.3389/fphys.2018.01372.
42. Rico Y, Ramis M, Massot M, et al. Familial Dilated Cardiomyopathy and Sudden Cardiac Arrest: New Association with a SCN5A Mutation. *Genes (Basel)*. 2021;12(12):1889. doi:10.3390/genes12121889.
43. Chen R, Chung S. Inhibition of Voltage-Gated K⁺ Channel Kv1.5 by Antiarrhythmic Drugs. *Biochemistry*. 2018;57(18):2704-10. doi:10.1021/acs.biochem.8b00268.
44. Zhao Z, Ruan S, Ma X, et al. Challenges Faced with Small Molecular Modulators of Potassium Current Channel Isoform Kv1.5. *Biomolecules*. 2019;10(1):10. doi:10.3390/biom10010010.
45. Wang Y, Eldstrom J, Fedida D. Gating and Regulation of KCNQ1 and KCNQ1 + KCNE1 Channel Complexes. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:504. doi:10.3389/fphys.2020.00504.
46. Yang Z, Ma Y, Huang J, et al. Digenic heterozygous mutations of KCNH2 and SCN5A induced young and early-onset long QT syndrome and sinoatrial node dysfunction. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2022;27(1):e12889. doi:10.1111/anec.12889.
47. Voogaard M, Weerd J, Bawazeer A, et al. Identification and Characterization of a Transcribed Distal Enhancer Involved in Cardiac Kcnh2 Regulation. *Cell Reports*. 2019;28(10):2704-14.e5. doi:10.1016/j.celrep.2019.08.007.
48. Yazdi S, Nikesjö J, Miranda W, et al. Identification of PUFA interaction sites on the cardiac potassium channel KCNQ1. *The Journal of General Physiology*. 2021;153(6):e202012850. doi:10.1085/jgp.202012850.
49. Sivtsev AA, Svintsova LI, Plotnikova IV, et al. Analysis of the spectrum of mutations in the KCNQ1, KCNH2 and SCN5A genes in patients with long QT syndrome using mass parallel sequencing. *Medical genetics*. 2020;19(5):20-2. (In Russ.) Сивцев А. А., Свинцова Л. И., Плотникова И. В. и др. Анализ спектра мутаций в генах KCNQ1, KCNH2 и SCN5A у больных с синдромом удлиненного интервала QT с использованием массового параллельного секвенирования. *Медицинская генетика*. 2020;19(5):20-2. doi:10.25557/2073-7998.2020.05.20-22.
50. Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(8):474-502. doi:10.1038/s41569-020-0348-1.



Кардиомиопатия такоцубо. Обзор данных литературы: понятие, эпидемиология, патогенез. Часть I

Болдуева С. А., Евдокимов Д. С.

В обзоре представлены современные данные по проблеме кардиомиопатии такоцубо, затронуты основные вопросы эпидемиологии, клинической картины, критериев диагностики, а также общие патофизиологические механизмы развития заболевания.

Ключевые слова: кардиомиопатия такоцубо, эпидемиология, патогенез, патоморфология.

Отношения и деятельность: нет.

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

Болдуева С. А.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-1898-084X, Евдокимов Д. С. — аспирант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-3107-1691.

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

АР — адренорецепторы, АТФ — аденозинтрифосфат, ГН — гипоталамус-гипофиз-надпочечники, ГМ — головной мозг, ИМ — инфаркт миокарда, КТ — кардиомиопатия такоцубо, КХ — катехоламины, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, СВР — системная воспалительная реакция, СД — сахарный диабет, СЖК — свободные жирные кислоты, СНС — симпатическая нервная система, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 10.04.2022

Рецензия получена 08.06.2022

Принята к публикации 30.06.2022



Для цитирования: Болдуева С. А., Евдокимов Д. С. Кардиомиопатия такоцубо. Обзор данных литературы: понятие, эпидемиология, патогенез. Часть I. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(S3):4993. doi:10.15829/1560-4071-2022-4993. EDN BQQYSD

Takotsubo cardiomyopathy. Literature review: concept, epidemiology, pathogenesis. Part I

Boldueva S. A., Evdokimov D. S.

Up-to-date data on the problem of takotsubo cardiomyopathy, including key issues of epidemiology, clinical presentation, diagnostic criteria, and general pathophysiological mechanisms of the disease is presented in review.

Keywords: takotsubo syndrome, epidemiology, pathogenesis, pathomorphology.

Relationships and Activities: none.

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

Boldueva S. A.* ORCID: 0000-0002-1898-084X, Evdokimov D. S. ORCID: 0000-0002-3107-1691.

*Corresponding author:

svetlanaboldueva@mail.ru

Received: 10.04.2022 Revision Received: 08.06.2022 Accepted: 30.06.2022

For citation: Boldueva S. A., Evdokimov D. S. Takotsubo cardiomyopathy. Literature review: concept, epidemiology, pathogenesis. Part I. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(S3):4993. doi:10.15829/1560-4071-2022-4993. EDN BQQYSD

Ключевые моменты

- В обзоре рассмотрена и обобщена новая информация о вопросах эпидемиологии, патогенеза кардиомиопатии такоцубо.
- Результаты последних исследований дополнили информацию об эпидемиологии кардиомиопатии такоцубо.
- В патогенезе заболевания ведущее место отводится катехоламиновому повреждению миокарда, сопровождающемуся микроваскулярными нарушениями, оксидативным стрессом, метаболическими и воспалительными изменениями.
- Получена информация о гистологии миокарда при кардиомиопатии такоцубо.

Key messages

- The review considers and summarizes novel data on epidemiology and pathogenesis of takotsubo cardiomyopathy.
- The results of recent studies have added information about the epidemiology of takotsubo cardiomyopathy.
- Catecholamine-induced myocardial damage, accompanied by microvascular disorders, oxidative stress, metabolic and inflammatory alterations play the key role in the disease pathogenesis.
- Information on myocardial histological sections in takotsubo cardiomyopathy has been obtained.

Кардиомиопатия такоцубо (КТ) в клинической практике встречается все чаще, причем при самой разной патологии, что связано с улучшением диагностики заболевания. И вместе с тем до сих пор этот диагноз устанавливается не всегда, в первую очередь в связи с недостаточной осведомленностью врачей о данном заболевании.

Учитывая имеющийся большой объем информации в настоящее время по проблеме КТ и множество нерешенных вопросов, возникла необходимость проанализировать данные литературы и поделиться собственным опытом диагностики КТ.

КТ представляет собой форму острой и, как правило, обратимой сердечной недостаточности, провоцируемой у большинства пациентов различными стрессорными факторами, протекающей с транзиторной дисфункцией преимущественно левого желудочка (ЛЖ), клинически и электрокардиографически напоминающей острый коронарный синдром.

Целью обзора является анализ современных исследований, касающихся механизмов развития, клинических проявлений, диагностики и лечения КТ, выполненных в последние годы.

Материал и методы

Мы провели систематический поиск в базе данных PubMed по следующим ключевым словам: "stress cardiomyopathy", "cardiomyopathy takotsubo", "broken heart syndrome", "apical ballooning syndrome", "takotsubo syndrome", "transient apical ballooning syndrome" за период с 1 января 2010г по 1 января 2022г. По результатам поиска было проанализировано 170 источников литературы: согласительные документы, мета-анализы, обзоры литературы, статьи, клинические случаи.

В первой части обзора будут изложены вопросы, касающиеся эпидемиологии, критериев диагностики и патогенетических механизмов заболевания. Во второй — клинические проявления, алгоритм обследования и подходы к лечению КТ.

Историческая справка

Впервые термин takotsubo (в переводе с японского "ловушка для ловли осьминога") был введен Sato H, et al. в 1990г, когда был опубликован отчет о пяти случаях КТ, спровоцированного стрессовой ситуацией, самый первый из которых был выявлен в 1983г в городской больнице в Хиросиме [1]. Термин takotsubo был использован в связи с тем, что при этом синдроме во время эхокардиографии (ЭхоКГ) и вентрикулографии у пациентов были выявлены изменения формы ЛЖ в виде горшка, напоминающего ловушку для осьминогов, применяемую в Японии. При этом наблюдалась акинезия верхушки ЛЖ при гиперкинезии базальных сегментов. Учитывая, что все случаи КТ первоначально встречались только

в Японии, было высказано предположение о взаимосвязи КТ с азиатской расой. Однако уже в конце 1990-х гг французскими и американскими группами исследователей были опубликованы собственные клинические случаи КТ [1].

Вместе с тем анализ данных литературы показывает, что, по сути, впервые эта патология была представлена нашим соотечественником профессором Меерсоном Ф.З. в 1984г. Не хотелось бы обсуждать приоритеты, но тем не менее именно этот ученый обобщил имеющуюся к тому времени информацию о катехоламиновом повреждении миокарда у человека, а также результаты собственных экспериментов на животных, и эта болезнь была названа им стрессорной кардиомиопатией. Удивительно, но взгляды ученого на патогенез заболевания практически полностью соответствуют современным представлениям, о чем речь пойдет далее [1, 2].

Эпидемиология

Точная распространенность КТ в настоящее время остается неизвестной. По данным различных регистров заболевание диагностируется у 1,0-2,5% пациентов, госпитализированных с подозрением на острый коронарный синдром [3]. В США на КТ приходится 0,02% госпитализаций [1]. Основную группу больных составляют женщины в период менопаузы, возраст которых, как правило, колеблется в диапазоне 60-70 лет, но в последнее время все чаще заболевание описывается у мужчин в возрасте 50-75 лет [1, 4]. В научной литературе также были представлены случаи заболевания у детей, самый маленький из них — недоношенный ребенок, рожденный на 28-й нед. беременности. В последние годы в связи с появлением международных критериев и алгоритмов диагностики КТ стала диагностироваться чаще. Наиболее значимый рост заболеваемости (в 3-4 раза) был отмечен во время начала пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19), что связывают с психологическим, социальным и экономическим стрессом у населения [5].

Критерии диагностики КТ

В экспертном документе по КТ в 2018г были представлены обновленные международные диагностические критерии заболевания InterTAK [1]:

1. Преходящие признаки дисфункции ЛЖ чаще в области верхушки ЛЖ (апикальная форма) или его других областей. Возможно вовлечение правого желудочка. Региональное нарушение движения стенок обычно выходит за пределы кровоснабжения одной коронарной артерии, реже находится в пределах одной коронарной артерии (фокальный КТ).

2. Предшествующий эмоциональный, физический или комбинированный триггер, однако это условие не обязательно.

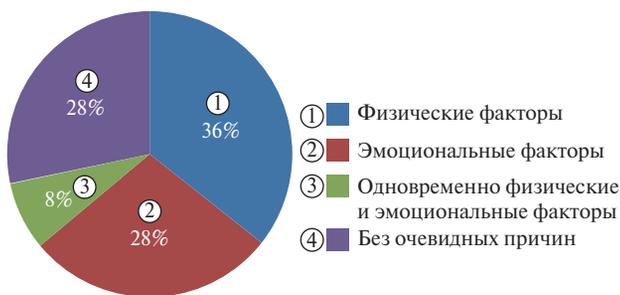


Рис. 1. Частота различных триггерных факторов при КТ (адаптировано из [4]).

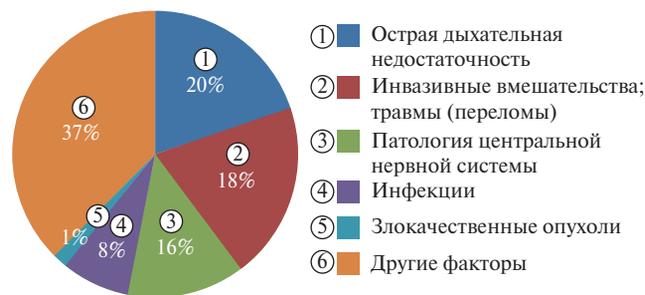


Рис. 2. Встречаемость различных вторичных форм КТ (адаптировано из [4]).

3. Неврологические нарушения (субарахноидальное кровоизлияние, ишемический инсульт и др.), а также феохромоцитома могут быть триггерами КТ.

4. Вновь развившиеся изменения на электрокардиограмме: элевация сегмента ST, депрессия сегмента ST, инверсия зубца Т и удлинение интервала QTc; в редких случаях (5%) изменения на электрокардиограмме отсутствуют.

5. Уровни кардиоспецифических маркеров (тропонин и креатинкиназа МВ) умеренно повышены; типично существенное повышение значений N-концевого промозгового натрийуретического пептида.

6. Обструктивное поражение коронарного русла не исключает КТ.

7. Отсутствие признаков инфекционного миокардита (для исключения миокардита необходимо выполнить магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца).

8. Заболевают преимущественно женщины в постменопаузе.

Как следует из приведенных рекомендаций, в отличие от предыдущих (клиника Мейо (2004, 2008гг), Европейского общества специалистов по сердечной недостаточности (2016г) [6] и других, КТ может возникать не только вследствие эмоционального стресса, но и на фоне обострений соматической патологии (так называемые, физические триггеры), в т.ч. при феохромоцитоме; коронарный атеросклероз не исключает диагноз, а также помимо классического апикального варианта могут наблюдаться другие, о чем речь пойдет далее.

Триггеры КТ.

Первичные и вторичные формы заболевания

Известно, что у большинства пациентов триггером для развития КТ является стресс, возникающий на фоне отрицательных эмоциональных реакций на различные жизненные ситуации: смерть близкого человека, ссоры и разводы, автомобильные и другие катастрофы, природные катаклизмы и т.д. Однако описаны случаи КТ, развивающейся при положительных переживаниях: юбилеи, свадьбы детей и внуков, денежные выигрыши — так называемое «счастлирое сердце» "happy heart". Как уже упоминалось, КТ может возникнуть вследствие воздействия других причин:

соматические заболевания, медицинские вмешательства, применение лекарственных препаратов. Эти триггеры в рекомендациях европейских экспертов названы физическими.

В зависимости от того, какой именно фактор привел к развитию заболевания, КТ разделяется на первичную, когда симптомы обратимой сердечной недостаточности являются причиной обращения за медицинской помощью и, как правило, возникают при воздействии эмоционального стресса, и — вторичную, развивающуюся на фоне воздействия физических триггеров [1, 7]. По данным литературы, в 11-28% случаев не удается установить тот или иной пусковой фактор, вызвавший развитие КТ [1, 4].

Ввиду того, что вторичная КТ наблюдается довольно часто, в 23% случаев среди всех причин [8], и с ней могут встретиться врачи разных специальностей, представляется целесообразным перечислить те основные заболевания и состояния, при которых описана КТ. Это такие медицинские вмешательства и ситуации, как анестезия, хирургические операции, прерывание беременности, выполнение радиочастотной абляции, проведение стресс-тестов, эндоскопические исследования и другие [1]. Следующие лекарственные средства описаны как спровоцировавшие развитие КТ: адреналин, добутамин, эргометрин, химиопрепараты и др. КТ описана при обострении бронхиальной астмы, при пневмониях, тромбоэмболии легочной артерии [1]. По данным литературы, КТ возникала на фоне сепсиса, при сотрясении мозга, желудочно-кишечном кровотечении, обострении воспалительных заболеваний кишечника, онкологических заболеваниях и др. На рисунках 1 и 2 представлена частота различных триггерных факторов при развитии КТ.

С чем связано развитие КТ при соматических заболеваниях? По-видимому, в этих случаях к "катехоламиновой буре" приводит активация автономной нервной системы, имеющей представительство во всех органах и передающей в головной мозг (ГМ) сигналы о произошедшем патологическом событии (рис. 3), а также, безусловно, — психологическая реакция человека на случившееся заболевание, госпитализацию, медицинские вмешательства.

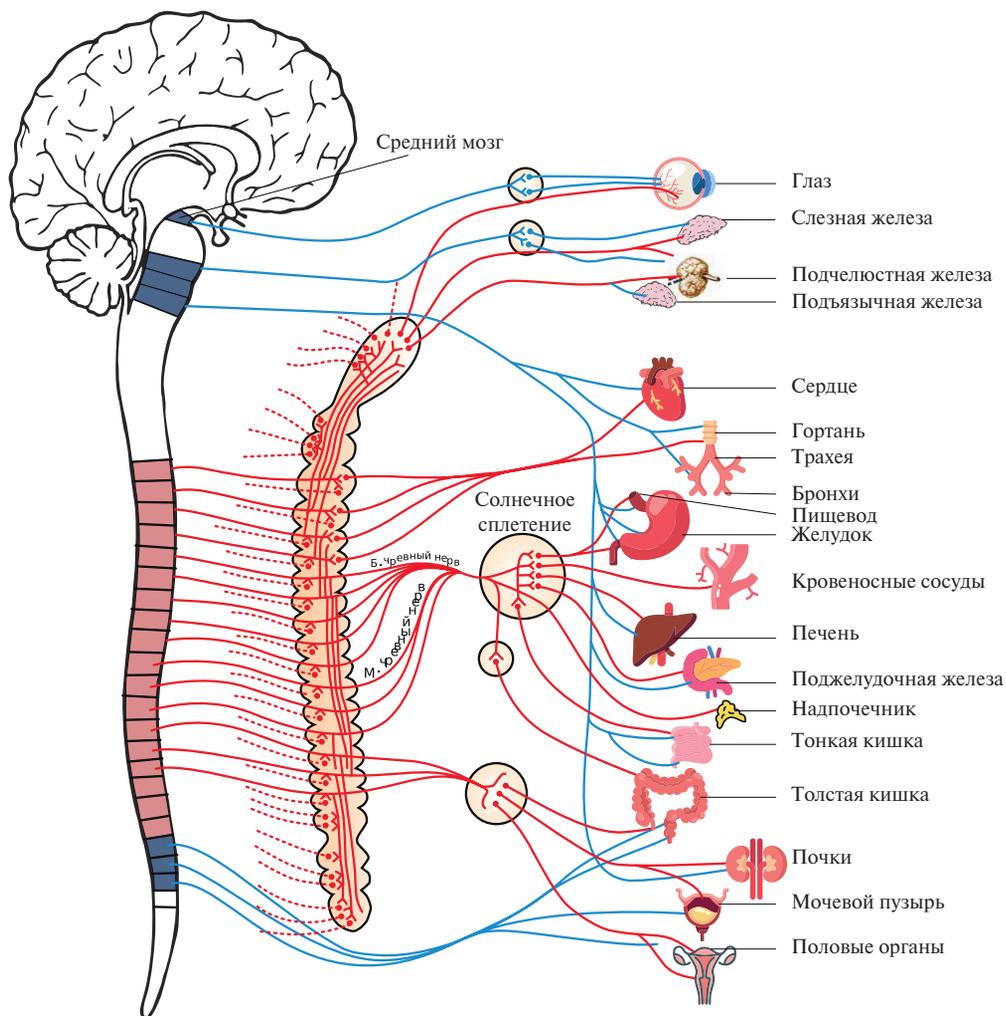


Рис. 3. Вероятные патогенетические механизмы вторичных форм КТ.



Рис. 4. Анатомические варианты КТ (адаптировано из [1]).

Важно отметить, что среди соматических заболеваний лидируют болезни легких. В нашей выборке больных с КТ (60 наблюдений) в 11,7% случаев при вторичной форме триггером являлись заболевания легких (обострения бронхиальной астмы, тромбоэмболия легочной артерии, ковидная пневмония [9, 10]. Это обстоятельство, по-видимому, можно объяснить особенностями сложной иннервации и кровоснабжения легких и их связью с центрами мозга и автономной нервной системой.

Анатомические варианты КТ

По данным ЭхоКГ/вентрикулографии выделяют несколько анатомических вариантов КТ (рис. 4).

Наиболее часто встречается типичная апикальная форма, при которой отмечается циркулярная акинезия миокарда ЛЖ, нередко сопровождающаяся раздутием верхушки (так называемое баллонирование верхушечных сегментов ЛЖ) и гиперкинезия базальных отделов. Несколько реже наблюдается средне-желудочковая форма (гипокинезия средних сегментов ЛЖ, гиперкинезия базальных и апикальных

сегментов), инвертированная или базальная форма (гипокинезия базальных сегментов и гиперкинезия верхушечных сегментов ЛЖ) и — фокальная (локальное нарушение сократимости в любых сегментах с признаками баллонирования). Помимо ЛЖ, у трети пациентов в патологический процесс вовлекается правый желудочек, при этом данная форма считается прогностически более неблагоприятной [1].

Патогенетические механизмы КТ

Патофизиология КТ сложна, механизмы, которые лежат в основе заболевания, до конца не изучены и продолжают исследоваться. Выдвигаются различные теории развития заболевания. Большое внимание уделяется прямому кардиотоксическому действию на миокард избытка катехоламинов (КХ), спазму коронарных микрососудов, вегетативному дисбалансу, оксидативному стрессу, воспалительным и метаболическим нарушениям в миокарде [1, 7]. Остановимся на основных механизмах.

Роль центральной нервной системы в патогенезе заболевания

Роль стресса в развитии КТ очевидна, не случайно это заболевание называется стрессорной кардиомиопатией [1]. Поэтому исследования, касающиеся патогенетической связи "мозг-сердце", появились с момента первых описаний заболевания [11].

Как известно, стресс — это физиологическая реакция организма, опосредованная корковыми и подкорковыми механизмами в ГМ. Лимбическая система, неокортекс, спинной мозг, ретикулярная формация и ствол мозга являются главными анатомическими структурами, участвующими в ответной реакции на стресс [12]. При этом срабатывают две основные нейроэндокринные оси: "голубое пятно-адренормедуллин" и ось "гипоталамус-гипофиз-надпочечники" (ГГН) [7, 12].

Голубое пятно регулирует острую реакцию организма на стресс, поддерживая состояние "бдительности", которое, с одной стороны, способствует адаптации к изменениям окружающей среды, а с другой — может вызывать эмоциональные реакции, такие как напряжение и беспокойство. Активация голубого пятна вызывает секрецию норадреналина хромаффинными клетками мозгового вещества надпочечников, что, в свою очередь, стимулирует ось ГГН [12].

Синтез кортизола в коре надпочечников является результатом активности оси ГГН. Кортизол воздействует на многие ткани, включая ГМ, и совместно с повышенной адренергической активностью способствует синтезу и секреции адреналина и норадреналина в мозговом веществе надпочечников [12].

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография ГМ показала, что активность гиппокампа и ствола мозга увеличиваются через 1-4 дня по-

сле дебюта КТ [11]. Эта аномальная активация ГМ снижается со временем, но остается, хоть и в меньшей степени, через 28-39 дней после полного восстановления нормального движения стенки ЛЖ [11]. Напротив, активность вентромедиальной префронтальной коры снижается как в острой, так и в хронических фазах КТ [11].

В последние годы с помощью современных методов исследования появилась новая информация об участии различных отделов мозга в патогенезе КТ. Так, в нескольких работах при выполнении МРТ ГМ выявили существенные структурные различия между пациентами с КТ и здоровой контрольной группой. Они касались лимбической системы, состоящей из островка, миндалин, поясной коры и гиппокампа — структур, активно участвующих в контроле эмоций и вегетативной регуляции сердечной деятельности. У пациентов с КТ обнаружено уменьшение толщины коры в островках, поясной коре, сниженный объем серого вещества миндалин [13, 14].

Недавнее исследование показало нарушение взаимосвязей между структурами ГМ, отвечающими за контроль симпатической и парасимпатической систем у пациентов с КТ в состоянии покоя при выполнении функциональной МРТ [6, 15], другими исследователями этим же методом выявлено уменьшение связей между лимбическими областями мозга у данных больных [13, 14].

Обращает на себя внимание и частота развития КТ у неврологических пациентов. Известно, что заболевание возникает после инсульта, транзиторной ишемической атаки, эпилептических приступов, субарахноидальных аневризмах [1]. Согласно данным литературы, ~50% пациентов с КТ страдают острым или хроническим неврологическим или психиатрическим заболеванием, самым распространенным из которых является депрессия [6, 16]. Как известно, у пациентов с депрессивными расстройствами наблюдается нарушение обратного захвата нейронами норадреналина из синаптической щели [14, 17]. Это, в свою очередь, способствует длительной стимуляции симпатической нервной системы (СНС) и при возникновении стрессорной ситуации может приводить к сократительной дисфункции ЛЖ [18].

Роль КХ в развитии КТ

Поскольку роль стресса, как провоцирующего фактора, рассматривалась с первых описаний КТ, массивный выброс КХ изначально считался одним из главных патогенетических механизмов заболевания. В 2003г впервые описан повышенный уровень норадреналина в сыворотке крови у пациентов с КТ [19]. Похожие результаты опубликованы в 2005г, продемонстрировав более высокий уровень КХ и связанных со стрессом нейропептидов у пациентов с КТ

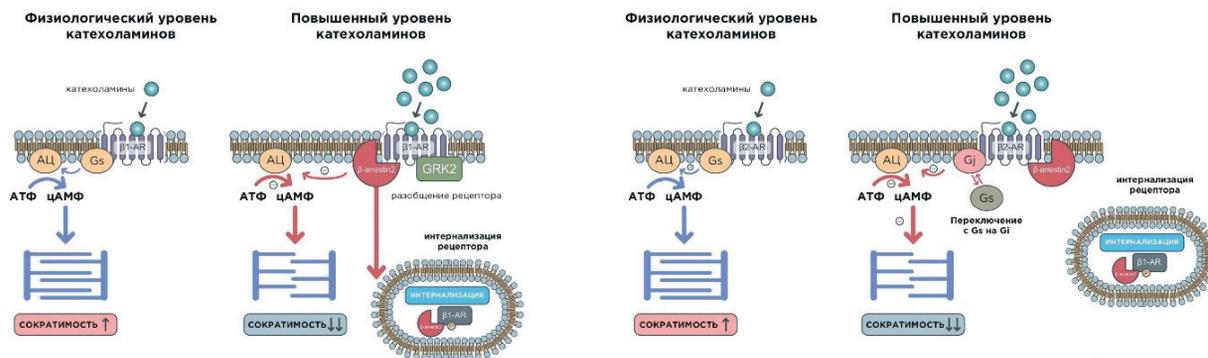


Рис. 5. Механизмы нарушения сократимости миокарда при КТ (адаптировано из [20]).

Сокращения: АЦ — аденилатциклаза, АТФ — аденозинтрифосфат, цАМФ — циклический аденозинмонофосфат.

по сравнению с больными с инфарктом миокарда (ИМ) [1]. На основании этих данных авторы сделали вывод, что КТ вызвана стресс-индуцированной "катехоламиновой бурей". Однако последующие работы дали противоречивые результаты [6], поэтому дискуссия об уровне циркулирующих КХ у больных КТ продолжается. Вместе с тем местные влияния КХ на миокард признаются практически всеми исследователями.

Как указывалось, патогенез КХ — повреждения миокарда в свое время был описан профессором Меерсоном Ф. З., который объяснял возникающие патологические изменения в миокарде при стрессовых ситуациях нарушениями метаболизма глюкозы и свободных жирных кислот (СЖК), активацией перекисного окисления липидов, повреждением мембран кардиомиоцита и саркоплазматического ретикулула, ответственных за транспорт Ca^{2+} , избыток которого в сочетании с избытком СЖК приводит к разобщению процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях и снижению содержания аденозинтрифосфата (АТФ), активации миофибриллярных протеаз и митохондриальных фосфолипаз. В результате данных метаболических изменений возникают контрактуры и некробиоз отдельных групп кардиомиоцитов, а также в целом выраженные нарушения сокращения и расслабления миокарда [2]. По сути, это — ключевые механизмы повреждения миокарда при КТ, которые с развитием современных методов диагностики только уточняются.

Так, в начале 2000-х гг был описан механизм десенситизации $\beta_{1,2}$ -адренорецепторов ($\beta_{1,2}$ -АР), возникающий в ответ на избыточную продукцию КХ, заключающийся в переключении регуляторного G-белка со стимулирующего подтипа (Gs) на ингибирующий (Gi), что приводит к снижению сократимости миокарда, в то же время обеспечивая защиту кардиомиоцитов от токсического влияния КХ. При избытке КХ также образуется особый бе-

лок бета-аррестин-2 (β -arrestin-2), который связывается с активированными $\beta_{1,2}$ -АР, предотвращая их стимуляцию и блокируя клеточную передачу сигналов, а также удаляет эти рецепторы с поверхности клетки (процесс интернализации рецепторов) (рис. 5) [21, 22].

В 2018г японскими исследователями была подтверждена связь нарушения сократимости ЛЖ при КТ с десенситизацией $\beta_{1,2}$ -АР в ответ на повышенный уровень КХ. Ценность этой работы заключается в том, что выводы были подтверждены гистологическими методами с применением иммуногистохимического анализа у пациентов с КТ в сравнении с лицами без патологии миокарда и больными с другими формами кардиомиопатии. Причем было показано, что для β_1 -АР в ответ на КХ-токсичность характерно взаимодействие с белками β -аррестинами-2, а для β_2 -АР — переключение связывающего G-белка с Gs на Gi [23]. В результате десенситизации $\beta_{1,2}$ -АР, по мнению исследователей, возникает феномен "оглушенного (станнирующего) миокарда". Этот термин при КТ используют многие авторы. Однако следует заметить, что термин "станнирование миокарда", впервые предложенный Heuyndrickx GR и в последующем использованный Braunwald E, подразумевает под собой обратимую дисфункцию миокарда, возникающую вследствие ишемии и реперфузии [24]. Поэтому, применительно к КХ-механизму, вероятно, лучше использовать термин — повреждение миокарда. Вместе с тем нарушения перфузии/реперфузия миокарда в качестве пусковых механизмов снижения его сократимости при КТ также широко обсуждаются, о чем речь пойдет далее.

Важным звеном внутриклеточных нарушений при КТ является перегрузка кардиомиоцитов Ca^{2+} . В последние годы уточнены механизмы влияния КХ на кальций-регуляторную систему кардиомиоцитов. Согласно исследованиям 2020г было показано, что КХ при повышенном их уровне, стимулируя β -АР,



Рис. 6. Механизмы катехоламинового повреждения миокарда при КТ.

подавляют экспрессию генов, кодирующих кальций-регуляторный белок (SERCA2a), в результате чего снижается его сродство с Ca^{2+} [16] и последний накапливается в цитозоле и саркоплазматическом ретикулуме. Возникающий избыток Ca^{2+} в кардиомиоците вызывает митохондриальную дисфункцию: отек, открытие мегпоры митохондрий и в конечном итоге — к истощению запасов энергии в кардиомиоцитах. В результате возникает апоптоз кардиомиоцитов, при нарастающих нарушениях — некроз с фиброзом, сократительная дисфункция миокарда [25, 26].

Кроме того, перегрузка кардиомиоцитов Ca^{2+} также возникает вследствие повреждения сарколеммы митохондрий и саркоплазматического ретикулума продуктами окисления КХ — адренохромами, которые являются важным источником активных форм кислорода, вызывающих оксидативный стресс, при котором вследствие активации перекисного окисления липидов повышается концентрация СЖК, блокируются белки дыхательной цепи митохондрий и цикла Кребса, что приводит к снижению синтеза АТФ [26, 27].

В последние годы описан еще один вариант оксидативного стресса при КТ — нитрозативный стресс. Образующиеся при стрессовых воздействиях КХ стимулируют эндотелиальную NO-синтазу и тем самым продукцию свободного радикала оксида азота (NO^{\cdot}) — активного вазодилатора и регулятора ряда внутриклеточных процессов. Одновременно имеет место активация продукции еще одной активной формы кислорода — супероксид-анион радикала ($\text{O}_2^{\cdot-}$). Оба радикала очень быстро, практически с диффузионной скоростью, образуют пероксинитрит (ONOO^{\cdot}), очень сильный окислитель, который

легко проникает через клеточные мембраны по анионным каналам в клеточные компартменты, активно окисляет липидные структуры, повреждает молекулы ДНК, модифицирует белки. При этом пероксинитрит не только запускает процессы окислительные повреждения белков, но, как активный нитрующий фактор, обуславливает введение нитрогрупп в тирозиновые фрагменты белков, что провоцирует так называемый нитрозативный стресс [28]. Развитие последнего приводит к изменению гомеостаза кальция в митохондриях, нарушению функции митохондрий, истощению АТФ, приводит к развитию воспаления в миокарде [29]. Пероксинитрит в низких и средних концентрациях способен запускать апоптотическую программу клеточной смерти, в то время как высокие концентрации пероксинитрита вызывают гибель клеток по некротическому пути [30].

Ряд авторов считают, что нитрозативный стресс имеет решающее значение в развитии КТ [31]. Для доказательства данной гипотезы Surikow SY, et al. провели эксперимент со стареющими самками крыс. Животным вводился изопротеренол, обладающий β -адреностимулирующим эффектом и способствующий активации эндотелиальной NO-синтазы. После введения изопротеренола (5 мг/кг внутривенно) 11 из 28 крыс внезапно погибли в течение 2 ч, а у 17 выживших крыс изучены результаты ЭхоКГ, выполнен иммуногистохимический анализ миокарда. Было показано, что у крыс на фоне изопротеренола развивались КТ-подобные ЭхоКГ изменения, которые сопровождались избыточным миокардиальным накоплением пероксинитрита. Кроме этого, в миокарде крыс обнаружива-

лись воспалительные макрофагальные инфильтраты, клетки которых экспрессировали CD68+ [31]. Таким образом, в экспериментальной модели была подтверждена роль нитросативного стресса в патогенезе КТ, заключающаяся в развитии метаболических нарушений и энергетического дефицита в миокарде, а также модуляции воспалительных изменений.

Наконец, КХ непосредственно влияют на метаболические пути, стимулируя аэробный гликолиз, гликогенолиз, кетогенез, повышают использование экзогенных энергетических субстратов, особенно СЖК, запуская вышеописанный каскад внутриклеточных процессов [27, 32].

Таким образом, патологические эффекты избытка КХ при КТ многообразны и заключаются не только в их воздействии на β -рецепторный аппарат кардиомиоцитов, но и в развитии оксидативного и нитросативного стресса, воспалительных изменений и нарушения внутриклеточных метаболических процессов, приводящих к дефициту энергии в кардиомиоците и в результате — снижению сократимости миокарда (рис. 6).

Эпикардальный и микрососудистый спазм при КТ

Эпикардальный спазм, возникающий вследствие гиперактивности СНС, и последующая реперфузия миокарда были предложены в качестве возможного механизма, лежащего в основе КТ на заре изучения патогенеза данного заболевания [1]. Несколько авторов описали и спонтанный, и спровоцированный ацетилхолином вазоспазм у пациентов с КТ [1, 6, 33]. Однако аномалии движения стенок ЛЖ при КТ обычно не соответствуют бассейну кровоснабжения одной коронарной артерии, и поэтому маловероятно, что спазм одной артерии является причиной КТ [1]. Можно предположить содружественный спазм нескольких коронарных артерий, но тогда непонятно, почему в одном бассейне возникает акинезия, а в другом — гиперкинезия, кроме того, вряд ли такие распространенные нарушения перфузии миокарда были бы обратимыми. Более того, не все исследователи в дальнейшем подтвердили наличие спазма коронарных артерий при КТ [1, 7]. Поэтому данная причина заболевания в настоящее время, как правило, рассматривается в историческом аспекте.

А вот генерализованный спазм микрососудов, артериол и преартериол, рядом исследователей рассматривается как ключевой механизм развития КТ [6, 7]. В ответ на стресс у пациентов с КТ возникает чрезмерная симпатическая активность, локальный выброс КХ в миокарде, стимуляция α 1,2-АР, повышается концентрация эндотелина-1 в плазме, что приводит к острой микрососудистой вазоконстрикции, ишемии, последующей реперфузии и "оглушению миокарда" [1, 6, 34].

Как известно, основным механизмом постишемической сократительной дисфункции является образование цитотоксичных свободных радикалов, которые выделяются при повторном поступлении кислорода в ранее ишемизированный миокард в момент реперфузии, перегрузка кардиомиоцитов кальцием, повреждение митохондрий и нарушение образования энергии в кардиомиоцитах [25, 35].

Микроваскулярная дисфункция в остром периоде КТ была выявлена при помощи неинвазивных и инвазивных диагностических методик. По данным литературы, в острой фазе КТ у пациентов наблюдалось снижение резерва коронарного кровотока, измеренного с помощью трансоракальной доплерографии или позитронно-эмиссионной томографии-сканирования [7], при этом внутривенное введение аденозина временно улучшало перфузию миокарда, а на фоне выполнения холодовой пробы, либо при интракоронарном введении ацетилхолина перфузия ЛЖ ухудшалась [7, 33]. Также нередко сообщается о феномене "замедленного кровотока" по данным коронарографии у больных с КТ, что характерно для микроваскулярной дисфункции, при этом наблюдается спонтанное восстановление кровотока при повторном исследовании через 1 мес. [36]. Подтверждают роль микроциркуляторных нарушений данные биопсии миокарда у пациентов с КТ, которые продемонстрировали индуцированный КХ апоптоз эндотелиальных клеток микрососудов [7].

Гипотеза об участии микрососудистых нарушений при КТ согласуется с данными о том, что патология КТ имеет общие черты с микрососудистой стенокардией, в основе которой, как известно, также лежит микроваскулярная дисфункция и нарушения перфузии миокарда. Как и КТ, микроваскулярная стенокардия часто встречается у женщин в постменопаузе, нередко болевой синдром возникает на фоне отрицательных эмоций; пациентки при той и другой патологии характеризуются тревожными личностными особенностями, у них часто отсутствуют обструктивные изменения коронарных артерий. В литературе высказывается точка зрения, что КТ может являться острой формой микрососудистой стенокардии [7, 36].

В нашей клинической практике был случай развития КТ у пациентки 73 лет с подтвержденной при помощи позитронно-эмиссионной томографии микрососудистой стенокардией в анамнезе [37].

КТ и воспаление

Процесс хронического субклинического воспаления при КТ вызывает растущий интерес в последние годы, т.к. уже имеющийся объем фактических данных свидетельствует об особой значимости системной воспалительной реакции (СВР) у пациентов с КТ как в краткосрочной, так и в долгосрочной пер-

спективе [38]. СВР была обнаружена у значительной части пациентов с КТ и заключалась в повышении уровня лейкоцитов, С-реактивного белка, провоспалительных цитокинов [7, 39, 40]. При этом выраженность СВР ассоциировалась с более значительным повреждением миокарда и неблагоприятным исходом в острой фазе [39]. Длительное наблюдение за пациентами на протяжении 2 лет показало, что СВР оставалась независимым фактором смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [39].

В недавнем многоцентровом исследовании выполнили проспективную оценку значения СВР у больных КТ, используя МРТ сердца с инфузией суперпарамагнитных частиц оксида железа (USPIO) в острой фазе заболевания и через 5 мес. [40]. Была выявлена опосредованная макрофагами клеточная воспалительная реакция в миокарде на фоне его отека. Кроме того, наблюдались повышенные уровни провоспалительных цитокинов-хемокин СХС лиганд 1 (СХС chemokine ligand 1) (является хемоаттрактантом для нейтрофилов, Т-лимфоцитов и моноцитов), IL-6 и IL-8 [40]. Через 5 мес. усиления захвата USPIO больше не находили, повышенные уровни IL-6 сохранялись, что указывало на присутствие хронического воспалительного процесса [40].

Для определения воспалительных изменений при КТ использовали хорошо зарекомендовавшую себя экспериментальную модель индуцированной стрессом КТ (инъекции изопреналина) у самок крыс Sprague Dawley, показав раннюю инфильтрацию миокарда нейтрофилами с последующим присоединением субпопуляции провоспалительных макрофагов [41]. Важно отметить, что и в этой работе было обнаружено повышение только провоспалительных макрофагов — M1 [41].

Эстрогены и КТ

Еще один ключ к пониманию патогенеза КТ — разительное гендерное преобладание: 90% пациентов — женщины, из них 80% — в постменопаузе. Эти факты не оставляют сомнений в том, что снижение эстрогенов может predisposing к развитию КТ [1, 6, 7]. Действительно, женщины старше 55 лет имеют почти пятикратный риск развития КТ по сравнению с женщинами моложе 55 лет [1]. Эстрогены защищают кардиомиоциты от индуцированной изадринотом продукцией КХ [29]. Известно, что снижение уровня эстрогенов ослабляет вагусные влияния в вегетативном центре гипоталамуса, что увеличивает реактивность СНС при ее активации [30]. Эстрогены воздействуют на тонус сосудов, уменьшая вазоконстрикцию, в т.ч. на уровне артериол миокарда за счет образования эндотелиальной NO-синтазы [1, 6, 12]. Доказано, что эстрогены снижают болевую чувствительность, влияя на ноцицептивные центры ГМ [42]. Наконец, в менопаузе у женщин повышается плотность β 1-АР и меняется соотношение β 1- и β 2-АР

в миокарде, а также повышается чувствительность α 1-АР к КХ [43, 44].

В экспериментах на животных было показано, что заместительная гормональная терапия защищает от КТ [45]. Вместе с тем более поздние небольшие ретроспективные исследования не показали, что заместительная гормональная терапия предупреждает развитие КТ у женщин в постменопаузе [45]. Отсутствуют также данные, указывающие на корреляции между уровнем эстрогенов и развитием КТ [46]. В то же время вряд ли следует ожидать таких прямых корреляций, т.к. в период менопаузы количество и качественный состав эстрогенов закономерно изменяется у всех женщин, скорее, речь должна идти о недостаточности компенсаторных механизмов в ответ на стресс у женщин в период менопаузы и, возможно, о генетической предрасположенности к заболеванию.

Генетическая предрасположенность

Мысль о генетической предрасположенности к КТ также не оставляет исследователей в покое, т.к. несмотря на частоту развития данного заболевания у женщин в менопаузе, встречаемость КТ в этой популяции женщин в целом все-таки относительно невелика. Сообщалось, что КТ возникает у близких родственников, однако модель менделевского наследования у нескольких поколений для КТ не была описана [1, 6]. Вероятно, генетическая предрасположенность имеет полигенную природу и реализуется путем разных механизмов. Так, описана связь между фенотипом КТ и полиморфизмом гена β 1-АР [1]. Были получены результаты, касающиеся функционального полиморфизма генов α 1-, β 1-, β 2-АР и эстрогеновых рецепторов [1, 7]. Так, известно, что полиморфизм *GRK5 41L* усиливает десенситизацию β -АР, и на трансгенных мышах было продемонстрировано, что вариант *GRK5 41L* вызывает отрицательный инотропный эффект в условиях КХ стимуляции [1, 6].

Таким образом, вопросы генетической предрасположенности при данной патологии требуют дальнейшего изучения.

Другие факторы, ассоциированные с КТ

Нарушение функции щитовидной железы нередко наблюдается у пациентов с КТ. В нескольких работах описаны случаи заболевания, развившегося на фоне тиреотоксикоза [47, 48]. Было выявлено, что при КТ у 37,5% пациентов встречается повышенный уровень тиреоидных гормонов [49]. Высказывается мнение о сложном влиянии центральных и периферических КХ на гомеостаз щитовидной железы и ее стресс-зависимую эндокринную реакцию [49]. В нашей выборке больных с КТ нарушения тиреоидного статуса выявлялись в 13,3% случаев.

Интересны данные литературы, касающиеся сахарного диабета (СД) при КТ. В ряде крупных исследований было показано, что распространенность

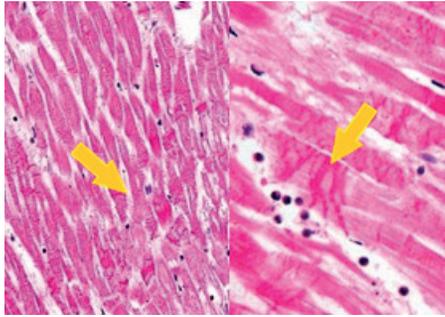


Рис. 7. "Contraction band necrosis" в миокарде при КТ (указан стрелками).

СД у пациентов с КТ ниже, чем в общей популяции. Так, по результатам американского национального исследования здоровья и питания (NHANES) было выявлено, что у 33894 пациентов с КТ (88,9% женщин) встречаемость СД была достоверно ниже по сравнению с общей популяцией (16,8% и 27%, соответственно) [12, 50]. Этот феномен объяснялся наличием у больных СД автономной нейропатии, которая ослабляет взаимосвязи мозга и сердца, таким образом, охраняя миокард от последствий катехоламинового шторма.

Вместе с тем по некоторым данным у больных с КТ, имеющих СД, было больше внутрибольничных осложнений [51] и повышена долгосрочная смертность (медиана наблюдения = 27,5 мес.) [52]. Но по результатам другого исследования с участием 12255 пациентов с КТ, внутрибольничная смертность не отличалась между пациентами с СД и без него, но при этом у пациентов с СД частота повторных госпитализаций в течение 90 дней была выше [53]. Таким образом, вопросы влияния СД на риск возникновения и течение заболевания требуют уточнения.

Гистологические изменения в миокарде при КТ

Морфологические исследования миокарда у больных с КТ немногочисленны. При изучении аутопсийного материала обнаруживался выраженный интерстициальный отек миокарда с мукоидным компонентом и нерезко выраженной лимфомакрофагальной инфильтрацией стромы очагового или диффузного характера, редко — небольшие субэндокардиальные кровоизлияния [41, 54]. Признаки очагового некроза миокарда, как правило, отсутствуют [55], но наблюдается усиление фиброзных процессов в миокарде [12].

В кардиомиоцитах умерших отмечены также контрактуры кардиомиоцитов с участками некроза и воспалительной инфильтрации в виде поясков ("contraction band necrosis") (рис. 7), что характерно для прямого токсического воздействия норадреналина на сердечную мышцу [1].

Как уже указывалось ранее, атеросклеротические изменения коронарных артерий (но без тромбоза) не

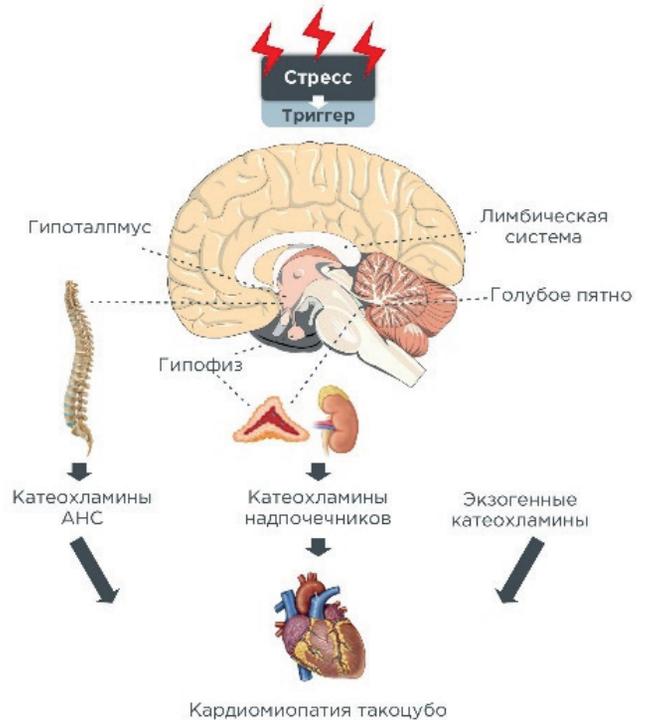


Рис. 8. Патогенез КТ (адаптировано из [12]).

Сокращение: АНС — автономная нервная система.

исключают развития КТ. В литературе приводится описание клинического наблюдения, когда КТ у пациента развилась на фоне острого ИМ, при этом авторами ИМ был расценен как стрессовый фактор для возникновения КТ [56]. В нашей практике имеется наблюдение, при котором на фоне инфекции COVID-19 у пациентки развилась типичная КТ (апикальный вариант), а на 7 день заболевания при нарастании признаков интоксикации и воспалительных изменений — нижний ИМ 2 типа; через сутки больная умерла [10].

Заключение

Схематично патогенез КТ представлен на рисунке 8. Эмоциональный или физический стресс, активируя СНС на разных уровнях (корковые и подкорковые центры мозга, автономная нервная система, ГН система), приводят к чрезмерному выбросу КХ, которые, воздействуя на сердце, вызывают нарушение сократимости миокарда, опосредованное реакцией рецепторного аппарата кардиомиоцитов, а также — сосудистыми, воспалительными и метаболическими нарушениями. Тот факт, что сократимость миокарда при данной патологии довольно быстро восстанавливается, подтверждает гипотезу о ведущем значении метаболических и воспалительных нарушений, а не ишемии миокарда. Если последняя и имеет место, то, вероятно, возникает вследствие микрососудистых нарушений, кратковременна и сопровождается быстрой реперфузией. Заболевание развивается, по-

видимому, у предрасположенных людей, имеющих несовершенную реакцию на психологический и гуморальный стрессы.

Однако следует подчеркнуть, что все указанные механизмы требуют дальнейшего исследования и подтверждения. Представляется, что полученные данные о процессах нарушения и восстановления сократительной функции миокарда при КТ помогут открыть пути к лечению не только больных с данной

патологией, но также пациентов при других формах острой сердечной недостаточности.

Во второй части обзора будут обсуждаться вопросы, касающиеся клинической картины, алгоритма диагностики и подходов к лечению КТ.

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

Литература/References

- Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur. Heart J.* 2018;39:2032-46. doi:10.1093/eurheartj/ehy076.
- Meyerson FZ. Pathogenesis and prevention of stress and ischemic heart damage. *M.: Medicine*, 1984. p. 269. (In Russ.) Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М.: Медицина, 1984. p.269.
- Amin HZ, Amin LZ, Pradipta A. Takotsubo Cardiomyopathy: A Brief Review. *J Med Life.* 2020;13(1):3-7. doi:10.25122/jml-2018-0067.
- Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 2015;373:929-38. doi:10.1056/NEJMoa1406761.
- Jabri A, Kalra A, Kumar A, et al. Incidence of Stress Cardiomyopathy During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *JAMA Netw Open.* 2020;3(7):e2014780. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.14780.
- Napp LC, Bauersachs J. Takotsubo syndrome: between evidence, myths, and misunderstandings. *Herz.* 2020;45(3):252-66. doi:10.1007/s00059-020-04906-2.
- Rawish E, Stiermaier T, Santoro F, et al. Current Knowledge and Future Challenges in Takotsubo Syndrome: Part 1-Pathophysiology and Diagnosis. *J Clin Med.* 2021;10(3):479. doi:10.3390/jcm10030479.
- Citro R, Radano I, Parodi G, et al. Long-term outcome in patients with Takotsubo syndrome presenting with severely reduced left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(6):781-9. doi:10.1002/ejhf.1373.
- Boldueva SA, Tretyakova NS, Shvetc NS, Feoktistova VS. Secondary form of Takotsubo syndrome, developed on pulmonary embolism. *Kardiologiya.* 2018;(3S):64-8. (In Russ.) Болдуева С.А., Третьякова Н.С., Швец Н.С., Феоктистова В.С. Развитие синдрома такоубо в период госпитализации по поводу тромбоза легочной артерии: клиническое наблюдение. *Кардиология.* 2018;58(3S):64-8. doi:10.18087/cardio.2452.
- Maznev DS, Boldueva SA, Zadvoriev SF, et al. Takotsubo syndrome combined with myocardial infarction type 2 in an elderly patient with coronavirus infection. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2021;24(11):80-6. (In Russ.) Мазнев Д.С., Болдуева С.А., Задворьев С.Ф. и др. Синдром такоубо в сочетании с инфарктом миокарда 2-го типа у пациентки пожилого возраста с коронавирусной инфекцией. *Профилактическая медицина.* 2021;24(11):80-6. doi:10.17116/profmed20212411180.
- Suzuki H, Matsumoto Y, Kaneta T, et al. Evidence for brain activation in patients with takotsubo cardiomyopathy. *Circ J.* 2014;78(1):256-8. doi:10.1253/circj.13-1276.
- Wang X, Pei J, Hu X. The Brain-Heart Connection in Takotsubo Syndrome: The Central Nervous System, Sympathetic Nervous System, and Catecholamine Overload. *Cardiol Res Pract.* 2020;4150291. doi:10.1155/2020/4150291.
- Hiestand T, Hänggi J, Klein C, et al. Takotsubo Syndrome Associated With Structural Brain Alterations of the Limbic System. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(7):809-11. doi:10.1016/j.jacc.2017.12.022.
- Klein C, Hiestand T, Ghadri JR, et al. Takotsubo Syndrome - Predictable from brain imaging data. *Sci Rep.* 2017;7(1):5434. doi:10.1038/s41598-017-05592-7.
- Templin C, Hänggi J, Klein C, et al. Altered limbic and autonomic processing supports brain-heart axis in Takotsubo syndrome. *Eur Heart J.* 2019;40(15):1183-7. doi:10.1093/eurheartj/ehz068.
- Summers MR, Lennon RJ, Prasad A. Pre-morbid psychiatric and cardiovascular diseases in apical ballooning syndrome (takotsubo/stress-induced cardiomyopathy): potential predisposing factors? *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(7):700-1. doi:10.1016/j.jacc.2009.10.031.
- Barton DA, Dawood T, Lambert EA, et al. Sympathetic activity in major depressive disorder: identifying those at increased cardiac risk? *J Hypertens.* 2007;25:2117-24. doi:10.1097/HJH.0b013e32829baae7.
- Sciagrà R, Parodi G, Del Pace S, et al. Abnormal response to mental stress in patients with Takotsubo cardiomyopathy detected by gated single photon emission computed tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(4):765-72. doi:10.1007/s00259-009-1362-z.
- Akashi YJ, Nakazawa K, Sakakibara M, et al. The clinical features of takotsubo cardiomyopathy. *QJM.* 2003;96(8):563-73. doi:10.1093/qjmed/hcg096.
- Okura H. Update of takotsubo syndrome in the era of COVID-19. *J Cardiol.* 2021;77(4):361-9. doi:10.1016/j.jicc.2020.10.004.
- Paur H, Wright PT, Sikkil MB, et al. High Levels of Circulating Epinephrine Trigger Apical Cardiodepression in a β 2-Adrenergic Receptor/Gi-Dependent Manner. *Circulation.* 2012;126:697-706. doi:10.1161/circulationaha.112.11591.
- Gurevich VV, Gurevich EV. GPCR Signaling Regulation: The Role of GRKs and Arrestins. *Front Pharmacol.* 2019;10:125. doi:10.3389/fphar.2019.00125.
- Nakano T, Onoue K, Nakada Y, et al. Alteration of β -Adrenoceptor Signaling in Left Ventricle of Acute Phase Takotsubo Syndrome: a Human Study. *Sci Rep.* 2018;8(1):12731. doi:10.1038/s41598-018-31034-z.
- Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, Peter Libby, et al., 8th ed. (In Russ.) *Болезни сердца по Браунвальду: руководство по сердечно-сосудистой медицине*, Под ред. П. Либби и др.; пер. с англ., под общ. ред. П.Г. Оганова. В 4т. Том3: главы 38-60. М.: Логосфера, 2013. 728с.: Перевод изд. ISBN: 978-5-98657-029-7.
- Bolli R, Marbán E. Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning. *Physiol Rev.* 1999;79(2):609-34. doi:10.1152/physrev.1999.79.2.609.
- Kumar A, Pappachan JM, Fernandez CJ. Catecholamine-induced cardiomyopathy: an endocrinologist's perspective. *Rev Cardiovasc Med.* 2021;22(4):1215-28. doi:10.31083/j.rcm2204130.
- Manousek J, Kala P, Lokaj P, et al. Oxidative Stress in Takotsubo Syndrome-Is It Essential for an Acute Attack? Indirect Evidence Support Multisite Impact Including the Calcium Overload-Energy Failure Hypothesis. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:732708. doi:10.3389/fcvm.2021.732708.
- Malyshev IY, Manukhina EB. Stress, adaptation, and nitric oxide. *Biochemistry (Mosc).* 1998;63(7):840-53.
- El-Battrawy I, Zhao Z, Lan H, et al. Estradiol protection against toxic effects of catecholamine on electrical properties in human-induced pluripotent stem cell derived cardiomyocytes. *Int J Cardiol.* 2018;254:195-202. doi:10.1016/j.ijcard.2017.11.007.
- Brenner R, Weilenmann D, Maeder MT, et al. Clinical characteristics, sex hormones, and long-term follow-up in Swiss postmenopausal women presenting with Takotsubo cardiomyopathy. *Clin Cardiol.* 2012;35(6):340-7. doi:10.1002/clc.21986.
- Surikow SY, Nguyen TH, Stafford I, et al. Nitrosative Stress as a Modulator of Inflammatory Change in a Model of Takotsubo Syndrome. *JACC Basic Transl Sci.* 2018;3(2):213-26. doi:10.1016/j.jacbs.2017.10.002.
- Hartmann C, Radermacher P, Wepler M, Nußbaum B. Non-Hemodynamic Effects of Catecholamines. *Shock.* 2017;48(4):390-400. doi:10.1097/SHK.0000000000000879.
- Patel SM, Lerman A, Lennon RJ, Prasad A. Impaired coronary microvascular reactivity in women with apical ballooning syndrome (Takotsubo/stress cardiomyopathy). *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2013;2(2):147-52. doi:10.1177/2048872613475891.
- Del Buono MG, Montone RA, Camilli M, et al. Coronary Microvascular Dysfunction Across the Spectrum of Cardiovascular Diseases: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(13):1352-71. doi:10.1016/j.jacc.2021.07.042.
- Litvitsky PF, Sandrikov VA, Demurov EA. Adaptive and pathogenic effects of reperfusion and reoxygenation of the myocardium. *M.: Medicine*, 1994. p. 318. (In Russ.) Литвицкий П.Ф., Сандриков В.А., Демуров Е.А. Адаптивные и патогенные эффекты реперфузии и реоксигенации миокарда. М.: Медицина, 1994. p. 318. ISBN: 5-225-02888-8.
- Vitale C, Rosano GM, Kaski JC. Role of Coronary Microvascular Dysfunction in Takotsubo Cardiomyopathy. *Circ J.* 2016;80(2):299-305. doi:10.1253/circj.CJ-15-1364.
- Boldueva SA, Ryzhikova MV, Shvets NS, et al. Takotsubo Syndrome as Acute Form of Microvascular Angina. Clinical Case. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(4):489-94. (In Russ.) Болдуева С.А., Рыжикова М.В., Швец Н.С. и др. Синдром такоубо как острая форма микроваскулярной стенокардии. Описание клинического случая. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(4):489-94. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-4-489-494.
- Yalta K, Yetkin E, Yalta T. Systemic inflammation in patients with Takotsubo syndrome: a review of mechanistic and clinical implications. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2021;91(2):10.4081/monaldi.2021.1718. doi:10.4081/monaldi.2021.1718.
- Lachmet-Thébaud L, Marchandot B, Matsushita K, et al. Systemic Inflammatory Response Syndrome Is a Major Determinant of Cardiovascular Outcome in Takotsubo Syndrome. *Circ J.* 2020;84(4):592-600. doi:10.1253/circj.CJ-19-1088.

40. Scally C, Abbas H, Ahearn T, et al. Myocardial and Systemic Inflammation in Acute Stress-Induced (Takotsubo) Cardiomyopathy. *Circulation*. 2019;139:1581-92. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037975.
41. Wilson HM, Cheyne L, Brown PAJ, et al. Characterization of the Myocardial Inflammatory Response in Acute Stress-Induced (Takotsubo) Cardiomyopathy. *JACC Basic Transl. Sci*. 2018;3:766-78. doi:10.1016/j.jacbts.2018.08.006.
42. Chen Q, Zhang W, Sadana N, Chen X. Estrogen receptors in pain modulation: cellular signaling. *Biol Sex Differ*. 2021;12(1):22. doi:10.1186/s13293-021-00364-5.
43. Omerovic E, Citro R, Bossone E, et al. Pathophysiology of Takotsubo syndrome — a joint scientific statement from the Heart Failure Association Takotsubo Syndrome Study Group and Myocardial Function Working Group of the European Society of Cardiology — Part 2: vascular pathophysiology, gender and sex hormones, genetics, chronic cardiovascular problems and clinical implications. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(2):274-286. doi:10.1002/ejhf.2368.
44. Machuki JO, Zhang HY, Harding SE, Sun H. Molecular pathways of oestrogen receptors and β -adrenergic receptors in cardiac cells: Recognition of their similarities, interactions and therapeutic value. *Acta Physiol (Oxf)*. 2018;222(2):e12978. doi:10.1111/apha.12978.
45. Boyd B, Solh T. Takotsubo cardiomyopathy: Review of broken heart syndrome. *JAAPA*. 2020;33(3):24-9. doi:10.1097/01.JAA.0000654368.35241.fc.
46. Möller C, Stiermaier T, Brabant G, et al. Comprehensive assessment of sex hormones in Takotsubo syndrome. *Int J Cardiol*. 2018;250:11-5. doi:10.1016/j.ijcard.2017.10.047.
47. Rueda D, Aguirre R, Contardo D, et al. Takotsubo Myocardiopathy and Hyperthyroidism: A Case Report and Literature Review. *Am J Case Rep*. 2017;18:865-70. doi:10.12659/ajcr.905121.
48. Balsa AM, Ferreira AR, Alves M, Guimarães J. Takotsubo Cardiomyopathy Associated with Levothyroxine Over-replacement. *Eur Endocrinol*. 2017;13(1):30-2. doi:10.17925/EE.201713.0130.
49. Aweimer A, El-Batrawy I, Akin I, et al. Abnormal thyroid function is common in takotsubo syndrome and depends on two distinct mechanisms: results of a multicentre observational study. *J Intern Med*. 2021;289(5):675-87. doi:10.1111/joim.13189.
50. Madias JE. Low prevalence of diabetes mellitus in patients with takotsubo syndrome: a plausible "protective" effect with pathophysiologic connotations. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2016;5(2):164-70. doi:10.1177/2048872615570761.
51. Kato K, Sakai Y, Ishibashi I, et al. Predictors of in-hospital cardiac complications in patients with Takotsubo syndrome. *Heart Vessels*. 2018;33(10):1214-9. doi:10.1007/s00380-018-1172-y.
52. Núñez-Gil IJ, Vedia O, Almendro-Delia M, et al. Takotsubo syndrome and cancer, clinical and prognostic implications, insights of RETAKO. Implicaciones clínicas y pronósticas en síndrome de Takotsubo y cáncer: percepciones del registro RETAKO. *Med Clin (Barc)*. 2020;155(12):521-8. doi:10.1016/j.medcli.2020.01.033.
53. Yerasi C, Tripathi B, Banga S, et al. Predictors of 90-Day Readmission and in-Hospital Mortality in Takotsubo Cardiomyopathy: An Analysis of 28,079 Index Admissions. *Cardiovasc Revasc Med*. 2019;20(11):973-9. doi:10.1016/j.carrev.2019.08.004.
54. Mitchell A, Marquis F. Can Takotsubo cardiomyopathy be diagnosed by autopsy? Report of a presumed case presenting as cardiac rupture. *BMC Clin Pathol*. 2017;17:4. doi:10.1186/s12907-017-0045-0.
55. Aoki Y, Kodera S, Watanabe T, et al. Autopsy findings in takotsubo cardiomyopathy with special reference to the autonomic nervous system. *Int J Cardiol*. 2016;203:236-7. doi:10.1016/j.ijcard.2015.10.121.
56. Konishi T, Funayama N, Yamamoto T, et al. Acute anterior myocardial infarction complicated by takotsubo syndrome: the value of multimodality imaging. *Kardiol Pol*. 2020;78(10):1055-6. doi:10.33963/KP.15492.



Кардиомиопатия такоцубо. Обзор данных литературы: клиническая картина, алгоритм диагностики, лечение, прогноз. Часть II

Болдуева С. А., Евдокимов Д. С.

В обзоре представлены современные данные по проблеме кардиомиопатии такоцубо: информация о клинических проявлениях заболевания, алгоритме обследования и подходах к лечению, а также возможных осложнениях и прогнозе.

Ключевые слова: кардиомиопатия такоцубо, алгоритм диагностики, осложнения заболевания, лечение, прогноз.

Отношения и деятельность: нет.

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

Болдуева С. А.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-1898-084X, Евдокимов Д. С. — аспирант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-3107-1691.

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

АСК — ацетилсалициловая кислота, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ББ — бета-адреноблокаторы, ВТ — выходной тракт, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМnST — инфаркт миокарда с подъемом

сегмента ST, ИМБОКА — инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий, КАГ — коронароангиография, КТ — кардиомиопатия такоцубо, КШ — кардиогенный шок, КТА — компьютерная томографическая ангиография, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОКС — острый коронарный синдром, ФВ — фракция выброса, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, BNP — натрийуретический пептид В-типа, IL — интерлейкин.

Рукопись получена 10.04.2022

Рецензия получена 08.06.2022

Принята к публикации 30.06.2022



Для цитирования: Болдуева С. А., Евдокимов Д. С. Кардиомиопатия такоцубо. Обзор данных литературы: клиническая картина, алгоритм диагностики, лечение, прогноз. Часть II. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(S3):4994. doi:10.15829/1560-4071-2022-4994. EDN BVVIKY

Данные о предыдущей публикации: Болдуева С. А., Евдокимов Д. С. Кардиомиопатия такоцубо. Обзор данных литературы: понятие, эпидемиология, патогенез. Часть I. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(S3):4993. doi:10.15829/1560-4071-2022-4993. EDN BQQYSD

Takotsubo cardiomyopathy. Literature review: clinical performance, diagnostic algorithm, treatment, prognosis. Part II

Boldueva S. A., Evdokimov D. S.

Up-to-date data on the problem of takotsubo cardiomyopathy, including data on the clinical manifestations, diagnostic algorithm and treatment approaches, as well as the prognosis of possible complications is presented in review.

Keywords: takotsubo syndrome, algorithm of diagnosis, complications of the disease, treatment, prognosis.

Relationships and Activities: none.

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

Boldueva S. A.* ORCID: 0000-0002-1898-084X, Evdokimov D. S. ORCID: 0000-0002-3107-1691.

Кардиомиопатия такоцубо (КТ) представляет собой форму острой и, как правило, обратимой сердечной недостаточности, провоцируемой у большинства пациентов различными стрессовыми факторами, протекающей с транзиторной дисфункцией преимущественно левого желудочка (ЛЖ), клинически и электрокардиографически напоминающей острый коронарный синдром (ОКС).

Целью настоящего обзора является анализ современных исследований, касающихся клиническо-

*Corresponding author: svetlanaboldueva@mail.ru

Received: 10.04.2022 **Revision Received:** 08.06.2022 **Accepted:** 30.06.2022

For citation: Boldueva S. A., Evdokimov D. S. Takotsubo cardiomyopathy. Literature review: clinical performance, diagnostic algorithm, treatment, prognosis. Part II. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(S3):4994. doi:10.15829/1560-4071-2022-4994. EDN BVVIKY

Data about a previous publication: Boldueva S. A., Evdokimov D. S. Takotsubo cardiomyopathy. Literature review: concept, epidemiology, pathogenesis. Part I. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(S3):4993. doi:10.15829/1560-4071-2022-4993. EDN BQQYSD

го течения КТ и методов ее диагностики, а также о принципах лечения и профилактике заболевания, выполненных за последнее десятилетие.

Материал и методы

Мы провели систематический поиск в базе данных PubMed по следующим ключевым словам: "stress cardiomyopathy", "cardiomyopathy takotsubo", "broken heart syndrome", "apical ballooning syndrome", "takotsubo syndrome", "transient apical ballooning syndrome"

Ключевые моменты

- В обзоре рассмотрена и обобщена новая информация о клинических проявлениях, алгоритме диагностики и прогнозе при кардиомиопатии такоцубо, обсуждены вопросы эффективности лечения и профилактики заболевания.
- Результаты последних исследований усовершенствовали диагностику и алгоритм постановки диагноза кардиомиопатии такоцубо.
- Прогноз заболевания не всегда является доброкачественным.
- Тактика лечения и профилактики данного заболевания остаются предметом научных дискуссий.

Key messages

- The review considers and summarizes novel data on clinical manifestations, diagnostic algorithm and prognosis in takotsubo cardiomyopathy, discusses the effectiveness of treatment and prevention of the disease.
- The results of recent studies have improved the diagnosis and algorithm for diagnosing takotsubo cardiomyopathy.
- The disease prognosis is not always favorable.
- The strategy of treatment and prevention of this disease remain the subject of scholarly discussion.

за период с 1 января 2010г по 1 января 2022г. По результатам поиска было проанализировано 170 источников литературы: согласительные документы, мета-анализы, обзоры литературы, статьи, клинические случаи.

В первой части обзора по данной проблеме в основном обсуждались критерии диагностики и патогенетические механизмы КТ. Во второй части будет представлена информация о клинических проявлениях заболевания, алгоритме обследования и подходах к лечению.

Клиническая картина

Клинические проявления КТ напоминают картину ОКС или острой левожелудочковой недостаточности. По данным регистров самыми частыми симптомами заболевания являются: боль в грудной клетке (67,9-75,9%) и одышка (46,9-51,8%) [1-3]. Реже встречаются такие симптомы, как сердцебиение (11-12%), обморок (7,7-8,9%), тошнота/рвота (14-49,5%) [1, 4]. Некоторые авторы описывают дебют заболевания в виде остановки кровообращения на фоне жизнеугрожающих нарушений ритма [3]. У многих больных имеются симптомы тревоги, могут наблюдаться неврологические и психические нарушения [3, 5]. При вторичной КТ в клинической картине присутствуют симптомы основного заболевания, спровоцировавшего развитие КТ [5].

Методы диагностики при КТ*Электрокардиография (ЭКГ)*

ЭКГ в остром периоде заболевания изменена у большинства больных. Наиболее часто регистрируются инверсия зубца Т (у 41-91% пациентов), удлинение интервала QT (38-97%), подъем сегмента ST (встречается у 35-56%), депрессия сегмента ST (наблюдается у 8-19,1%) [4-6]; реже выявляется блокада

левой ножки пучка Гиса (0-5% больных) [5, 7, 8], патологический зубец Q (15-22%) [2, 6, 7].

Следует отметить, что у 14% больных с КТ не находят изменений ЭКГ, объяснения этому факту пока не найдено [9].

Подъем сегмента ST, причем амплитуда элевации обычно меньше, чем при инфаркте миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпST) [10], преимущественно выявляется в прекардиальных отведениях V₂-V₅ и отведениях от конечностей II и aVR, тогда как при переднем ИМпST подъем сегмента ST обнаруживается чаще в прекардиальных отведениях V₁-V₄ и отведениях от конечностей I и aVL; повышение сегмента ST только в отведениях II, III, aVF считается не характерным для КТ [11]. В последние годы было предложено несколько ЭКГ критериев, которые с высокой чувствительностью и специфичностью позволяют отличить КТ от переднего ИМпST [11]. Так, подъем сегмента ST в отведении aVR при отсутствии его подъема в отведении V₁ позволял дифференцировать КТ от ИМпST с чувствительностью 73%, специфичностью 84% [12]. Стойкая элевация сегмента ST через 72 часа после поступления обнаруживается у 19% пациентов и прогнозирует риск развития внутрибольничных осложнений [3, 5, 13].

Инверсия зубца Т в основном встречается в прекардиальных отведениях, нарастает в течение нескольких дней с последующим постепенным разрешением в сроки от нескольких дней до недель [8, 11]. Зубцы Т, как правило, более глубокие и распространенные по сравнению с пациентами с ИМ [5, 14]. У больных с поздним обращением эти признаки могут быть единственными обнаруживаемыми изменениями ЭКГ и, следовательно, важными для диагностики. Считается, что инверсия зубца Т связана с наличием отека миокарда и может сохраняться в течение нескольких месяцев даже после восстановления сократительной способности ЛЖ, оставляя "электрофизиологический след" перенесенной КТ [11, 15].

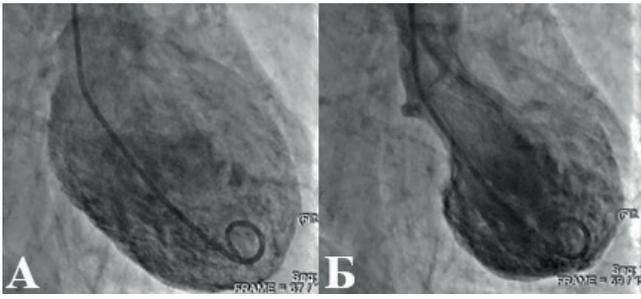


Рис. 1. Вентрикулография у пациента с типичной (апикальной) формой КТ. А — ЛЖ в диастоле; Б — ЛЖ в систоле. Собственные данные.

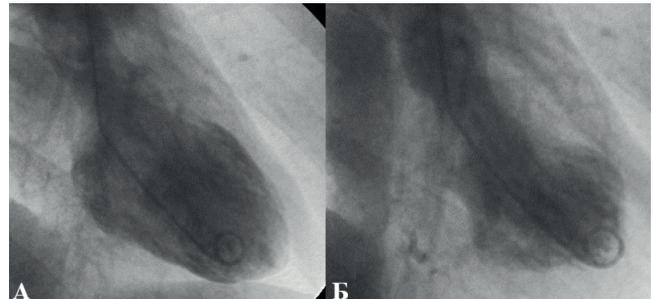


Рис. 2. Вентрикулография у пациента со среднежелудочковой формой КТ: А — ЛЖ в диастоле; Б — ЛЖ в систоле. Определяются два локальных участка гипокинезии передней и нижней стенок ЛЖ. Собственные данные.

Удлинение интервала QT — частый признак КТ [5, 11], менее характерный для больных ИМ, может сохраняться от нескольких дней до недель. Патологические зубцы Q при КТ встречаются реже, чем при переднем ИМпСТ (15% vs 69%) [11]. При КТ, как и при переднем ИМпСТ, зубцы Q могут возникать в острой фазе, но быстро регрессировать с восстановлением зубца R, что соответствует "электрическому оглушению" [7, 11].

Биомаркеры

По сравнению с ИМпСТ пациенты с КТ обычно имеют более низкие пиковые значения тропонинов Т/И и уровни креатинфосфокиназы-МВ из-за отсутствия некроза миокарда [1, 5]. Кроме того, для КТ характерно несоответствие между степенью повышения биомаркера и выраженностью дисфункции миокарда [5, 16]. Высокий уровень тропонина при поступлении является предиктором худшего исхода в стационаре [11]. Следует отметить, что при КТ, развивающемся на фоне новой коронавирусной инфекции (COVID-19), отмечены более высокие значения тропонина, чем у больных, не переносящих эту инфекцию [17, 18].

Вместе с тем КТ часто связана со значительным увеличением в плазме уровней натрийуретического пептида В-типа (BNP) и N-концевой фрагмент проBNP, достигая пика примерно через 24-48 ч после появления симптомов [11]. Предполагается, что высокие уровни этих гормонов могут быть вызваны главным образом интенсивным отеком миокарда, а не растяжением камер сердца [19].

Показано, что на основании возраста, пола, наличия психических расстройств в анамнезе, данных фракции выброса (ФВ) ЛЖ и соотношения уровней BNP/тропонин I при поступлении можно дифференцировать КТ и ИМпСТ с чувствительностью 92% и специфичностью 77% [5, 20].

Помимо приведенных биомаркеров, в последнее время предложено несколько новых показателей для дифференциальной диагностики КТ и ИМпСТ [5, 21]. Например, копептин (C-концевой провазопрессин), который сам по себе не помогает отличить КТ от ИМпСТ [5], однако соотношение копептин/N-

концевой фрагмент проBNP позволяет различать КТ и ИМпСТ [5, 22].

Как уже говорилось выше, у пациентов с КТ при поступлении повышены уровни интерлейкина (IL)-6 в плазме, но они ниже в сравнении с пациентами с ИМпСТ, тогда как уровни IL-7 повышены более существенно [5]. Уровни IL-6, IL-2, IL-4 и IL-10 были достоверно выше во время острой фазы КТ, чем при ИМпСТ [5, 23].

Коронарная ангиография и вентрикулография

Несмотря на то, что коронароангиография (КАГ) не подтверждает диагноз КТ, она имеет важное диагностическое значение для обнаружения тромбоза коронарных артерий и ОКС [5, 24]. Как ранее указывалось, в настоящее время ишемическая болезнь сердца (ИБС) и атеросклеротическое поражение коронарных артерий не исключают КТ, тем более что возраст пациентов с данным заболеванием является фактором риска ИБС. 23% из 1016 пациентов с КТ имели сопутствующую обструктивную ИБС, а 41% — необструктивную форму ИБС [5, 25]. Важно помнить, что зона нарушения сократимости миокарда при КТ в отличие от ИМ всегда выходит за рамки бассейна одной коронарной артерии [11].

Иногда для проведения дифференциального диагноза КТ и ИМ без обструкции коронарных артерий (ИМБОКА) требуются методы внутрисосудистой визуализации, такие как внутрисосудистое ультразвуковое исследование и оптическая когерентная томография, с помощью которых можно обнаружить такие причины ИМ, как разрыв или эрозия небольшой атеросклеротической бляшки, а также — спонтанную диссекцию коронарной артерии [5, 26, 27]. Надежным методом диагностики при КТ является вентрикулография, визуализирующая нарушение сократимости миокарда с типичной для КТ картиной (рис. 1, 2). Примерно 33% пациентов с характерным апикальным баллонированием имеют феномен "апикального соска" — небольшой участок с сохраненной сократимостью на верхушке ЛЖ, что позволяет отличить КТ от переднего ИМпСТ, при котором этот

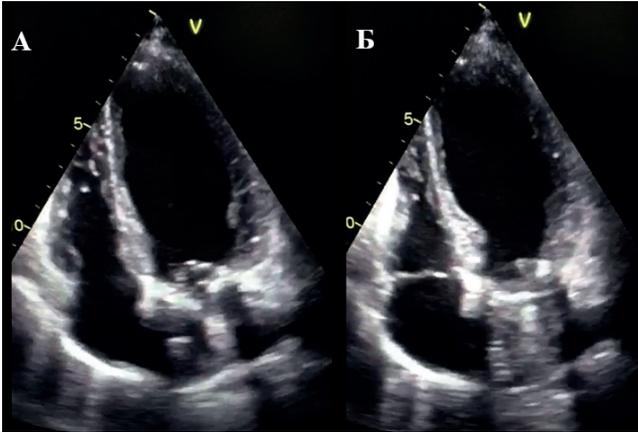


Рис. 3. ЭхоКГ у пациента с типичной (апикальной) формой КТ (четырёхкамерный вид): А — диастола ЛЖ; Б — систола ЛЖ. Собственные данные.

признак не определяется [5, 28]. Вентрикулография может выявить обструкцию выходного тракта (ВТ) ЛЖ, встречающуюся примерно у 20% пациентов с КТ. Поэтому при проведении вентрикулографии рекомендуется гемодинамическая оценка градиента давления в ВТ ЛЖ, а также оценка конечного диастолического давления в ЛЖ [11].

Компьютерная томографическая ангиография (КТА)

У пациентов, которым не может быть выполнена КАГ, неинвазивная КТА является подходящей альтернативой, особенно у стабильных пациентов с низкой вероятностью ОКС, при подозрении на рецидив КТ, а также в тех случаях, когда пациент поступил в подострую фазу заболевания. КТА предоставляет информацию как об анатомии коронарной артерии, так и о региональном сокращении ЛЖ [11].

Эхокардиография (ЭхоКГ)

ЭхоКГ — наиболее часто используемый метод диагностики при выявлении КТ [5, 11]. С помощью ЭхоКГ можно идентифицировать различные варианты нарушения сократимости ЛЖ при КТ, которые были указаны в 1 части обзора (рис. 3). Во время рецидива заболевания, как указывалось, паттерн нарушений сократимости ЛЖ может меняться [11].

Дополнительным способом для дифференциальной диагностики КТ и ИМ может быть оценка индекса сферичности ЛЖ. Это простой, быстрый и воспроизводимый показатель для оценки геометрических изменений, который потенциально может использоваться в качестве еще одного количественного параметра в дополнение к стандартным диагностическим критериям [29].

Обычно сократимость ЛЖ по данным рутинного ЭхоКГ полностью восстанавливается через 4–8 нед. [11], в то время как нарушения глобальной продольной и циркулярной деформации, выявленные при помощи speckle tracking ЭхоКГ, как сообщается, сохраняются в течение нескольких месяцев после

острой фазы КТ [5, 30, 31]. Таким образом, оценка ФВ ЛЖ как единственного маркера функционального улучшения сократимости не является оптимальной, т.к. имеется более чувствительный метод, способствующий более детальной оценке восстановления сократимости ЛЖ — speckle tracking ЭхоКГ [32]. Остаточные нарушения сократимости могут быть обусловлены изменением ориентации волокон на фоне ремоделирования миокарда при КТ, однако вопрос о ценности этого диагностического метода требует дальнейшего изучения на больших выборках пациентов.

Магнитно-резонансная томография сердца (МРТ)

Как уже упоминалось, бывает довольно трудно дифференцировать КТ с ИМБКА, а также с миокардитом, протекающим под маской ИМ. В таких случаях на помощь приходит МРТ с контрастированием гадолинием. По мнению европейских и американских экспертов, этот метод при КТ является "золотым стандартом" [11, 33–35]. Он позволяет выполнить качественную и количественную оценку сократимости ЛЖ и правого желудочка, их объемов, оценить наличие перикардального и плеврального выпота, тромбов и, что особенно важно, выявить признаки повреждения миокарда, характерные для ИМ, миокардита, КТ и других кардиомиопатий [5, 11].

Недавно были установлены конкретные МРТ-критерии для диагноза КТ во время острой фазы заболевания, которые включают комбинацию типичных нарушений сократимости стенки ЛЖ, отек и отсутствие ишемического и поствоспалительного некроза миокарда по результатам оценки позднего накопления гадолиния [5, 11]. У большинства пациентов с КТ присутствует отек миокарда в областях с аномальной систолической функцией, связанный в первую очередь с процессами воспаления, возможным — транзиторной ишемией миокарда [5, 11].

Новым инструментом для количественного анализа региональной деформации ЛЖ считается методика speckle tracking МРТ, позволяющая количественно оценить деформацию всех камер сердца [5, 36]. Имеется информация, что нарушение глобальной продольной деформации по данным МРТ может служить прогностическим фактором, определяющим исход при КТ [5, 37]. Более того, нарушение вращательной механики и периферическая диссинхрония были идентифицированы как характерные особенности МРТ при КТ [5, 37].

МРТ следует использовать в острой фазе КТ, когда затруднительно получить оптимальные ЭхоКГ изображения или когда подозревается другой диагноз, например миокардит или ИМ, требующий иной терапевтической стратегии [5, 24]. В последующем в течение 2 мес. также рекомендовано выполнять МРТ сердца для подтверждения диагноза КТ [5, 11, 24, 34, 38].

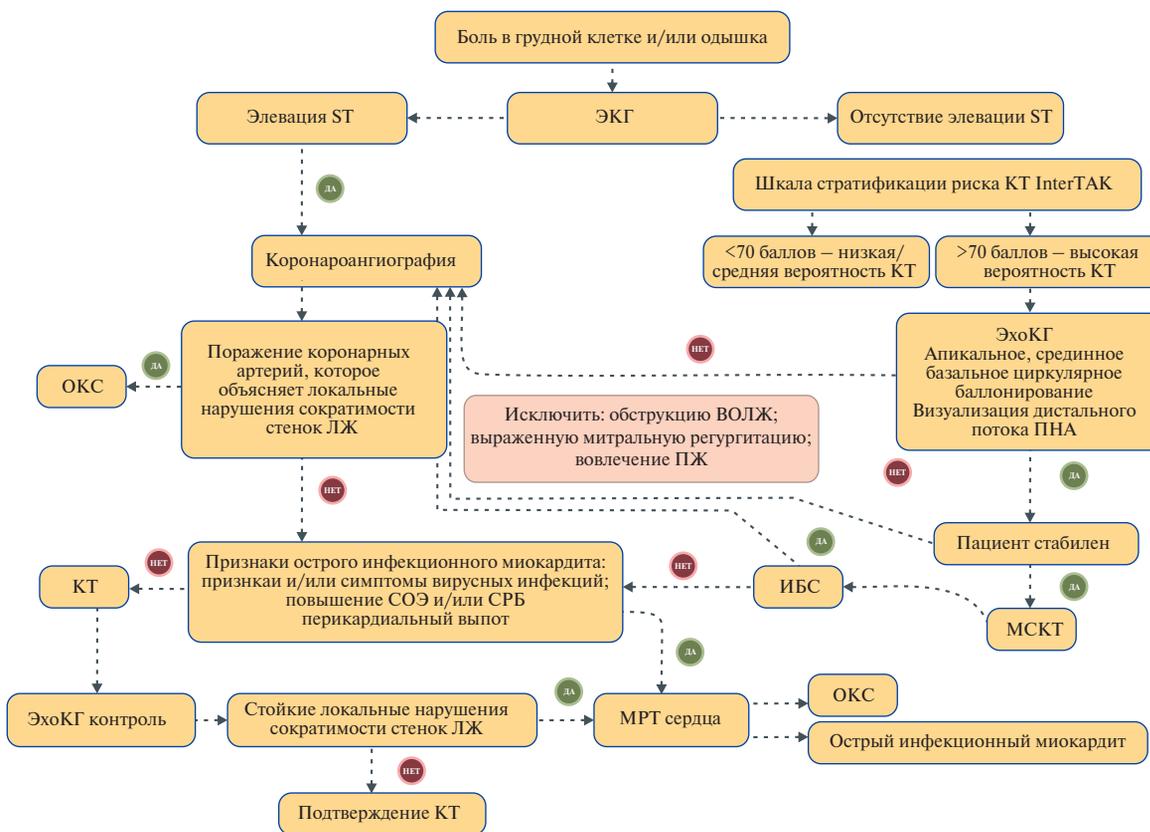


Рис. 4. Диагностический алгоритм для подтверждения/исключения КТ (адаптировано из [11]).

Сокращения: ВОЛЖ — выходной отдел левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КТ — кардиомиопатия такоубо, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОКС — острый коронарный синдром, ПЖ — правый желудочек, ПНА — передняя нисходящая артерия, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Другие методы исследования

Определенную диагностическую ценность, по данным литературы, при КТ имеют позитронная эмиссионная томография миокарда и перфузионная скintiграфия миокарда. Однако имеющиеся данные по результатам скintiграфии носят противоречивый характер. Исследования с помощью позитронной томографии сердца — немногочисленны [11].

Диагностический алгоритм при КТ

Дифференциальная диагностика КТ и ОКС часто затруднена из-за сходства клинической картины, изменений ЭКГ, реакции сердечных биомаркеров [5, 11]. Основными диагностическими инструментами в таком случае выступают ЭхоКГ, КАГ и вентрикулография, а также — МРТ [11]. В 2018г комитетом экспертов Европейского общества кардиологов был предложен диагностический алгоритм у пациентов с болями в грудной клетке для исключения КТ (рис. 4).

При этом, если у больного отсутствует элевация сегмента ST, предлагается использовать шкалу стратификации риска КТ InterTAK (табл. 1). Согласно полученным баллам, по данной шкале определяется степень вероятности КТ.

Таблица 1

Шкала стратификации риска КТ InterTAK

Женский пол	25 баллов
Эмоциональный стресс	24 балла
Физический стресс	13 баллов
Отсутствие депрессии ST на ЭКГ (кроме отведения AVR)	12 баллов
Психические нарушения	11 баллов
Неврологические нарушения	9 баллов
Удлинение QT	6 баллов

Примечание: адаптировано из [11].

Сокращение: ЭКГ — электрокардиография.

Пациенты с итоговым значением в 30 баллов имеют прогнозируемую вероятность развития КТ <1%, лица с 50 баллами — 18%, а пациенты, у которых >70 баллов — >90%.

Лечение

В настоящее время нет рандомизированных клинических исследований, касающихся лечения пациентов с КТ, поэтому все рекомендации по ведению больных с данной патологией имеют класс доказа-

Таблица 2

Шкала риска внутрибольничных осложнений GEIST у больных с КТ

Факторы риска внутрибольничных осложнений	Баллы		
Мужской пол	+20		
Неврологические нарушения в анамнезе	+20		
Поражение правого желудочка	+30		
ФВ ЛЖ	-10×ФВ ЛЖ*		
	Низкий	Средний	Высокий
Количество баллов по шкале GEIST	<20	20-40	>40
Частота внутрибольничных осложнений	13%	24%	59%

Примечания: * — значения от 0,15 до 0,7; адаптировано из [39].

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса.

ОСТРЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

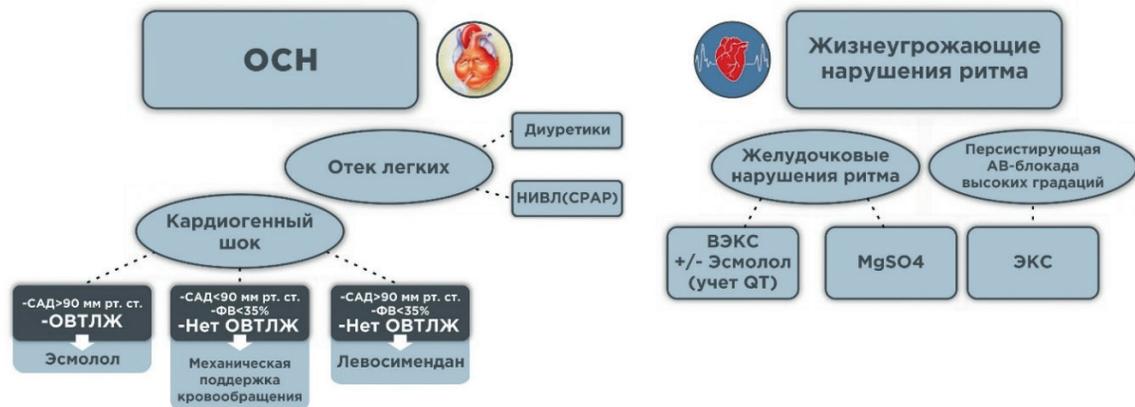


Рис. 5. Подходы к лечению острых осложнений при КТ (адаптировано из [40]).

Сокращения: АВ — атриоventрикулярный, ВЭКС — временная электрокардиостимуляция, НИВЛ — неинвазивная вентиляция легких, ОВТЛЖ — обструкция выходного тракта левого желудочка, ОКС — острый коронарный синдром, ОСН — острая сердечная недостаточность, САД — систолическое артериальное давление, ФВ — фракция выброса, ЭКС — электрокардиостимуляция.

тельности "С" и основаны на клиническом опыте врачей и мнении экспертов [11].

Тактика ведения больного зависит от конкретной клинической ситуации и стратификации риска развития осложнений. Так, согласно шкале GEIST, разработанной по результатам международного многоцентрового регистра (учитывается пол, ФВ ЛЖ, наличие в анамнезе неврологических нарушений, поражение правого желудочка), в зависимости от набранных баллов пациенты с КТ подразделяют на пациентов с низким, средним и высоким риском внутрибольничных осложнений (табл. 2) [39].

На догоспитальном этапе и начальном стационарном этапе, пока диагноз ОКС не исключен, пациенты, как правило, получают такую же терапию, как при ОКС, включая антиагреганты и антикоагулянты в рекомендованных дозировках, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) с целью восстановления функции ЛЖ, диуретики, нитраты и антиаритмические средства при наличии показа-

ний. При подозрении на КТ в случае необходимости инотропной поддержки следует предпочесть использование левосимендана и механическую поддержку кровообращения и дыхания [11, 40].

Окончательно не решен вопрос об эффективности бета-адреноблокаторов (ББ) при КТ. Несмотря на то, что ББ логично рассматривать как патогенетическую терапию при данном заболевании, фактически не было получено данных, подтверждающих их пользу как в острой фазе заболевания, так и в долгосрочной перспективе [40, 41]. Причины этого факта остаются непонятными.

Осложнения КТ в острый период и их лечение

Кардиогенный шок (КШ) при КТ по данным литературы развивается в 6-20% случаев [39, 40, 42]. Лечение КШ при КТ является сложной задачей, потому что обычные подходы, а именно — рутинное использование вазопрессоров и инотропных средств, могут быть потенциально опасными [11, 40]. У пациентов с КТ, получающих катехоламины внутривенно, по данным

литературы, нередко наблюдаются серьезные нарушения кровообращения и сердечной функции, более неблагоприятные исходы в стационаре и более высокие показатели долгосрочной смертности по сравнению с пациентами, не получающими такой фармакологической поддержки [40, 43]. В качестве альтернативы классическим инотропам предлагается использовать левосимендан — некатехоламинергический инотропный препарат, однако его следует использовать у пациентов с нарушенной систолической функцией при систолическом артериальном давлении ≥ 90 мм рт.ст. и при отсутствии обструкции ВТ ЛЖ, которая встречается при КТ. При обструкции ВТ ЛЖ и артериальном давлении >90 мм рт.ст. следует рассмотреть вопрос о назначении $\beta 1$ -селективных ББ с коротким периодом полувыведения (рис. 5) [40, 44].

Механическая поддержка кровообращения (экстракорпоральная мембранная оксигенация и внутриаортальная баллонная контрпульсация) также используется у пациентов с КТ и КШ.

Аритмии возникают в острой фазе КТ у 8,1-10% пациентов [40, 45, 46]. Фибрилляция предсердий возникает в 4,7% случаев, дисфункция синусового узла — в 1,3%, а атриовентрикулярная блокада — в 2,9%, что, скорее всего, связано с нейро-вегетативным дисбалансом, катехоламиновым стрессом [11]. Данные регистра GEIST показывают, что наиболее частыми нарушениями ритма являются желудочковые аритмии и полная атриовентрикулярная блокада [40, 47]. Неотложное лечение желудочковой тахикардии включает фармакологический подход с применением сульфата магния и/или $\beta 1$ -блокатора короткого действия, а также — электроимпульсную терапию. Следует отметить, что из-за высокой распространенности удлинённого интервала QT у пациентов с КТ во время острой фазы [6, 40], необходимость использования амиодарона или соталола оценивается в каждом конкретном случае индивидуально. При наличии желудочковой тахикардии *torsade de pointes*, связанной с удлинением интервала QT, также применяют сульфат магния, $\beta 1$ -блокатор короткого действия и электроимпульсную терапию. Стойкая атриовентрикулярная блокада высокой степени требует имплантации кардиостимулятора (рис. 5) [40, 48].

Среди больных с КТ часто встречается аритмогенная внезапная остановка кровообращения, поэтому Американская кардиологическая ассоциация включила КТ в число потенциальных показаний для носимых кардиовертер-дефибрилляторов [45]. Следует отметить, что остановка кровообращения чаще встречалась у пациентов с КТ при физическом, а не эмоциональном триггере, развивается, как правило, при поступлении, но может возникнуть в течение всей острой фазы [45].

Кардиоэмболические осложнения при КТ возникают у 0,8-4% пациентов и связаны с образованием тромба

в полости ЛЖ [11, 40, 49]. Период повышенного риска тромбообразования в ЛЖ составляет ~ 2 нед. после начала заболевания. Пациентам с признаками наличия тромбов в ЛЖ во время госпитализации, по мнению экспертов, следует назначать пероральные антикоагулянты на срок до 3-х мес. до полного разрешения тромбоза [40, 49, 50]. Вопрос о том, какие препараты являются эффективными в этих случаях не изучен. Назначаются как антагонисты витамина К, так и прямые пероральные антикоагулянты [49].

Ряд исследователей предлагают назначать антикоагулянты больным с КТ профилактически на срок до 3 мес. при следующих условиях: типичный (апикальный) вариант КТ, ФВ ЛЖ $\leq 30\%$, имеется другое сердечно-сосудистое заболевание в анамнезе, повышен уровень С-реактивного белка, уровень тропонина-I >10 нг/мл и количество лейкоцитов при поступлении $>10 \times 10^3$ клеток/мкл [40, 49, 51]. Считается, что при апикальном баллонировании без признаков внутрисердечного тромбоза и повышенного уровня тропонина при поступлении показания для профилактического назначения антикоагулянтов отсутствуют [40, 49]. Пациенты со средне-желудочковым или базальным типами КТ и нормальным уровнем тропонина также не нуждаются в профилактическом приеме антикоагулянтов [40, 49, 50].

Лечение КТ после выписки

Подходом первой линии является "управление" стрессовыми ситуациями и сопутствующими заболеваниями, которые могут спровоцировать рецидив заболевания [11, 40, 52].

Что касается иАПФ/БРА, ББ, то в настоящее время данные по эффективности этих препаратов в отдаленном периоде заболевания у больных с КТ довольно противоречивы [40, 53]. В одном из крупнейших регистров пациентов с КТ продемонстрировали, что использование иАПФ/БРА связано с улучшением выживаемости через 1 год, однако не было получено никаких доказательств улучшения выживаемости при использовании ББ [1]. Также, согласно метаанализу, в который было включено 1664 пациента с КТ (средний период наблюдения 24,5 мес.), применение иАПФ/БРА, в отличие от ББ, снижало риск рецидива в отдаленном периоде [54]. В свою очередь, лечение ББ было связано с более низким риском рецидива или смерти, в то время как значимой связи улучшения прогноза с использованием иАПФ/БРА не наблюдалось [55]. Однако результаты наблюдательного регистра (REТАКО) показали, что пациенты, перенесшие КШ и выписанные с назначением ББ, имели более низкую годовую смертность от всех причин по сравнению с теми, кто не получал ББ [40, 42].

Статины и ацетилсалициловая кислота (АСК) показаны при наличии у пациента атеросклероза коронарных артерий [11]. Вместе с тем недавние ис-

следования на большой популяции пациентов с КТ показали, что АСК и статины не влияют на краткосрочный или долгосрочный прогноз (до 5 лет) при КТ [41, 56, 57]. Частота тяжелых сердечно-сосудистых событий среди пациентов, получавших АСК, существенно не отличалась по сравнению с пациентами, не леченными АСК [40, 57], но кровотечения встречались достоверно чаще [56].

В настоящее время также нет убедительных доказательств об эффективности какой-то терапии в отношении предупреждения рецидивов заболевания [40, 41].

Таким образом, для оценки эффективности медикаментозного лечения при КТ необходимы рандомизированные клинические исследования.

Прогноз при КТ

Хотя КТ чаще описывается как доброкачественное заболевание, жизнеугрожающие осложнения в острый период были описаны у 20,4–45% пациентов, включая, как указывалось, такие как отек легких, КШ, фибрилляция желудочков [1, 4, 39, 40, 42]. КШ во время госпитализации является одним из наиболее сильных предикторов краткосрочного и долгосрочного исхода. У пациентов с КШ в 5 раз выше риск смерти от всех причин в отдаленном периоде [42]. Клинические факторы, в значительной степени связанные с КШ, включали мужской пол, более низкую ФВ ЛЖ при обращении, более длинные интервалы QTc, наличие градиента VT ЛЖ и физический триггер [40, 42].

Уровень госпитальной летальности по данным литературы колеблется от 1 до 8,7% [11, 39, 40] и по некоторым результатам был сопоставим с летальностью среди пациентов с ИМПСТ [58]. Отдаленная летальность пациентов, перенесших КТ, как следует из литературы, составляет ~5,6% пациентов в год, а частота основных сердечно-сосудистых событий —

9,9% [11]. Среди пациентов, включенных в регистр InterTak, в течение первых 30 дней после поступления частота серьезных сердечных и цереброваскулярных событий составила 7,1%, включая смерть, инсульт [1, 40]. Внезапная сердечная смерть развивается примерно у 2% и нередко связана с рецидивом КТ [46].

Рецидив КТ встречается, по одним данным, у 11,4% пациентов в течение 4 лет после первого обращения [58], по другим, в 4,7–5% при наблюдении на протяжении 10 лет [40, 59]. Большинство рецидивов было зарегистрировано в первые 5 лет после эпизода индексной КТ [40]. В целом у пациентов с КТ отдаленные результаты сопоставимы с пациентами, перенесшими ОКС, соответствующего возраста и пола [60].

Одним из основных предикторов долгосрочного прогноза является характер запускающего стрессорного механизма. При КТ, вызванной физическими триггерами, наблюдается более высокая смертность в краткосрочной и долгосрочной перспективе, чем при КТ, вызванной эмоциональным стрессом [61].

Заключение

КТ становится все более актуальной проблемой не только в кардиологии, но и при другой патологии внутренних органов. Статистика о распространенности КТ растет параллельно с повышением осведомленности врачей о данном заболевании. В настоящее время продолжается изучение патогенетических механизмов заболевания, подходов к его профилактике и лечению.

На наш взгляд, представляется важным создание национального регистра КТ, который поможет ответить на ряд нерешенных при этой патологии вопросов.

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

Литература/References

- Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 2015;373:929-38. doi:10.1056/NEJMoa1406761.
- Ghadri JR, Cammann VL, Jurisic S, et al. A novel clinical score (InterTAK Diagnostic Score) to differentiate takotsubo syndrome from acute coronary syndrome: results from the International Takotsubo Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(8):1036-42. doi:10.1002/ehfj.683.
- Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur. Heart J.* 2018;39:2032-46. doi:10.1093/eurheartj/ehy076.
- Núñez G, Andrés M, Almendro Delia M, et al. Characterization of Tako-tsubo Cardiomyopathy in Spain: Results from the RETAKO National Registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2015;68(6):505-12. doi:10.1016/j.rec.2014.07.026.
- Rawish E, Stiermaier T, Santoro F, et al. Current Knowledge and Future Challenges in Takotsubo Syndrome: Part 1-Pathophysiology and Diagnosis. *J Clin Med.* 2021;10(3):479. doi:10.3390/jcm10030479.
- Santoro F, Brunetti ND, Tarantino N, et al. Dynamic changes of QTc interval and prognostic significance in takotsubo (stress) cardiomyopathy. *Clin. Cardiol.* 2017;40:1116-22. doi:10.1002/clc.22798.
- Namgung J. Electrocardiographic Findings in Takotsubo Cardiomyopathy: ECG Evolution and Its Difference from the ECG of Acute Coronary Syndrome. *Clin. Med. Insights Cardiol.* 2014;8:29-34. doi:10.4137/CMC.S14086.
- Kurusu S, Inoue I, Kawagoe T, et al. Time course of electrocardiographic changes in patients with tako-tsubo syndrome: Comparison with acute myocardial infarction with minimal enzymatic release. *Circ. J. Off. J. Jpn. Circ. Soc.* 2004;68:77-81. doi:10.1253/circj.68.77.
- Frangieh AH, Obeid S, Ghadri JR, et al. ECG Criteria to Differentiate Between Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy and Myocardial Infarction. *J. Am. Heart Assoc.* 2016;5:e003418. doi:10.1161/JAHA.116.003418.
- Tarantino N, Santoro F, Guastafierro F, et al. "Lambda-wave" ST-elevation is associated with severe prognosis in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2018;23(6):e12581. doi:10.1111/anec.12581.
- Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management. *Eur Heart J.* 2018;39(22):2047-62. doi:10.1093/eurheartj/ehy077.
- Çatalkaya DS, Demir E, Çatalkaya S. Electrocardiographic and Seasonal Patterns Allow Accurate Differentiation of Tako-Tsubo Cardiomyopathy from Acute Anterior Myocardial Infarction: Results of a Multicenter Study and Systematic Overview of Available Studies. *Biomolecules.* 2019;9(2):51. doi:10.3390/biom9020051.
- Santoro F, Stiermaier T, Tarantino N, et al. Impact of persistent ST elevation on outcome in patients with Takotsubo syndrome. Results from the GERMAN Italian STress Cardiomyopathy (GEIST) registry. *Int. J. Cardiol.* 2018;255:140-4. doi:10.1016/j.ijcard.2017.11.068.
- Madias JE. Electrocardiogram features and course in patients with takotsubo syndrome. *Int J Cardiol.* 2021;324:22. doi:10.1016/j.ijcard.2020.08.053.

15. Kosuge M, Ebina T, Hibi K, et al. Differences in negative T waves between takotsubo cardiomyopathy and reperfused anterior acute myocardial infarction. *Circ J*. 2012;76(2):462-8. doi:10.1253/circj.cj-11-1036.
16. Pelliccia F, Parodi G, Greco C, et al. Comorbidities frequency in Takotsubo syndrome: An international collaborative systematic review including 1109 patients. *Am. J. Med*. 2015;128:654. doi:10.1016/j.amjmed.2015.01.016.
17. Maznev DS, Boldueva SA, Zadvoriev SF, et al. Takotsubo syndrome combined with myocardial infarction type 2 in an elderly patient with coronavirus infection. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2021;24(11):80-6. (In Russ.) Мазнев Д. С., Болдуева С. А., Задворьев С. Ф. и др. Синдром такоубо в сочетании с инфарктом миокарда 2-го типа у пациентки пожилого возраста с коронавирусной инфекцией. *Профилактическая медицина*. 2021;24(11):80-6. doi:10.17116/profmed20212411180.
18. Giustino G, Croft LB, Oates CP, et al. Takotsubo Cardiomyopathy in COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(5):628-9. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.068.
19. Surikow SY, Nguyen TH, Stafford I, et al. Nitrosative Stress as a Modulator of Inflammatory Change in a Model of Takotsubo Syndrome. *JACC Basic Transl Sci*. 2018;3(2):213-26. doi:10.1016/j.jaccbts.2017.10.002.
20. Dagrenat C, Von Hunolstein JJ, Matsushita K, et al. Value of Cardiac Biomarkers in the Early Diagnosis of Takotsubo Syndrome. *J. Clin. Med*. 2020;9:2985. doi:10.3390/jcm9092985.
21. Gopalakrishnan P, Zaidi R, Sardar MR. Takotsubo cardiomyopathy: Pathophysiology and role of cardiac biomarkers in differential diagnosis. *World J. Cardiol*. 2017;9:723-30. doi:10.4330/wjcv9.i9.723.
22. Budnik M, Biatek S, Peller M, et al. Serum copeptin and copeptin/NT-proBNP ratio — new tools to differentiate takotsubo syndrome from acute myocardial infarction. *Folia Med. Crac*. 2020;60:5-14. doi:10.24425/fmc.2020.133481.
23. Santoro F, Costantino MD, Guastafierro F, et al. Inflammatory patterns in Takotsubo cardiomyopathy and acute coronary syndrome: A propensity score matched analysis. *Atherosclerosis*. 2018;274:157-61. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.017.
24. Citro R, Okura H, Ghadri JR, et al. Multimodality imaging in takotsubo syndrome: A joint consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Japanese Society of Echocardiography (JSE) *J. Echocardiogr*. 2020;18:199-224. doi:10.1007/s12574-020-00480-y.
25. Napp LC, Cammann VL, Jaguszewski M, et al. Coexistence and outcome of coronary artery disease in Takotsubo syndrome. *Eur. Heart J*. 2020;41:3255-68. doi:10.1093/eurheartj/ehaa210.
26. Boldueva SA, Feoktistova VS. Myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis (MINOCA): review (part 2). Clinical forms, diagnostic algorithm, treatment. *Emergency Cardiology*. 2019;3:4:15-31. (In Russ.) Болдуева С. А., Феоктистова В. С. Инфаркт миокарда без obstructивного атеросклеротического поражения коронарных артерий. Обзор данных литературы (часть II): клинические формы, алгоритм диагностики, лечение. Неотложная кардиология. 2019;3:4:15-31. doi:10.25679/EMERGECARDIOLOGY.2020.55.68.002.
27. Occhipinti G, Bucciarelli-Ducci C, Capodanno D. Diagnostic pathways in myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease (MINOCA). *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2021;10(7):813-22. doi:10.1093/ehjacc/zuab049.
28. Desmet W, Bennett J, Ferdinande B, et al. The apical nipple sign: A useful tool for discriminating between anterior infarction and transient left ventricular ballooning syndrome. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care*. 2013;3:264-7. doi:10.1177/2048872613517359.
29. Khanna S, Bhat A, Chen HH, et al. Left Ventricular Sphericity Index is a reproducible bedside echocardiographic measure of geometric change between acute phase Takotsubo's syndrome and acute anterior myocardial infarction. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020;29:100547. doi:10.1016/j.ijcha.2020.100547.
30. Scally C, Rudd A, Mezincescu A, et al. Persistent Long-Term Structural, Functional, and Metabolic Changes After Stress-Induced (Takotsubo) Cardiomyopathy. *Circulation*. 2018;137:1039-48. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031841.
31. Schwarz K, Ahearn T, Srinivasan J, et al. Alterations in Cardiac Deformation, Timing of Contraction and Relaxation, and Early Myocardial Fibrosis Accompany the Apparent Recovery of Acute Stress-Induced (Takotsubo) Cardiomyopathy: An End to the Concept of Transience. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2017;30:745-55. doi:10.1016/j.echo.2017.03.016.
32. Alashi A, Isaza N, Faulx J, et al. Characteristics and Outcomes of Patients With Takotsubo Syndrome: Incremental Prognostic Value of Baseline Left Ventricular Systolic Function. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(16):e016537. doi:10.1161/JAHA.120.016537.
33. Subbaraman S, Rajan SC, Veeraiyan S, Natarajan P. Takotsubo Cardiomyopathy: Role of Cardiac MRI. *J Radiol Case Rep*. 2021;15(6):26-32. doi:10.3941/jrcr.v15i6.4138.
34. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, et al. Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(18):891-908. doi:10.1161/CIR.0000000000000670.
35. Palmisano A, Vignale D, Tadic M, et al. Myocardial Late Contrast Enhancement CT in Troponin-Positive Acute Chest Pain Syndrome. *Radiology*. 2021;211288. doi:10.1148/radiol.211288.
36. Schuster A, Hor KN, Kowallick JT, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2016;9:e004077. doi:10.1161/CIRCIMAGING.115.004077.
37. Backhaus SJ, Stiermaier T, Lange T, et al. Temporal changes within mechanical dyssynchrony and rotational mechanics in Takotsubo syndrome: A cardiovascular magnetic resonance imaging study. *Int. J. Cardiol*. 2018;273:256-62. doi:10.1016/j.ijcard.2018.04.088.
38. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575.
39. Santoro F, Núñez Gil IJ, Stiermaier T, et al. Assessment of the German and Italian Stress Cardiomyopathy Score for Risk Stratification for In-hospital Complications in Patients with Takotsubo Syndrome. *JAMA Cardiol*. 2019;4:892-9. doi:10.1001/jamacardio.2019.2597.
40. Santoro F, Mallardi A, Leopizzi A, et al. Current Knowledge and Future Challenges in Takotsubo Syndrome: Part 2-Treatment and Prognosis. *J Clin Med*. 2021;10(3):468. doi:10.3390/jcm10030468.
41. Santoro F, Ieva R, Musaico F, et al. Lack of efficacy of drug therapy in preventing Takotsubo cardiomyopathy recurrence: A meta-analysis. *Clin. Cardiol*. 2014;37:434-9. doi:10.1002/clc.22280.
42. Almendro-Delia M, Núñez-Gil IJ, Lobo M, et al. Short- and Long-Term Prognostic Relevance of Cardiogenic Shock in Takotsubo Syndrome: Results from the RETAKO Registry. *JACC Heart Fail*. 2018;6:928-36. doi:10.1016/j.jchf.2018.05.015.
43. Ansari U, El-Battrawy I, Fastner C, et al. Clinical outcomes associated with catecholamine use in patients diagnosed with Takotsubo cardiomyopathy. *BMC Cardiovasc. Disord*. 2018;18:54. doi:10.1186/s12872-018-0784-6.
44. Dias A, Núñez Gil IJ, Santoro F, et al. Takotsubo syndrome: State-of-the-art review by an expert panel — Part 2. *Cardiovasc. Revasc. Med*. 2019;20:153-66. doi:10.1016/j.carrev.2018.11.016.
45. Gili S, Cammann VL, Schlossbauer SA, et al. Cardiac arrest in takotsubo syndrome: Results from the InterTAK Registry. *Eur. Heart J*. 2019;40:2142-51. doi:10.1093/eurheartj/ehz170.
46. Kosmas N, Manolis AS, Dagnes N, Iliodromitis EK. Myocardial infarction or acute coronary syndrome with non-obstructive coronary arteries and sudden cardiac death: a missing connection. *Europace*. 2020;22(9):1303-10. doi:10.1093/europace/evaa156.
47. El-Battrawy I, Santoro F, Stiermaier T, et al. Prevalence, management, and outcome of adverse rhythm disorders in takotsubo syndrome: Insights from the international multicenter GEIST registry. *Heart Fail Rev*. 2020;25:505-11. doi:10.1007/s10741-019-09856-4.
48. El-Battrawy I, Erath JW, Lang S, et al. Takotsubo syndrome and cardiac implantable electronic device therapy. *Sci. Rep*. 2019;9:16559. doi:10.1038/s41598-019-52929-5.
49. Santoro F, Stiermaier T, Tarantino N, et al. Left ventricular thrombi in Takotsubo syndrome: Incidence, predictors, and management: Results from the GEIST (German Italian Stress Cardiomyopathy) Registry. *J. Am. Heart Assoc*. 2017;6:e006990. doi:10.1161/JAHA.117.006990.
50. Sattar Y, Siew KSW, Connerney M, et al. Management of Takotsubo Syndrome: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2020;12(1):e6556. doi:10.7759/cureus.6556.
51. Ding KJ, Cammann VL, Szawan KA, et al. Intraventricular Thrombus Formation and Embolism in Takotsubo Syndrome: Insights From the International Takotsubo Registry. *Arter. Thromb. Vasc. Biol*. 2020;40:279-87. doi:10.1161/ATVBAHA.119.313491.
52. Hovgaard HL, Zaremba T, Aaroe J. Relapsing Classical Takotsubo Syndrome in a Post-menopausal Woman Successfully Managed with Psychology Consultations. *Cureus*. 2019;11:e5361. doi:10.7759/cureus.5361.
53. Lu X, Li P, Teng C, et al. Prognostic factors of Takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *ESC Heart Fail*. 2021;8(5):3663-89. doi:10.1002/ehf2.13531.
54. Singh K, Carson K, Usmani Z, et al. Systematic review and meta-analysis of incidence and correlates of recurrence of takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2014;174(3):696-701. doi:10.1016/j.ijcard.2014.04.221.
55. Lau C, Chiu S, Nayak R, et al. Survival and risk of recurrence of takotsubo syndrome. *Heart*. 2021;107(14):1160-6. doi:10.1136/heartjnl-2020-318028.
56. Rizzetto F, Lia M, Widmann M, et al. Prognostic impact of antiplatelet therapy in Takotsubo syndrome: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Heart Fail Rev*. 2021. doi:10.1007/s10741-021-10099-5.
57. D'Ascenzo F, Gili S, Bertaina M, et al. Impact of aspirin on takotsubo syndrome: A propensity score-based analysis of the InterTAK Registry. *Eur. J. Heart Fail*. 2020;22:330-7. doi:10.1002/ejhf.1698.
58. Elesber AA, Prasad A, Lennon RJ, et al. Four-year recurrence rate and prognosis of the apical ballooning syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(5):448-52. doi:10.1016/j.jacc.2007.03.050.
59. El-Battrawy I, Santoro F, Stiermaier T, et al. Incidence and Clinical Impact of Recurrent Takotsubo Syndrome: Results From the GEIST Registry. *J. Am. Heart Assoc*. 2019;8:e010753. doi:10.1161/JAHA.118.010753.
60. Ghadri JR, Kato K, Cammann VL, et al. Long-Term Prognosis of Patients With Takotsubo Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(8):874-82. doi:10.1016/j.jacc.2018.06.016.
61. Uribarri A, Núñez-Gil IJ, Conty DA, et al. Short- and Long-Term Prognosis of Patients with Takotsubo Syndrome Based on Different Triggers: Importance of the Physical Nature. *J. Am. Heart Assoc*. 2019;8:e013701. doi:10.1161/JAHA.119.013701.

Новый образовательный проект РКО

NEXUS

АКАДЕМИЯ КОМОРБИДНОСТИ

Как лечить пациента с множественными заболеваниями?

Как применять клинические рекомендации по разным нозологиям?

Где найти разбор клинических случаев сложных пациентов?

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



Отсканируй QR-код — это наш сайт



Российское
кардиологическое
общество

РЕГИОНАЛЬНЫЕ КОНГРЕССЫ РКО



7–8 ОКТЯБРЯ 2022 ГОДА | ЕКАТЕРИНБУРГ