

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОБРАЗОВАНИЕ

Russian Journal of Cardiology. EDUCATION

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Влияние 5-оксиметилурацила на динамику ангиогенных факторов роста в периоперационном периоде хирургической реваскуляризации миокарда

Распространенность синдрома профессионального выгорания среди практикующих кардиологов

Нарушения дыхания во сне у пациентов с ХСН: основные типы и их зависимость от этиологии

Хирургическое лечение эхинококкоза сердца: случай "Красные флаги" диагностики инфильтративных заболеваний сердца

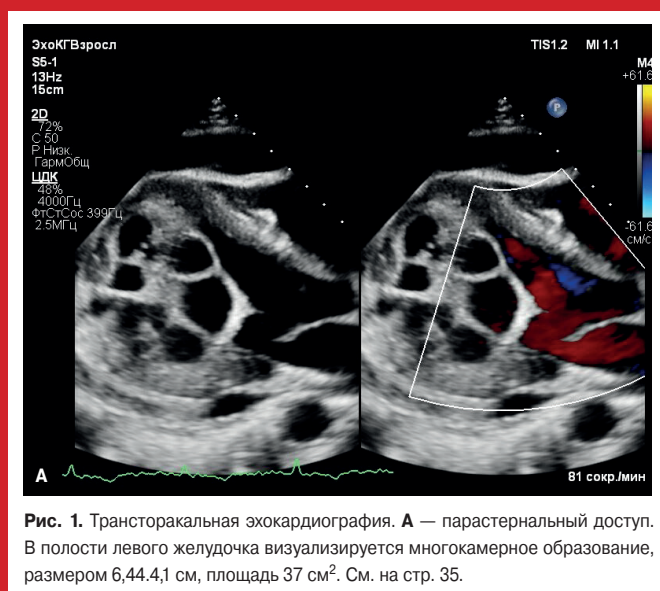
Применение омега-3 ПНЖК в профилактике послеоперационной фибрилляции предсердий при проведении открытой операции на сердце

Влияние оценки ФРК и мРК на клинические исходы чрескожного коронарного вмешательства

Детерминанты прогноза и тактика ведения пациентов с легочной гипертензией, ассоциированной с патологией левых камер сердца: систематический обзор

Индекс глобальной функции левого желудочка: диагностическая и прогностическая значимость при ССЗ

Практические аспекты оказания помощи пациентам с кардиогенным шоком



Карта мероприятий 2023



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО



ОССН



Санкт-Петербург



Москва



Казань



Саратов



Тюмень



Грозный

Махачкала



Омск

24-25 марта



Саратов

Региональный конгресс РКО

15 апреля



Махачкала

Региональный конгресс ОССН

20-22 апреля



Санкт-Петербург

Образовательный форум «Российские дни сердца 2023»

26-27 мая



Тюмень

Региональный конгресс РКО

01 июня



Казань

Региональный конгресс ОССН

15-16 сентября



Омск

Региональный конгресс РКО

21-23 сентября



Москва

Российский национальный конгресс кардиологов 2023

Ноябрь 2023



Грозный

Региональный конгресс РКО

08-09 декабря



Москва

Национальный конгресс «Сердечная недостаточность 2023»



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, DOAJ
РИНЦ (ядро), RSCI**

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

Архив номеров: www.russjcardiol.elpub.ru

Правила публикации авторских материалов:
<https://journal.scardio.ru/guidelines-for-authors>

Прием статей в журнал:
www.russjcardiol.elpub.ru, <https://journal.scardio.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

Подписано в печать: 13.03.2023

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ОБРАЗОВАНИЕ

т. 28 (1S) 2023, (1-2023)
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

Виллеваальде 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

Воробьева Д. А. (Томск) к.м.н.

Парадизова И. С. (Самара) к.м.н.

Намитоков А. М. (Краснодар) к.м.н.

Ляпина 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

Космачева Е. Д. (Краснодар) д.м.н., профессор

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

Piotr 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.*

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

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

Научные редакторы *Морозова Е. Ю., Таратухин Е. О.*

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

Научный секретарь *Замятин К. А.*
e-mail: kazamiatin@yandex.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,
DOAJ, Russian Science Citation Index**

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

Instructions for authors:

<https://journal.scardio.ru/guidelines-for-authors>

Submit a manuscript:

www.russjcardiol.elpub.ru, <https://journal.scardio.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, Protopopovsky per., 6.
www.onebook.ru

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY EDUCATION

v. 28 (1S) 2023, (1-2023)

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

Daria A. Vorobeva (Tomsk) PhD

Irina S. Paradizova (Samara) PhD

Alim M. Namitokov (Krasnodar) PhD

Irina N. Lyapina (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

Kosmacheva E. D. (Krasnodar) Professor

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*

Secretary *Petr A. Kulakov*

e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Scientific secretary *Kirill A. Zamiatin*

e-mail: kazamiatin@yandex.ru

Assistant Managing Editors *Evgeny A. Ryzhov, Elena V. Ryzhova*

Scientific Editors *Elena Yu. Morosova, Evgeny O. Taratukhin*

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

Олейник Б. А., Плечев В. В., Евдаков В. А., Ижбульдин Р. И., Загидуллин Н. Ш.

Влияние представителя пиримидинов — 5-оксиметилурацила на динамику ангиогенных факторов роста в периоперационном периоде хирургической реваскуляризации миокарда (результаты рандомизированного исследования)

Неплюева Г. А., Соловьева А. Е., Кривополенова С. Д., Соловьев А. Е., Зайцев В. В., Звартау Н. Э., Конради А. О., Виллевальде С. В.

Распространенность синдрома профессионального выгорания среди практикующих кардиологов в субъектах Российской Федерации

Крупичка К. С., Агальцов М. В., Береговская С. А., Мясников Р. П., Драпкина О. М.

Нарушения дыхания во сне у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка: представленность основных типов и их зависимость от этиологии хронической сердечной недостаточности

8 Oleinik B. A., Plechev V. V., Evdakov V. A., Izhibuldin R. I., Zagidullin N. Sh.

Influence of 5-hydroxymethyluracil on the dynamics of angiogenic growth factors in the perioperative period of surgical myocardial revascularization: results of a randomized trial

16 Neplyueva G. A., Solovieva A. E., Krivopolenova S. D., Solovyov A. E., Zaitsev V. V., Zvartau N. E., Konradi A. O., Villevalde S. V.

Prevalence of professional burnout among practicing cardiologists in the constituent entities of the Russian Federation

27 Krupichka K. S., Agaltsov M. V., Beregovskaya S. A., Myasnikov R. P., Drapkina O. M.

Sleep-related breathing disorders in patients with heart failure with reduced and mildly reduced ejection fraction: main types and their dependence on heart failure etiology

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Чернов И. И., Козьмин Д. Ю., Деметская В. В., Магомедов Г. М., Энгиноев С. Т.

Хирургическое лечение эхинококкоза сердца: клинический случай

34 Chernov I. I., Kozmin D. Yu., Demetskaya V. V., Magomedov G. M., Enginoyev S. T.

Surgical treatment of cardiac echinococcosis: a case report

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

Резник Е. В., Нгуен Т. Л., Устюжанин Д. В., Семячкина А. Н., Школьников М. А.

"Красные флаги" диагностики инфильтративных заболеваний сердца

40 Reznik E. V., Nguyen T. L., Ustyuzhanin D. V., Semyachkina A. N., Shkolnikova M. A.

Red flags to diagnose infiltrative cardiomyopathies

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Рубаненко О. А., Рубаненко А. О., Давыдкин И. Л.
Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в профилактике послеоперационной фибрилляции предсердий при проведении открытой операции на сердце: систематический обзор и метаанализ

Голухова Е. З., Петросян К. В., Абросимов А. В., Булаева Н. И., Гончарова Е. С., Бердибеков Б. Ш.
Влияние оценки фракционного и моментального резерва кровотока на клинические исходы чрескожного коронарного вмешательства: систематический обзор, метаанализ и анализ методом метарегрессии

52 Rubanenko O. A., Rubanenko A. O., Davydkin I. L.

Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of postoperative atrial fibrillation in open heart surgery: a systematic review and meta-analysis

61 Golukhova E. Z., Petrosyan K. V., Abrosimov A. V., Bulaeva N. I., Goncharova E. S., Berdibekov B. Sh.

Impact of assessment of fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio on clinical outcomes of percutaneous coronary intervention: a systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis

Ляпина И. Н., Теплова Ю. Е., Мартынюк Т. В.

Детерминанты прогноза и тактика ведения пациентов с легочной гипертензией, ассоциированной с патологией левых камер сердца: систематический обзор

Капустина А. Ю., Алёхин М. Н.

Индекс глобальной функции левого желудочка: диагностическая и прогностическая значимость при сердечно-сосудистых заболеваниях

Новосадов М. М., Новосадов В. М., Джигоева О. Н., Драпкина О. М.

Практические аспекты оказания помощи пациентам с кардиогенным шоком

76

Lyapina I. N., Teplova Yu. E., Martynyuk T. V.

Determinants of prognosis and management of patients with pulmonary hypertension due to left heart disease: a systematic review

92

Kapustina A. Yu., Alekhin M. N.

Left ventricular global function index: diagnostic and prognostic value in cardiovascular diseases

100

Novosadov M. M., Novosadov V. M., Dzhioeva O. N., Drapkina O. M.

Practical aspects of managing patients with cardiogenic shock

Глубокоуважаемые коллеги!

Перед Вами первый в этом году номер "РКЖ. Образование", весенний выпуск журнала.

Тематика публикаций неизменно многогранна, представлены результаты обзорных и оригинальных статей, клинических разборов, посвященные как диагностике, так и лечению сложных кардиологических пациентов. Стоит отметить, что номер верстается, когда проходит ежегодный конгресс АСС, и очень отраднo, что нашему вниманию тоже представляются новые, интересные и оригинальные данные.

В формате системного обзора Новосадов М. М. и соавт. описывают несколько классификаций кардиогенного шока, патофизиологию его развития, а также современные методы лечения. Актуальной и, несомненно, интересной кажется поставленная авторами задача создания регистра пациентов с кардиогенным шоком в нашей стране, это позволит расширить представления и выбрать оптимальный путь ведения для столь тяжелой и сложной когорты пациентов.

В статье Ляпиной И. Н. и соавт. представлены новые данные о современных маркерах прогноза больных с легочной гипертензией, ассоциированной с заболеваниями левых отделов сердца, основанные на параметрах структурно-функционального состояния правого желудочка, гемодинамических и функциональных характеристиках, показателях комплексной оценки функции дыхания, биомаркерах крови, которые потенциально могут быть использованы в клинической практике. Продемонстрирован анализ результатов пилотных и рандомизированных исследований, посвященных оценке эффективности, прогностической ценности и безопасности ЛАГ-специфической терапии в этой группе больных.

В интересном обзоре исследований, в том числе мета-анализов из центра ССХ им. Бакулева, под руководством академика Голуховой Е. З. подчеркивается, что фракционный резерв кровотока — ориентированный подход к чрескожному коронарному вмешательству ассоциирован не только с более правильной тактикой лечения пациентов с ишемической болезнью сердца, но и главное, со снижением риска смерти от всех причин и инфаркта миокарда.

Несомненный интерес читателей вызовет публикация Резник И. И. и соавт., посвященная редким заболеваниям и трудностям в их диагностике. Бесспорным и целесообразным представляется выделение стигм инфильтративных заболеваний сердца как красных флагов и ключей для ускорения дальнейшей диагностики и выбора оптимальных алгоритмов ведения пациентов.

Из публикации Капустиной И. И. и соавт. читатели могут получить дополнительную информацию о диагностической и прогностической ценности индекса глобальной функции (ИГФ) левого желудочка (ЛЖ) как показателя, объединяющего функциональные и структурные характеристики ЛЖ при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, таких как сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, кардиомиопатии и амилоидоз. А представлены примеры расчета ИГФ ЛЖ у пациентов в норме и при



перечисленных патологиях будут полезны для внедрения и использования данного параметра в ежедневной клинической практике.

Статья Крупичка К. С. и соавт. направлена на изучение характера нарушений дыхания во сне в когорте больных с хронической сердечной недостаточностью со сниженной и умеренно сниженной фракцией выброса, госпитализированных в стационар.

Целый ряд работ посвящен улучшению результатов хирургического лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В обзоре Рубаненко О. А. и соавт. представлена оценка данных литературы об эффективности применения омега-3-полиненасыщенных жирных кислот в профилактике послеоперационной фибрилляции предсердий при проведении планового кардиохирургического вмешательства. Оригинальное исследование представлено в публикации Олейник В. А. и соавт., где на группе из 25 пациентов изучено применение субстанции, стимулирующей ангиогенез (представителя пиримидинов 5-оксиметилурацила) в периоперационном периоде аортокоронарного шунтирования. Изучение фармакологических субстанций, способных стимулировать процесс ангиогенеза, представляет значительный научно-практический интерес в части улучшения результатов операций.

Неплюева Г. А. и соавт. провели поперечное исследование методом анонимного онлайн анкетирования с применением опросника MBI в русскоязычной адаптации для определения распространенности синдрома профессионального выгорания среди кардиологов.

Редкий клинический случай эхинококкоза сердца представлен Астраханским кардиохирургическим центром в лице Чернова И. И. с соавт. В этой публикации разобраны механизмы развития, критерии риска, диагностические и лечебные подходы.

От имени редакции благодарю всех авторов за представленные интересные и актуальные работы. Убедлена, что выпуск будет полезен широкому кругу читателей как для своей научной деятельности, так и для повседневной практической работы.

Уважаемые коллеги, будьте здоровы и счастливы!

Елена Дмитриевна Космачева

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой Терапии № 1 ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ, заместитель главного врача по мед. части ГБУЗ "НИИ-ККБ№1" им. С. В. Очаповского

Влияние представителя пиримидинов — 5-оксиметилурацила на динамику ангиогенных факторов роста в периоперационном периоде хирургической реваскуляризации миокарда (результаты рандомизированного исследования)

Олейник Б. А.¹, Плечев В. В.¹, Евдаков В. А.², Ижбульдин Р. И.¹, Загидуллин Н. Ш.¹

Цель. Оценить влияние препарата 5-оксиметилурацил на динамику ангиогенных факторов роста в периоперационном периоде хирургической реваскуляризации миокарда.

Материал и методы. В проспективное рандомизированное одноцентровое исследование включены две группы пациентов: 25 пациентов основной группы в периоперационном периоде аортокоронарного шунтирования (за 5 дней до и в течение 14 дней после операции) в дополнение к стандартной терапии получали препарат 5-оксиметилурацил (в дозе 500 мг 3 раза/сут.), 25 пациентов контрольной группы — стандартную терапию. Группы были сопоставимые по полу, возрасту, основным клинико-функциональным характеристикам и особенностям хирургического вмешательства. У пациентов методом иммуноферментного анализа исследовали количественные показатели факторов роста ангиогенеза в периферической крови, забранной за 5 дней до и через 14 дней после операции: человеческий васкулоэндотелиальный фактор роста А (VEGF-A), фактор роста гепатоцитов человека (hHGF), инсулин-подобный фактор роста 1 (IGF-1) и человеческий фактор роста фибробластов, основная форма (FGF basic, bFGF).

Результаты. В основной группе пациентов на фоне приема 5-оксиметилурацила наблюдалось статистически значимое увеличение концентрации в периферической крови следующих факторов роста по сравнению с контрольной группой: VEGF-A на 26,90% ($p=0,0246$), IGF-1 на 44,89% ($p=0,0011$), bFGF на 60,0% ($p=0,0006$). Концентрация hHGF также оказалась выше на 19,90%, однако не достигла уровня статистической значимости ($p=0,2836$).

Заключение. Применение представителя пиримидинов 5-оксиметилурацила в периоперационном периоде хирургической реваскуляризации миокарда приводит к достоверному увеличению в периферической крови таких ангиогенных факторов роста, как сосудистый эндотелиальный фактор роста А, инсулиноподобный фактор роста 1 и основной фактор роста фибробластов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, аортокоронарное шунтирование, ангиогенез, факторы роста, пиримидины.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа; ²ФГБУ Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Минздрава России, Уфа, Россия.

Олейник Б. А.* — к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии, ORCID: 0000-0002-4144-3946, Плечев В. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии, ORCID: 0000-0002-6716-4048, Евдаков В. А. — г.н.с., д.м.н., профессор отдела научных основ организации здравоохранения, ORCID: 0000-0002-5836-4427, Ижбульдин Р. И. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии, ORCID: 0000-0001-6216-2935, Загидуллин Н. Ш. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-2386-6707.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): bogdan-ufa@mail.ru

АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, 5-ОМУ — 5-оксиметилурацил, bFGF — человеческий фактор роста фибробластов, основная форма, hHGF — фактор роста гепатоцитов человека, IGF-1 — инсулин-подобный фактор роста 1, VEGF-A — человеческий васкулоэндотелиальный фактор роста А.

Рукопись получена 29.06.2022

Рецензия получена 29.07.2022

Принята к публикации 07.01.2023



Для цитирования: Олейник Б. А., Плечев В. В., Евдаков В. А., Ижбульдин Р. И., Загидуллин Н. Ш. Влияние представителя пиримидинов — 5-оксиметилурацила на динамику ангиогенных факторов роста в периоперационном периоде хирургической реваскуляризации миокарда (результаты рандомизированного исследования). *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1S):5140. doi:10.15829/1560-4071-2023-5140. EDN SNNKIQ

Influence of 5-hydroxymethyluracil on the dynamics of angiogenic growth factors in the perioperative period of surgical myocardial revascularization: results of a randomized trial

Oleinik B. A.¹, Plechev V. V.¹, Evdakov V. A.², Izhibuldin R. I.¹, Zagidullin N. Sh.¹

Aim. To evaluate the effect of 5-hydroxymethyluracil on the dynamics of angiogenic growth factors in the perioperative period of surgical myocardial revascularization.

Material and methods. This prospective, randomized, single-center study included two following groups: experimental group — 25 patients in the perioperative period of coronary artery bypass grafting (5 days before and 14 days after surgery) receiving 5-hydroxymethyluracil (at a dose of 500 mg 3 times a day) in addition to standard therapy; control group — 25 patients receiving standard therapy. The groups were comparable in terms of sex, age, main clinical and functional characteristics and features of surgical intervention. In patients, quantitative indicators of angiogenic growth factors in peripheral blood taken 5 days before and 14 days after surgery were studied by enzyme immunoassay: human vascular endothelial growth factor A (VEGF-A), human hepatocyte growth factor (hHGF), insulin-like factor growth 1 (IGF-1) and basic fibroblast growth factor (bFGF).

Results. In the experimental group of patients, while taking 5-hydroxymethyluracil, there was a significant increase in the peripheral blood concentration of following

growth factors compared with the control group: VEGF-A by 26,90% ($p=0,0246$), IGF-1 by 44,89% ($p=0,0011$), bFGF by 60,0% ($p=0,0006$). The hHGF concentration also turned out to be higher by 19,90%, but did not reach the level of statistical significance ($p=0,2836$).

Conclusion. The use of 5-hydroxymethyluracil, a representative of pyrimidines, in the perioperative period of surgical myocardial revascularization leads to a significant increase in peripheral blood of such angiogenic growth factors as VEGF-A, IGF-1, and bFGF.

Keywords: coronary artery disease, coronary artery bypass grafting, angiogenesis, growth factors, pyrimidines.

Relationships and Activities: none.

¹Bashkir State Medical University, Ufa; ²Central Research Institute for Organization and Informatics, Ufa, Russia.

Oleinik B. A.* ORCID: 0000-0002-4144-3946, Plechev V. V. ORCID: 0000-0002-6716-4048, Evdakov V. A. ORCID: 0000-0002-5836-4427, Izhibuldin R. I. ORCID: 0000-0001-6216-2935, Zagidullin N. Sh. ORCID: 0000-0003-2386-6707.

*Corresponding author: bogdan-ufa@mail.ru

For citation: Oleinik B. A., Plechev V. V., Evdakov V. A., Izhibuldin R. I., Zagidullin N. Sh. Influence of 5-hydroxymethyluracil on the dynamics of angiogenic growth factors in the perioperative period of surgical myocardial revascularization: results of a randomized trial. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1S):5140. doi:10.15829/1560-4071-2023-5140. EDN SNNKIQ

Received: 29.06.2022 Revision Received: 29.07.2022 Accepted: 07.01.2023

Ключевые моменты

- Аортокоронарное шунтирование (АКШ) является методом выбора при многососудистом поражении коронарного бассейна.
- Клинический эффект операции достигается не только вследствие создания обходного анастомоза, но и благодаря развитию коллатерального кровообращения, за счет высвобождения факторов, обладающих ангиогенными свойствами.
- Изучение фармакологических субстанций, способных стимулировать процесс ангиогенеза при проведении АКШ представляет значительный научно-практический интерес в части улучшения результатов операций.
- Применение представителя пиримидинов 5-оксиметилурацила в периоперационном периоде АКШ приводит к достоверному увеличению в периферической крови ангиогенных факторов роста: сосудистый эндотелиальный фактор роста А, инсулиноподобный фактор роста 1 и основной фактор роста фибробластов.

Key messages

- Coronary artery bypass grafting (CABG) is the treatment of choice for multivessel coronary artery disease.
- The clinical effect of the surgery is achieved not only by bypass, but also by collateral circulation, and by the release of factors with angiogenic properties.
- The study of pharmacological substances capable of stimulating angiogenesis process in CABG is of significant research and practical interest in terms of improving the surgery results.
- Pyrimidine representative 5-hydroxymethyluracil in the perioperative period of CABG leads to a significant increase in peripheral blood of angiogenic growth factors: vascular endothelial growth factor A, insulin-like growth factor 1, and basic fibroblast growth factor.

Аортокоронарное шунтирование (АКШ) является методом хирургической реваскуляризации миокарда, позволяющим существенно повысить выживаемость пациентов с многососудистым поражением коронарного русла при ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Согласно данным современных исследований этот результат достигается не только благодаря улучшению кровоснабжения миокарда вследствие создания обходного анастомоза, но и за счет развития коллатерального кровообращения, способного обеспечить кровоток в случае разрыва атеросклеротической бляшки и тромбоза шунтированной артерии [2]. Биологической основой развития коллатерального кровообращения являются артерио- и ангиогенез, а основным пусковым фактором для роста и развития новых кровеносных сосудов — ишемия миокарда. Таким образом, артериогенез и ангиогенез можно считать фундаментальными механизмами выживаемости при ИБС [3, 4]. Вместе с тем в ряде исследований было показано, что реваскуляризация миокарда с помощью АКШ может вызывать само-

стоятельный ангиогенетический ответ [5]. Исходя из этого, Gutterman DD, et al. [6] недавно выдвинули гипотезу, в соответствие с которой АКШ улучшает ишемическую среду миокарда, устанавливая "атеростаз" за счет эндогенного высвобождения факторов, обладающих сосудорасширяющими, противовоспалительными, антитромботическими и ангиогенетическими способностями.

В этой связи значительный научно-практический интерес представляет раскрытие механизмов, влияющих на развитие микроциркуляторного русла при проведении операций хирургической реваскуляризации миокарда, а также поиск фармакологических субстанций, способных стимулировать процесс ангио- и артериогенеза при проведении указанных операций [7].

Цель исследования: оценить влияние препарата 5-оксиметилурацил (5-ОМУ) на динамику ангиогенных факторов роста в периоперационном периоде хирургической реваскуляризации миокарда.

Материал и методы

В проспективное рандомизированное одноцентровое исследование было включено 50 больных, которым в Республиканском кардиологическом центре (г. Уфа) проводилась хирургическая реваскуляриза-

Дизайн исследования



Рис. 1. Дизайн исследования.

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИС — информированное согласие, ИФА — иммуноферментный анализ, 5-ОМУ — 5-оксиметилурацил.

ция миокарда. Критериями включения в исследование стали возраст от 40 лет и старше, запланированная операция АКШ, стенокардия напряжения 3-4 функционального класса по CCS. Основными критериями исключения — выраженная дисфункция клапанов на фоне ИБС, аневризма левого желудочка, острый период инфаркта миокарда (ИМ), тяжелая систолическая дисфункция левого желудочка (фракция выброса левого желудочка <30%), значимое атеросклеротическое поражение каротидного бассейна (стеноз >70%).

Стандартная терапия включала антиагрегантную терапию (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), β -блокаторы (метопролол, бисопролол, карведилол), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл, лизиноприл, периндоприл), статины (симвастатин, аторвастатин, розувастатин) и, при необходимости, нитраты короткого и пролонгированного действия (изосорбид динитрат, изосорбид мононитрат). Пациенты с сопутствующим сахарным диабетом получали адекватную сахарснижающую терапию.

Рандомизация была осуществлена методом конвертов. Больные основной группы (25 человек) в дополнение к стандартной терапии за 5 дней до и в течение 14 дней после операции перорально получали препарат 5-ОМУ в дозе 500 мг 3 раза/сут. Контрольную группу составили также 25 больных, которым проводилась стандартная терапия. Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Как исследователи, так и пациенты были проинформированы о назначенном лечении.

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, давности заболевания, функциональному классу стено-

кардии и недостаточности кровообращения, количеству пораженных сосудов, клинико-функциональным показателям и особенностям хирургического вмешательства (при апостериорном сравнении с использованием критерия Манна-Уитни и углового преобразования Фишера различия статистически незначимы ($p > 0,05$)) (табл. 1).

У всех пациентов исходно (до назначения препарата) и через 2 нед. после выполнения АКШ определяли количественные значения следующих факторов роста ангиогенеза методом иммуноферментного анализа:

1. Человеческий васкулоэндотелиальный фактор роста A (VEGF-A) — набор Human VEGF-A BioLISA, производства компании Bender MedSystems, Австрия.

2. Фактор роста гепатоцитов человека (hHGF) — тест-система Human HGF, производства компании Biosource, Бельгия.

3. Инсулин-подобный фактор роста 1 (IGF-1) — набор OSTEIA IGF-1, производства Immunodiagnostic Systems Holdings Ltd, Великобритания.

4. Человеческий фактор роста фибробластов, основная форма (FGF basic, FGFb) — набор Human FGF basic Quantikine ELISA, R&D Systems, Inc, производства США.

Выбор анализов для исследования был продиктован результатами проведенных ранее нашей группой авторов экспериментальных исследований по изучению влияния препарата 5-ОМУ на экспрессию факторов роста на моделях хронической и острой ишемии миокарда у кроликов, в ходе которых была изучена динамика указанных факторов методом количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени [8].

Таблица 1

Демографические и клиничко-функциональные характеристики исследуемых групп, Ме (25%-75%)

Показатель	Основная группа (n=25)	Контрольная группа (n=25)	Статистическая значимость различий, p
Основные клиничко-демографические характеристики			
Средний возраст, лет	50,37 (42,93-66,41)	55,51 (46,84-63,88)	0,63
Мужской пол, %	92	96	0,60
Функциональный класс стабильной стенокардии по CCS	3,00 (2,51-3,74)	3,34 (2,63-3,72)	0,88
Функциональный класс недостаточности кровообращения по NYHA	2,00 (1,54-2,40)	2,03 (1,66-2,22)	0,41
Давность заболевания, мес.	65,36 (55,00-72,08)	59,79 (48,84-69,82)	0,67
Сопутствующие заболевания			
Постинфарктный кардиосклероз, %	72	68	0,30
Артериальная гипертензия, %	60	64	0,29
Сахарный диабет, %	16	20	0,36
Характеристики поражения коронарного бассейна			
Среднее количество пораженных артерий	2,62 (2,04-3,00)	2,55 (2,00-2,90)	0,44
Поражение передней межжелудочковой артерии, %	100	100	1,0
Поражение огибающей артерии, %	80	84	0,37
Поражение правой коронарной артерии, %	84	80	0,37
Особенности хирургического вмешательства			
Использование ИК, %	64	64	1,0
Средняя продолжительность операции, мин	235,86 (205,65-270,24)	252,00 (210,00-291,24)	0,68
Среднее время ИК, мин	102,18 (81,65-136,00)	111,40 (76,54-128,96)	0,89
Среднее время пережатия аорты, мин	60,76 (52,62-70,44)	55,48 (49,53-68,82)	0,39

Сокращения: ИК — искусственное кровообращение, CCS — Canadian Cardiovascular Society (Канадское кардиологическое общество), NYHA — New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца).

Взятие венозной крови объемом 10-12 мл у пациентов проводили за 5 сут. до операции АКШ и через 14 дней после в утренние часы натощак с использованием системы Vacutainer, заполненной стабилизирующим агентом. Никаких осложнений, связанных с процедурой, не возникло. Полученные образцы крови инкубировали 5-10 мин при комнатной температуре, затем центрифугировали в течение 20 мин при 1500 g и $t + 40^{\circ}\text{C}$. Полученная плазма помещалась в микропробирки Эппендорф по 1,5 мл, после этого образцы замораживались и хранились в медицинском морозильнике при температуре -18°C .

При выборе контрольных точек для оценки биомаркеров ангиогенеза принимали во внимание время максимального воздействия препарата на обмен нуклеиновых кислот и синтез белка, который находится в диапазоне между 3 и 7 днями [9] и соответствует сроку начала приема — за 5 дней до операции. Продолжительность приема (14 дней после операции АКШ) связана с тем, что созревание примитивных кровеносных сосудов вместе со стенками и сетчатыми структурами происходит в течение 2 нед. после ишемического воздействия, следовательно, данный временной период является перспективной мишенью для терапевтического воздействия [10].

Конечные точки исследования. Основным объектом наблюдения (первичной конечной точкой) бы-

ло изменение концентрации анализируемых факторов роста в периферической крови пациентов через 2 нед. после операции.

5-ОМУ — производное пиримидинов, является "минорным" основанием, встречается в значительных количествах в транспортной РНК и ДНК, обладает выраженным иммуностимулирующим действием. В 2002г разрешено применение 5-ОМУ под торговым названием "Иммурет" (ФСП 42-0415-2777-02). Согласно инструкции по применению препарата зарегистрированными показаниями для применения являются инфекционно-воспалительные заболевания (в составе антибиотикотерапии): заболевания органов дыхания (пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких, абсцесс легких), хронический пиелонефрит, а также профилактика инфекционных осложнений на фоне химиотерапии хронического лимфолейкоза.

До включения в исследование у каждого пациента было получено письменное информированное согласие. Исследование проводилось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и Хельсинкской декларацией о правах человека и было одобрено локальным этическим комитетом при Башкирском государственном медицинском университете.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 8.0. Расчет

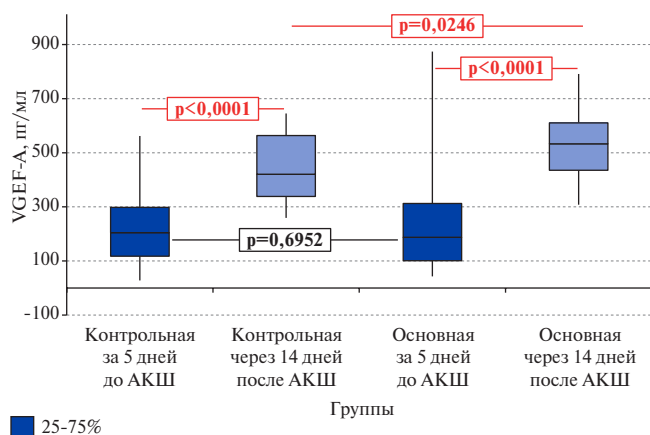


Рис. 2. Динамика концентрации васкуло-эндотелиального фактора роста А (VEGF-A) в крови пациентов Контрольной (n=25) и Основной (n=25) групп за 5 дней до и через 14 дней после проведения АКШ (Me (25%;75%); p — статистическая значимость различий, критерий Манна-Уитни).

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, VEGF-A — человеческий васкулоэндотелиальный фактор роста А.

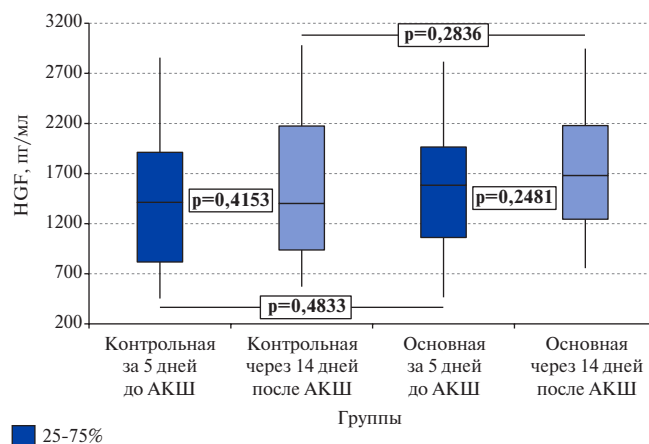


Рис. 3. Динамика концентрации фактора роста гепатоцитов человека hHGF в крови пациентов Контрольной (n=25) и Основной (n=25) групп за 5 дней до и через 14 дней после проведения АКШ (Me (25%;75%); p — статистическая значимость различий, критерий Манна-Уитни).

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, hHGF — фактор роста гепатоцитов человека.

размера выборки исходил из ожидаемой частоты возникновения первичной конечной точки (p) 10%, при надежности вывода 95%, $t=1,96$ и максимальной ошибке $\Delta=5\%$. Принимая во внимание, что по результатам теста Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка распределение признаков в группах не отвечало нормальному, для выявления статистических различий между независимыми выборками использовали непараметрический критерий Манна-Уитни и угловое преобразование Фишера. Данные представляли в виде медианы Me и межквартильного интервала (25-75%). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Статистический анализ показал, что исходные значения исследуемых факторов роста периферической крови в анализируемых группах не имели значимых различий.

На следующем этапе исследования мы оценили динамику изучаемых факторов роста на фоне применения 5-ОМУ (основная группа) и без применения препарата (контрольная группа).

VEGF-A в контрольной группе пациентов продемонстрировал статистически значимый рост: медиана показателя выросла с 204,50 (117,50-297,50) до 420,63 (338,54-563,58) пг/мл — на 105,68% ($p<0,0001$) (рис. 2).

Динамика VEGF-A в основной группе пациентов после хирургической реваскуляризации миокарда с одновременным назначением 5-ОМУ оказалась более впечатляющей: прирост составил 184,29% (с 187,50 (101,00-338,54) до 533,05 (435,26-612,03) пг/мл, $p<0,0001$) (рис. 2). При этом в основной группе

итоговый уровень VEGF-A был статистически значимо выше, чем в контрольной на 26,90% ($p=0,0246$). Полученный результат, по нашему мнению, связан с совокупным благотворным влиянием на процессы ангиогенеза операции коронарного шунтирования и применения 5-ОМУ.

Концентрация фактора роста гепатоцитов человека hHGF в контрольной группе характеризовалась тенденцией к снижению (с 1413,00 (817,50-1912,00) пг/мл в дооперационном периоде до 1402,00 (937,50-2174,50) пг/мл через 2 нед. после АКШ ($p=0,4153$)) (рис. 3).

Динамика hHGF у пациентов основной группы, напротив, была положительной, однако не достигла уровня статистической значимости: отмечался рост медианы показателя на 6,12% с 1584,00 (1062,00-1965,00) пг/мл в дооперационном периоде до 1681,00 (1244,50-2179,00) пг/мл ($p=0,2481$) через 2 нед. после АКШ. Вместе с тем различия между показателем концентрации hHGF в контрольной и основной группах через 14 дней после хирургической реваскуляризации миокарда также оказались статистически незначимыми ($p=0,2836$), что говорит об ограниченном благоприятном влиянии 5-ОМУ на процессы ангиогенеза с участием пути, регулируемого каскадом hHGF.

Обсуждая динамику содержания инсулин-подобного фактора роста IGF-1, в отличие от двух предыдущих анализируемых факторов, следует обратить внимание на его статистически значимое снижение в контрольной группе с 117,50 (88,00-193,00) пг/мл в предоперационном периоде до 98,00 (75,00-143,00) пг/мл через 2 нед. после операции (на 19,89%, $p=0,0177$) (рис. 4).

В этой связи интересные данные получены у пациентов основной группы, у которых на фоне при-

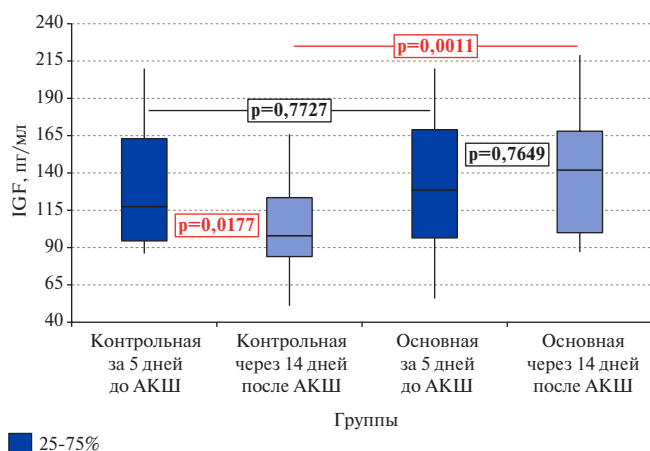


Рис. 4. Динамика концентрации инсулин-подобного фактора роста IGF-1 в крови пациентов Контрольной ($n=25$) и Основной ($n=25$) групп за 5 дней до и через 14 дней после проведения АКШ (Me (25%;75%), p — статистическая значимость различий, критерий Манна-Уитни).

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, IGF-1 — инсулин-подобный фактор роста 1.

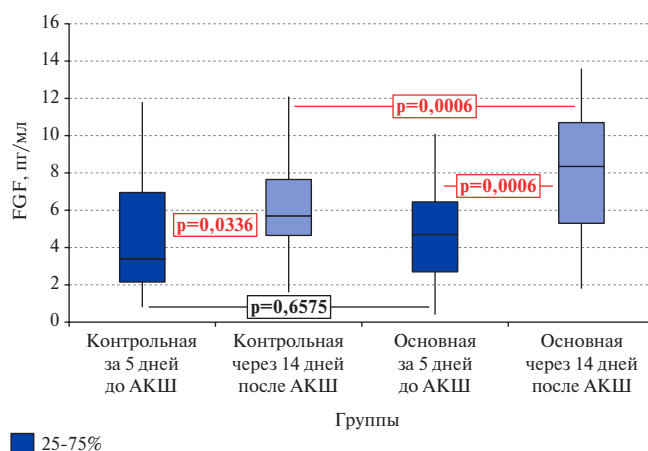


Рис. 5. Динамика концентрации фактора роста фибробластов FGFb в крови пациентов Контрольной ($n=25$) и Основной ($n=25$) групп за 5 дней до и через 14 дней после проведения АКШ (Me (25%;75%), p — статистическая значимость различий, критерий Манна-Уитни).

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, FGFb — человеческий фактор роста фибробластов, основная форма.

менения 5-ОМУ вместо снижения отмечалась тенденция к росту уровня инсулин-подобного фактора роста IGF-1: его медиана повысилась с 128,50 (75,00-198,00) пг/мл в предоперационном периоде до 142,00 (93,00-173,00) пг/мл на 14 сут. после АКШ, или на 10,5% ($p=0,7649$). И, что особенно важно, наличие статистической значимости различий в послеоперационных уровнях IGF-1 в основной и контрольной группах — на 44,89% ($p=0,0011$), свидетельствует о явных преимуществах 5-ОМУ в поддержании нормогликемии в периоперационном периоде.

Фактор роста фибробластов (FGFb) является одним из основных регуляторов процессов ангиогенеза. В наших исследованиях он демонстрирует статистически значимый рост на фоне операции АКШ в контрольной группе с 3,40 (2,15-6,95) пг/мл до 5,70 (4,65-7,65) пг/мл ($p=0,0336$), или на 67,64% (рис. 5).

Динамика FGFb в основной группе (на фоне применения 5-ОМУ) показала еще более впечатляющую динамику, чем в контрольной группе — с 4,70 (2,70-6,45) пг/мл в предоперационном периоде до 8,35 (5,30-10,70) пг/мл через 14 дней после АКШ, или на 77,65% ($p=0,0006$). При сравнении итоговых уровней FGFb (через 14 дней после АКШ) в контрольной и основной группах значения исследуемого фактора оказались существенно выше в основной группе (на 60%, $p=0,0006$).

Обсуждение

В связи со сформулированной в последние годы теорией хирургической коллатерализации при выполнении АКШ, вызывает научный и клинический интерес изучение производных пиримидинов в качестве проангиогенных лекарственных средств.

Данный класс препаратов давно применяется в широкой врачебной практике в самых разных сферах из-за большого разнообразия клинических эффектов. Влияние производных пиримидина на ангиогенез также достаточно хорошо изучено в работах [11, 12], причем влияние на ангиогенез препаратов данной группы сравнимо по эффективности с введением VEGF [13].

Для 5-ОМУ, как и для всех представителей пиримидинов, присущи сразу два доказанных на данный момент механизма ангиогенного действия — антиоксидантная активность [14] и способность накапливать аденозин [15].

Влияние активных форм кислорода на постишемический ангиогенез связано с локальным подавлением ангиогенных факторов роста в ишемизированной области. Достоверно установлено, что активные формы кислорода могут ингибировать NO непосредственно и через ингибирование эндотелиальной синтазы оксида азота, блокируя ее действие на сосудистую систему [16], таким образом, подавление оксидантного стресса в миокарде путем применения фармакологических субстанций с антиоксидантной активностью закономерным образом приводит к стимулированию процессов ангиогенеза.

Увеличение содержания аденозина (путем нарушения его обратного захвата) вследствие применения пиримидиновых нуклеотидов, а также способность к повышению концентрации циклического аденозинмонофосфата связана с ингибированием фермента фосфодиэстеразы [15]. По современным данным аденозин активирует 4 различных подтипа (A1, A2A, A2B и A3) рецепторов, стимулирует капиллярообразование в ишемизированном сердце

и индуцирует выработку проангиогенных факторов [17, 18].

Наиболее впечатляющая динамика концентрации в периферической крови среди анализируемых нами факторов роста на фоне применения 5-ОМУ зафиксирована у VEGF-A, как ключевого фактора ангиогенеза в миокарде на фоне гипоксии [10]. В ряде кинических исследований показано, что повышенный уровень VEGF-A способствует пролиферации эндотелиальных клеток сосудов, улучшает проницаемость сосудов и восстанавливает целостность эндотелия и функцию сосудов, что является компенсаторным механизмом при развитии ишемии миокарда [19, 20]. Анализ баз научных источников показал, что воздействие на VEGF-A с помощью лекарственных препаратов является перспективной мишенью для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Например, гидроксисафлор желтый улучшал функцию эндотелиальных клеток-предшественников и увеличивал концентрацию VEGF-A у мышей с моделью ИМ посредством сигнального каскада HO-1/VEGF-A/SDF-1 α , что значимо восстанавливало сердечную дисфункцию, вызванную ишемией, и улучшало выживаемость животных [21, 22]. Экстракты *Pueraria* и *Salvia miltiorrhiza* стимулировали ангиогенез, активируя путь VEGF/VEGFR2, тем самым сохраняя миокард крыс с моделью ИМ [23], а салидрозид увеличивал экспрессию HIF-1 α , а затем уровень VEGF для ингибирования некроза и апоптоза кардиомиоцитов, вызванных гипоксией [24].

Вместе с тем обращает на себя внимание выраженная динамика до- и послеоперационных значений фактора роста FGFb на фоне применения 5-ОМУ, которая по уровню прироста показателей была схожа с динамикой VEGF-A, что является закономерным следствием неразрывной связи FGF-2 и VEGF-A в процессах ангиогенеза [25]. Зафиксированное в нашем исследовании снижение концентрации в периферической крови пациентов контрольной группы инсулин-подобного фактора роста IGF-1 связано с активацией катаболических процессов после хирургической реваскуляризации миокарда, причем глубина этого снижения отражает тяжесть операционной травмы и, следовательно, степень катаболизма после операции [26]. И, напротив, стабилизация указанного фактора роста в основной группе пациентов на фоне применения 5-оксиметилурацила является крайне важным для поддержания гомеостаза глюко-

зы в периоперационном периоде хирургической реваскуляризации миокарда [27].

Ранее эффективность 5-ОМУ как стимулятора ангиогенеза, а также возможные механизмы действия, были экспериментально изучены В. В. Плечевым, Б. А. Олейником и Р. Ю. Рисбергом в 2012г на модели острого ИМ у кроликов. Так, в эксперименте на 112 кроликах-самцах породы шиншилла на фоне необратимой ишемии миокарда авторы продемонстрировали, что 5-ОМУ способствует достоверному увеличению уровня экспрессии гена *FGF2* на 26%, гена *HGF* на 60% и гена *VEGFa* на 131% [8], а также приводит к увеличению плотности сосудистой сети в миокарде [28] на границе ишемизированной зоны, что в целом согласуется с результатами настоящего клинического исследования и, в известной степени, позволяет предполагать наличие подобной взаимосвязи и у пациентов с ИБС на фоне периоперационного применения препарата. Вместе с тем, понимая необходимость получения не косвенных, а прямых доказательств эффективности 5-ОМУ в части стимуляции процессов ангиогенеза в миокарде, и учитывая объективные сложности выполнения гистологических исследований, связанных с необходимостью прижизненной биопсии миокарда, перспективными задачами нашей научной группы будут проведение современных неинвазивных методов визуализации, таких как однофотонная эмиссионная компьютерная томография с Tc⁹⁹ [29] и позитронно-эмиссионная томография с радиотрейсерами ангиогенеза [30] у пациентов данной группы.

Ограничения исследования. Ограничениями данного исследования является малый объем выборки и короткий период наблюдения.

Заключение

Применение представителя пиримидинов 5-ОМУ в периоперационном периоде хирургической реваскуляризации миокарда приводит к достоверному увеличению в периферической крови ангиогенных факторов роста — сосудистого эндотелиального фактора роста А, инсулиноподобного фактора роста I и основного фактора роста фибробластов.

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

Литература/References

- Gaudino M, Hameed I, Farkouh ME, et al. Overall and Cause-Specific Mortality in Randomized Clinical Trials Comparing Percutaneous Interventions With Coronary Bypass Surgery: A Meta-analysis. *JAMA Internal Medicine*. 2020;180:1638-46. doi:10.1001/jamainternmed.2020.4748.
- Doenst T, Haverich A, Serruys P, et al. PCI and CABG for Treating Stable Coronary Artery Disease: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73:964-9. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.053.
- Chang H, Li ZB, Wu JY, et al. Circ-100338 induces angiogenesis after myocardial ischemia-reperfusion injury by sponging miR-200a-3p. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2020;24:6323-32. doi:10.26355/eurrev_202006_21530.
- Geng T, Song ZY, Xing JX, et al. Exosome Derived from Coronary Serum of Patients with Myocardial Infarction Promotes Angiogenesis Through the miRNA-143/IGF-1R Pathway. *International Journal of Nanomedicine*. 2020;15:2647-58. doi:10.2147/IJN.S242908.

5. Aikawa T, Naya M, Koyanagawa K, et al. Improved regional myocardial blood flow and fow reserve after coronary revascularization as assessed by serial ^{15}O -water positron emission tomography/computed tomography. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2020;21:36-46. doi:10.1093/ehjci/jez220.
6. Gutterman DD, Chabowski DS, Kadlec AO, et al. The Human Microcirculation: Regulation of Flow and Beyond. *Circulation Research*. 2016;118:157-72. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.305364.
7. Potz BA, Parulkar AB, Abid RM, et al. Novel molecular targets for coronary angiogenesis and ischemic heart disease. *Coronary Artery Disease*. 2017;28:605-13. doi:10.1097/MCA.0000000000000516.
8. Plechev VV, Oleynik BA, Risberg RYu, et al. Novel Opportunities to Stimulate Neoangiogenesis in Rabbits with Acute Myocardial Infarction. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2012;7(4):54-7. (In Russ.) Плечев В.В., Олейник Б.А., Рисберг Р.Ю. и др. Новые возможности стимуляции неоангиогенеза при остром инфаркте миокарда у кроликов. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2012;7(4):54-7.
9. Lazareva DN, Alehin EK, Plechev VV, et al. Immureg. Ufa. 2004. p. 103. (In Russ.) Лазарева Д.Н., Алехин Е.К., Плечев В.В. и др. Иммурег. Уфа. 2004. с. 103.
10. Kobayashi K, Maeda K, Takefujii M, et al. Dynamics of angiogenesis in ischemic areas of the infarcted heart. *Scientific reports*. 2017;7:7156. doi:10.1038/s41598-017-07524-x.
11. Teuscher E, Weidlich V. Adenosine nucleotides, adenosine and adenine as angiogenesis factors. *Biomed Biochim Acta*. 1985;44(3):493-5.
12. Jafar N, Hussein A. Pyrimidine Derivatives as Promising Candidates for Potent Antiangiogenic: A silico Study. *Journal of Contemporary Medical Sciences*. 2022;7(6):353-7. doi:10.22317/jcms.v7i6.1087.
13. Satterwhite CM, Angela MF, Bradley ME. Chemotactic, mitogenic, and angiogenic actions of UTP on vascular endothelial cells. *Am. J. Physiol*. 1999;276(3):1091-7. doi:10.1152/ajpheart.1999.276.3.H1091.
14. Myshkin VA, Bakirov AB, Repina EF, et al. Oxymethyluracil Antioxidant Activity. *Occupational Health and Human Ecology*. 2015;3:265-74. (In Russ.) Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Репина Э.Ф. и др. Антиоксидантная активность оксиметилурацила. *Медицина труда и экология человека*. 2015;3:265-74.
15. Bakirova Z.A. To Issue of Mechanism of Action of Pyrimidine Derivatives. *Fundamental Sciences for Practical Healthcare: Abstracts-Ufa*. 1990:9. (In Russ.) Бакирова З.А. К вопросу о механизме действия производных пиримидина. *Фундаментальные науки-практическому здравоохранению: Тезисы докладов-Уфа*. 1990:9.
16. Piccirillo F, Carpenito M, Verolino G, et al. Changes of the coronary arteries and cardiac microvasculature with aging: Implications for translational research and clinical practice. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2019;184:111-61. doi:10.1016/j.mad.2019.111161.
17. Simard T, Jung R, Labinaz A, et al. Adenosine as a Marker and Mediator of Cardiovascular Homeostasis: A Translational Perspective. *Cardiovascular & Hematological Disorders-Drug Targets*. 2019;19(2):109-31. doi:10.2174/1871529X18666181011103719.
18. Ludwig N, Jackson EK, Whiteside TL. Role of exosome-associated adenosine in promoting angiogenesis. *Vessel Plus*. 2020;4:8. doi:10.20517/2574-1209.2019.37.
19. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocrine Reviews*. 2004;25:581-611. doi:10.1210/er.2003-0027.
20. Arany Z, Foo SY, Ma Y, et al. HIF-independent regulation of VEGF and angiogenesis by the transcriptional coactivator PGC-1alpha. *Nature*. 2008;451:1008-12. doi:10.1038/nature06613.
21. Wei G, Yin Y, Duan J, et al. Hydroxysafflor yellow A promotes neovascularization and cardiac function recovery through HO-1/VEGF-A/SDF-1alpha cascade. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017;88:409-20. doi:10.1016/j.biopha.2017.01.074.
22. Zou J, Wang N, Liu M, et al. Nucleolin mediated pro-angiogenic role of Hydroxysafflor Yellow A in ischaemic cardiac dysfunction: Post-transcriptional regulation of VEGF-A and MMP-9. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2018;22:2692-705. doi:10.1111/jcmm.13552.
23. Zhai S, Zhang XF, Lu F, et al. Chinese medicine GeGen-DanShen extract protects from myocardial ischemic injury through promoting angiogenesis via up-regulation of VEGF/VEGFR2 signaling pathway. *Journal of Ethnopharmacology*. 2021;267:113475. doi:10.1016/j.jep.2020.113475.
24. Zhang J, Liu A, Hou R, et al. Salidroside protects cardiomyocyte against hypoxia-induced death: a HIF-1alpha-activated and VEGF-mediated pathway. *European Journal of Pharmacology*. 2009;607:6-14. doi:10.1016/j.ejphar.2009.01.046.
25. Jia T, Jacquet T, Dalonneau F, et al. FGF-2 promotes angiogenesis through a SRSF1/SRSF3/SRPK1-dependent axis that controls VEGFR1 splicing in endothelial cells. *BMC Biol*. 2021;19(1):173. doi:10.1186/s12915-021-01103-3.
26. Moorthy V, Sim MA, Liu W, et al. Risk factors and impact of postoperative hyperglycemia in nondiabetic patients after cardiac surgery: A prospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(23):e15911. doi:10.1097/MD.00000000000015911.
27. Redant S, De Bels D, Villet B, et al. Glucose Homeostasis during the Perioperative Period of Cardiac Surgery: A Narrative Review. *Cardiology and Cardiovascular Medicine*. 2021;5(1):536-46. doi:10.26502/fccm.92920178.
28. Oleynik BA, Plechev VV, Bayburina GA, et al. 5-Oxymethyluracil Stimulate Neoangiogenesis in Postinfarction Cardiosclerosis Model in Rabbits. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79:S15. doi:10.1016/j.jacc.2022.03.034.
29. Tiwari A, Elgrably B, Saar G, et al. Multi-Scale Imaging of Vascular Pathologies in Cardiovascular Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2022;5(8):754369. doi:10.3389/fmed.2021.754369.
30. Balogh V, MacAskill MG, Hadoke PWF, et al. Positron Emission Tomography Techniques to Measure Active Inflammation, Fibrosis and Angiogenesis: Potential for Non-invasive Imaging of Hypertensive Heart Failure. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:719031. doi:10.3389/fcvm.2021.719031.



Распространенность синдрома профессионального выгорания среди практикующих кардиологов в субъектах Российской Федерации

Неплюева Г.А., Соловьева А.Е., Кривополенова С.Д., Соловьев А.Е., Зайцев В.В., Звартау Н.Э., Конради А.О., Виллевалде С.В.

Синдром эмоционального выгорания среди медицинского персонала — широко освещаемая проблема в мире, т.к. он приводит к плохому самочувствию медицинских работников, влияет на удовлетворенность пациентов медицинской помощью и на систему здравоохранения в целом. При этом существующие меры профилактики могут улучшить самочувствие работника.

Цель. Изучить распространенность синдрома профессионального выгорания среди практикующих кардиологов на территории Российской Федерации (РФ).

Материал и методы. Выполнено поперечное исследование методом анонимного онлайн анкетирования врачей кардиологов. Критерием включения являлась текущая практическая деятельность на территории РФ. В исследовании приняли участие 452 кардиолога из 8 федеральных округов, преимущественно женщины ($n=377$, 83,4%), 48,2% всех кардиологов работали в стационаре. Профессиональное выгорание оценивали при помощи опросника MBI (Maslach Burnout Inventory) в русскоязычной адаптации Н.Е. Водопьяновой и Е.С. Старченковой для медицинских работников. Проводили расчет баллов по трем субшкалам — эмоциональное истощение, деперсонализация, редукция личных достижений, максимальная сумма баллов для субшкал составила 54, 30 и 48, соответственно. Субшкала "редукция личных достижений" является обратной, чем больше число баллов, тем меньше выраженность симптома. Дополнительно учитывали демографические параметры, условия работы, желание сменить место работы и сферу деятельности. Для установления ассоциаций выгорания с факторами использовали регрессионный анализ.

Результаты. Медиана количества баллов по субшкале "эмоциональное истощение" составила 29,5 (23,0; 35,0) баллов, по субшкале "деперсонализация" — 12,0 (8,0; 16,0) и "редукция личных достижений" — 32,0 (28,0; 37,0). Мужчины характеризовались более высокими значениями баллов по субшкале "деперсонализация", чем женщины: 15,0 (10,0; 18,0) vs 11,0 (8,0; 15,0), $p=0,001$. Высокие степени эмоционального истощения и деперсонализации (выгорание) выявлены у 235 (52%) кардиологов, все три симптома одновременно (крайняя степень выгорания) — у 132 (29,2%) врачей. Не отмечено симптомов выгорания у 84 (18,6%) кардиологов. Высокая степень выгорания ассоциировалась с желанием сменить работу ($p<0,001$).

Заключение. Выявлена высокая распространенность синдрома профессионального выгорания среди практикующих кардиологов в РФ, что, в свою очередь, ассоциировано с желанием сменить работу или профессию.

Ключевые слова: синдром профессионального выгорания, кардиологи, эмоциональное истощение, деперсонализация.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Неплюева Г.А.* — врач кардиолог, специалист отдела научного сопровождения кадрового обеспечения Управления по реализации федеральных проек-

тов, ORCID: 0000-0001-8811-2450, Соловьева А.Е. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, зав. отделом научного сопровождения и кадрового обеспечения службы анализа и перспективного планирования Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0002-0013-0660, Кривополенова С.Д. — специалист отдела мониторинга и анализа показателей регионального здравоохранения Службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0002-0013-0660, Соловьев А.Е. — зав. отделом регионального взаимодействия службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0003-2378-9940, Зайцев В.В. — ведущий специалист отдела научного сопровождения кадрового обеспечения Службы анализа и перспективного планирования Управления по реализации федеральных проектов, аспирант кафедры кардиологии Института медицинского образования, ORCID: 0000-0003-1905-2575, Звартау Н.Э. — к.м.н., зам. генерального директора по работе с регионами, доцент кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-6533-5950, Конради А.О. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зам. генерального директора по научной работе, руководитель научно-исследовательским отделом артериальной гипертензии, зав. кафедрой организации управления и экономики здравоохранения Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-8169-7812, Виллевалде С.В. — д.м.н., профессор, начальник службы анализа и перспективного планирования Управления по реализации федеральных проектов, зав. кафедрой кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-7652-2962.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

neplyueva_ga@almazovcentre.ru

РФ — Российская Федерация, COVID-19 — Coronavirus disease 2019, MBI — Maslach Burnout Inventory.

Рукопись получена 25.12.2022

Рецензия получена 05.01.2023

Принята к публикации 20.01.2023



Для цитирования: Неплюева Г.А., Соловьева А.Е., Кривополенова С.Д., Соловьев А.Е., Зайцев В.В., Звартау Н.Э., Конради А.О., Виллевалде С.В. Распространенность синдрома профессионального выгорания среди практикующих кардиологов в субъектах Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1S):5320. doi:10.15829/1560-4071-2023-5320. EDN TABKJG

Prevalence of professional burnout among practicing cardiologists in the constituent entities of the Russian Federation

Nepluyeva G.A., Solovieva A.E., Krivopolenova S.D., Solovyov A.E., Zaitsev V.V., Zvartau N.E., Konradi A.O., Villevalde S.V.

The burnout syndrome among healthcare professionals is a headline problem in the world, as it leads to poor health of medical workers, affects patient satisfaction with health care and the healthcare system as a whole. At the same time, existing preventive measures can improve the well-being of staff.

Aim. To study the prevalence of professional burnout syndrome among practicing cardiologists in the Russian Federation (RF).

Material and methods. This cross-sectional study was carried out using the method of online anonymous surveying. The inclusion criterion was the current

practical activity in the RF. The study involved 452 cardiologists from 8 federal districts (women; n=377, 83,4%), 48,2% of which worked in a hospital. Occupational burnout was assessed using the Maslach Burnout Inventory (MBI) questionnaire in the Russian language adaptation for healthcare workers by N. E. Vodopyanova and E. S. Starchenkova. The score was calculated on three subscales (emotional exhaustion, depersonalization, personal accomplishment), the maximum score for the subscales was 54, 30 and 48, respectively. The personal accomplishment subscale is the opposite as follows: the higher the score, the less the symptom severity. Additionally, demographic parameters, working conditions, the desire to change job and field of activity were taken into account. Regression analysis was used to establish associations of burnout with factors.

Results. The median score of the emotional exhaustion subscale was 29,5 (23,0; 35,0) points, depersonalization — 12,0 (8,0; 16,0) and personal accomplishment — 32,0 (28,0; 37,0). Men had higher depersonalization score than women as follows: 15,0 (10,0; 18,0) vs 11,0 (8,0; 15,0), $p=0,001$. High degrees of emotional exhaustion and depersonalization (burnout) were found in 235 (52%) cardiologists, while all three symptoms simultaneously — in 132 (29,2%) doctors. There were no symptoms of burnout in 84 (18,6%) cardiologists. A high degree of burnout was associated with a desire to change job ($p<0,001$).

Conclusion. A high prevalence of professional burnout among practicing cardiologists in the RF was revealed, which, in turn, is associated with the desire to change job or occupation.

Keywords: professional burnout, cardiologists, emotional exhaustion, depersonalization.

Relationships and Activities: none.

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Nepliyeva G. A.* ORCID: 0000-0001-8811-2450, Solovieva A. E. ORCID: 0000-0002-0013-0660, Krivopolenova S. D. ORCID: 0000-0002-9641-0084, Solovyov A. E. ORCID: 0000-0003-2378-9940, Zaitsev V. V. ORCID: 0000-0003-1905-2575, Zvartau N. E. ORCID: 0000-0001-6533-5950, Konradi A. O. ORCID: 0000-0001-8169-7812, Villevalde S. V. ORCID: 0000-0001-7652-2962.

*Corresponding author: nepliyeva_ga@almazovcentre.ru

Received: 25.12.2022 **Revision Received:** 05.01.2023 **Accepted:** 20.01.2023

For citation: Nepliyeva G. A., Solovieva A. E., Krivopolenova S. D., Solovyov A. E., Zaitsev V. V., Zvartau N. E., Konradi A. O., Villevalde S. V. Prevalence of professional burnout among practicing cardiologists in the constituent entities of the Russian Federation. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1S):5320. doi:10.15829/1560-4071-2023-5320. EDN TABKJG

Ключевые моменты

- Для определения распространенности синдрома профессионального выгорания среди практикующих на территории Российской Федерации кардиологов проведено поперечное исследование методом анонимного онлайн анкетирования с применением опросника MBI в русскоязычной адаптации.
- Анкету заполнили 452 кардиолога из учреждений различной формы собственности.
- Установлено, что >50% кардиологов имеют высокую степень эмоционального истощения и деперсонализации.
- Выявление симптомов выгорания высокой степени ассоциировано с желанием сменить работу.

Key messages

- To determine the prevalence of professional burnout among practicing cardiologists in the Russian Federation, a cross-sectional study was conducted using online anonymous surveying with MBI questionnaire in Russian language adaptation.
- The questionnaire was completed by 452 cardiologists from institutions of different types of incorporation.
- We established that more than 50% of cardiologists have a high emotional exhaustion and depersonalization.
- Identification of severe burnout symptoms is associated with the desire to change job.

Стресс на рабочем месте может влиять на самочувствие работников и эффективность их труда. По сравнению с другими сферами деятельности медицинская среда со свойственными ей напряженными рабочими днями, нехваткой времени, эмоциональными и умственными нагрузками может подвергать врачей большому риску профессионального выгорания [1]. Выгорание имеет негативные последствия со стороны здоровья, ассоциировано с депрессией, появлением суицидальных мыслей, а также часто сочетается с курением и злоупотреблением алкоголем [2-4].

Согласно трехкомпонентной модели С. Maslach, выгорание — психологический синдром, включающий эмоциональное истощение, деперсонализа-

цию, редукцию личных достижений, развивающийся в связи с длительным стрессом на работе [5]. По различным данным распространенность выгорания среди врачей варьирует от 10 до 60% [1, 4, 6]. Среди причин, приводящих к данному состоянию, отмечают постоянно растущие объем работы и степень ответственности за жизнь и здоровье пациентов, большое число контактов с больными людьми и их родственниками, меняющиеся условия труда, работу с электронными медицинскими документами, необходимость проводить много времени в тесном коллективе или "команде" специалистов, повышенные требования к профессиональной компетентности и самоотдаче, контроль со стороны руководства, а также личностные особенности специалистов [7-9].

Таблица 1

Оценка уровня выгорания

Субшкала	Степень выгорания (количество баллов)		
	Низкая	Средняя	Высокая
Эмоциональное истощение	0-15	16-24	≥25
Деперсонализация	0-5	6-10	≥11
Редукция личных достижений	≥37	31-36	≤30

Выгорание среди врачей влияет не только на их самочувствие, но и на лечение пациентов, взаимодействие с коллегами и на систему здравоохранения в целом [10]. Результаты опроса показывают, что пациенты менее удовлетворены консультациями с врачами, испытывающими выгорание [11]. В некоторых зарубежных исследованиях показана связь выгорания с врачебными ошибками [3, 4, 12-14]. Системы здравоохранения в таких случаях несут финансовые потери, связанные с повышенной текучестью кадров [15].

Врачи кардиологи относятся к числу специалистов, которые могут быть особенно подвержены стрессу ввиду высокой распространенности тяжелых форм сердечно-сосудистых заболеваний, необходимостью быстрого принятия решений, повышенного риска неблагоприятных событий и смерти пациентов, в особенности в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). В США в 2022г 42% кардиологов испытывали выгорание¹.

В Российской Федерации (РФ) исследования, посвященные изучению распространенности выгорания среди врачей, немногочисленны [16-19]. В наиболее крупном исследовании среди 1668 врачей различных специальностей в Томской области, при анкетировании с использованием опросника MBI (Maslach Burnout Inventory), высокая и крайне высокая степень профессионального выгорания была выявлена у 63% специалистов [16]. Распространенность выгорания среди кардиологов на территории РФ ранее не изучалась.

Цель: определить распространенность синдрома профессионального выгорания среди практикующих кардиологов на территории РФ.

Материал и методы

Дизайн исследования. Специалистами ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России спланировано и проведено поперечное исследование в период с ноября 2021 по март 2022гг. Основным методом являлось анонимное онлайн анкетирование врачей, в связи с чем информированное согласие не требовалось. Критериями включения являлась практическая деятельность в качестве врача кардиолога на террито-

рии РФ, в медицинской организации любой формы собственности, как по основному месту работу, так и по совместительству. Анкета была опубликована на сайтах ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России, Российского кардиологического общества (РКО), дополнительно посылалась рассылка анкеты по электронной почте членам РКО.

Смещение выборки, связанное с дизайном исследования и различным откликом врачей в федеральных округах на предложение принять участие в анкетировании, является одним из ограничений исследования.

Основу разработанной анкеты составлял наиболее часто используемый для оценки выгорания опросник MBI (Maslach Burnout Inventory) в русскоязычной адаптации Н.Е. Водопьяновой и Е.С. Старченковой для медицинских работников [20]. Опросник содержит 22 утверждения о чувствах и переживаниях, связанных с выполнением профессиональных обязанностей. Симптомы профессионального выгорания распределены по трем субшкалам: эмоциональное истощение (9 утверждений), деперсонализация (5 утверждений), редукция личных достижений (8 утверждений). Каждое утверждение оценивалось от 0 до 6 баллов ("никогда" — 0 баллов, "очень редко" — 1 балл, "редко" — 2 балла, "иногда" — 3 балла, "часто" — 4 балла, "очень часто" — 5 баллов, "всегда" — 6 баллов). Субшкала "редукция личных достижений" является обратной, утверждению "никогда" соответствует 6 баллов, утверждению "всегда" — 0 баллов. Баллы суммировались для каждой из субшкал, максимальная сумма баллов для субшкалы "эмоциональное истощение" — 54, "деперсонализация" — 30, "редукция личных достижений" — 48. Оценивали уровень каждого симптома выгорания по отдельности и их сочетания. Чем выше количество баллов по субшкалам эмоционального истощения и деперсонализации и чем ниже по шкале редукции личных достижений, тем выше уровень выгорания. Выделяли низкий, средний и высокий уровень выгорания по каждой из субшкал (табл. 1) [21].

Сформированным синдромом выгорания считали выявление высоких показателей по субшкалам "эмоциональное истощение" и "деперсонализация". Крайней степенью выгорания считали высокие значения по всем трем субшкалам.

¹ <https://www.medscape.com/slideshow/2022-lifestyle-burnout-6014664#2>.

Таблица 2

**Характеристика врачей кардиологов,
принявших участие в исследовании**

Показатель	Всего, n=452, N (%)	Женщины, n=377, N (%)	Мужчины, n=75, N (%)	P
Возраст, лет (Me (Q1; Q3))	38 (32; 46)	38 (32; 46)	37 (29; 46)	0,452
Семейное положение				
Замужем/женат	295 (65,3)	244 (64,7)	51 (68)	0,586
Не замужем/холост	157 (34,7)	133 (35,3)	24 (32)	
Дети				
Есть дети	307 (67,9)	261 (69,2)	46 (61,3)	0,181
Нет детей	145 (32,1)	116 (30,8)	29 (38,7)	
Стаж, лет (Me, (Q1; Q3))	13 (6; 21)	13 (7; 21)	13 (5; 22)	0,466
Местность				
Городская	429 (94,9)	357 (94,7)	72 (96)	0,639
Сельская	23 (5,1)	20 (5,3)	3 (4)	
Федеральный округ				
ДФО	4 (0,9)	3 (0,8)	1 (1,3)	0,770
ПФО	148 (32,7)	126 (33,4)	22 (29,3)	
СЗФО	81 (17,9)	70 (18,6)	11 (14,7)	
СКФО	20 (4,4)	17 (4,5)	3 (4)	
СФО	25 (5,5)	20 (5,3)	5 (6,7)	
УФО	29 (6,4)	26 (6,9)	3 (4)	
ЦФО	58 (12,8)	45 (11,9)	13 (17,3)	
ЮФО	87 (19,2)	70 (18,6)	17 (22,7)	
Форма занятости				
Основная работа	284 (62,8)	234 (62,1)	50 (66,7)	0,628
Основная и совместительство	97 (21,5)	84 (22,3)	13 (17,3)	
Только совместительство	71 (15,7)	59 (15,6)	12 (16)	
Тип работы				
Только дневная	270 (59,7)	240 (63,7)	30 (40)	0,001
Дневная и суточная	163 (36,1)	122 (32,4)	41 (54,7)	
Только суточная	19 (4,2)	15 (4)	4 (5,3)	
Место работы*				
Поликлиника	65 (14,4)	59 (15,6)	6 (8)	0,426
Краевая/республиканская/областная/окружная больница	99 (21,9)	79 (21)	20 (26,7)	
НМИЦ	43 (9,5)	38 (10,1)	5 (6,7)	
Городская больница	91 (20,1)	72 (19,1)	19 (25,3)	
Частная медицинская организация	29 (6,4)	22 (5,8)	7 (9,3)	
Кардиологический диспансер	44 (9,7)	37 (9,8)	7 (9,3)	
Научно-исследовательский центр (специализированный центр)	30 (6,6)	27 (7,2)	3 (4)	
ВУЗ (университетская клиника)	11 (2,4)	10 (2,7)	1 (1,3)	
Центральная районная больница	40 (8,8)	33 (8,8)	7 (9,3)	
Условия оказания помощи				
Амбулаторные	218 (48,2)	192 (50,9)	26 (34,7)	0,010
Стационарные	234 (51,8)	185 (49,1)	49 (65,3)	
Хотят сменить работу	212 (46,9)	173 (45,9)	39 (52)	0,333
Хотят сменить профессию	112 (24,8)	90 (23,9)	22 (29,3)	0,317

Примечания: данные представлены как n (%). * — учитывалось основное место работы, на котором врач работает по специальности "кардиология" или, при отсутствии такового, место работы по совместительству.

Сокращения: ДФО — Дальневосточный федеральный округ, НМИЦ — научный исследовательский центр, ПФО — Приволжский федеральный округ, СЗФО — Северо-Западный федеральный округ, СКФО — Северо-Кавказский федеральный округ, СФО — Сибирский федеральный округ, УФО — Уральский федеральный округ, ЦФО — Центральный федеральный округ, ЮФО — Южный федеральный округ.

Для изучения факторов, ассоциированных с выгоранием, в анкету дополнительно включили информацию о возрасте, поле, семейном положении, месте и характере работы, стаже, желании сменить место работы или профессию. Также респондентов просили распределить от большего к меньшему уровню значимости факторы, влияющие на удовле-

творенность работой (заработная плата, профессиональная поддержка коллектива, уровень оснащения учреждения и доступность обследования для пациентов, лояльность руководства, контингент пациентов, перспектива карьерного и профессионального роста, степень ежедневной рабочей нагрузки).

Статистический анализ. Для статистической обработки результатов исследования использовали программу SPSS 25.0. Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных частот, количественные — в виде медианы, первого и третьего квартилей (Me (Q1; Q3)). Для сравнения частот качественных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона. Для оценки различия в двух и более независимых выборках — непараметрический критерий U Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Нулевая гипотеза об отсутствии различия значений между группами отвергалась при $p < 0,05$. Регрессионный анализ использовали для выявления ассоциаций симптомов выгорания и желания сменить работу или профессию. Для расчета отношения шансов сменить работу в зависимости от степени выгорания, 1 и 2 степени объединяли в одну группу "без выгорания", 3 степень — фактор выгорания.

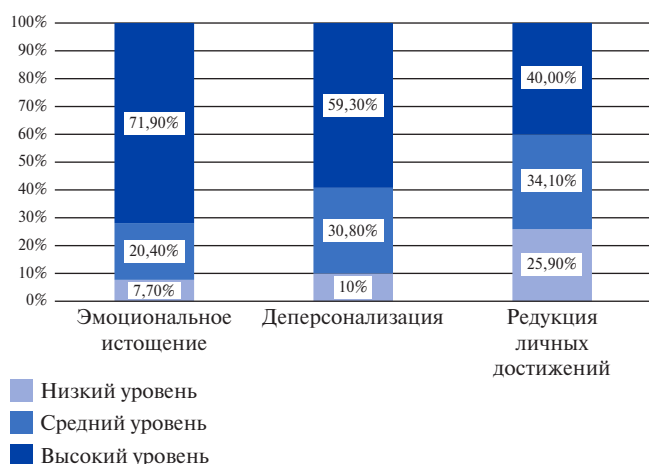


Рис. 1. Структура распределения признаков выгорания среди кардиологов.

Таблица 3

Факторы, связанные с выгоранием у кардиологов

Параметр	N	Эмоциональное истощение	Деперсонализация	Редукция личных достижений
		Me (Q1; Q3)	Me (Q1; Q3)	Me (Q1; Q3)
Возраст, лет				
23-30	97	29,0 (24,5; 36,0)	13,0 (9,0; 17,0)	32,0 (28,0; 37,0)
31-40	164	29,5 (23,0; 35,0)	12,0 (8,0; 17,0)	33,0 (28,25; 37,0)
41-50	118	31,0 (23,0; 36,25)	12,0 (8,0; 16,0)	31,0 (28,0; 35,0)
>51	73	29,0 (22,0; 34,5)	11,0 (7,0; 15,0)	32,0 (28,5; 36,5)
P		0,309	0,257	0,498
Пол				
Женский	377	30,0 (24,0; 35,0)	11,0 (8,0; 15,0)	32,0 (29,0; 37,0)
Мужской	755	29,0 (22,0; 36,0)	15,0 (10,0; 18,0)	31,0 (26,0; 36,0)
P		0,765	0,001	0,091
Семейное положение				
Замужем/женат	295	30,0 (24,0; 35,0)	12,0 (8,0; 16,0)	32,0 (29,0; 37,0)
Не замужем/холост	157	29,0 (22,0; 36,0)	12,0 (8,5; 16,0)	32,0 (27,5; 36,5)
P		0,636	0,759	0,634
Дети				
Есть дети	307	30,0 (23,0; 35,0)	12,0 (8,0; 16,0)	32,0 (29,0; 37,0)
Нет детей	145	29,0 (24,0; 36,0)	12,0 (9,0; 18,0)	32,0 (28,0; 37,0)
p		0,861	0,093	0,706
Стаж, лет				
1-15	269	29,0 (24,0; 35,0)	12,0 (8,5; 17,0)	32,0 (28,0; 37,0)
16-30	143	31,0 (23,0; 36,0)	12,0 (8,0; 15,0)	31,0 (29,0; 35,0)
>31	40	27,5 (22,0; 31,75)	11,0 (7,0; 14,0)	32,0 (28,25; 39,0)
p		0,071	0,078	0,390

Таблица 3. Продолжение

Параметр	N	Эмоциональное истощение Me (Q1; Q3)	Деперсонализация Me (Q1; Q3)	Редукция личных достижений Me (Q1; Q3)
Местность				
Городская	429	30,0 (24,0; 35,0)	12,0 (8,0; 16,0)	32,0 (28,5; 37,0)
Сельская	23	27,0 (17,0; 35,0)	12,0 (7,0; 15,0)	30,0 (27,0; 35,0)
p		0,204	0,298	0,467
Федеральный округ				
ДФО	4	23,0 (18,8; 28,0)	14,0 (11,0; 14,75)	32,5 (30,0; 39,5)
ПФО	148	29,0 (23,0; 34,0)	12,0 (8,0; 16,0)	32,0 (29,0; 36,8)
СЗФО	81	28,0 (21,5; 35,0)	11,0 (7,0; 15,5)	32,0 (28,0; 37,5)
СКФО	20	34,0 (26,5; 42,8)	13,5 (9,25; 17,8)	33,0 (28,5; 36,8)
СФО	25	33,0 (27,0; 39,0)	11,0 (8,5; 18,0)	30,0 (26,0; 33,0)
УФО	29	32,0 (27,5; 38,0)	12,0 (10,0; 16,5)	31,0 (28,5; 35,5)
ЦФО	58	28,0 (21,8; 32,3)	12,0 (8,8; 15,0)	32,0 (29,8; 37,3)
ЮФО	87	30,0 (25,0; 37,0)	13,0 (9,0; 18,0)	32,0 (27,0; 38,0)
p		0,044	0,296	0,833
Форма занятости				
Основная работа	284	29,5 (24,0; 35,75)	12,0 (8,0; 16,0)	31,0 (28,0; 36,0)
Основная и совместительство	97	29,0 (22,0; 36,0)	12,0 (8,0; 16,0)	34,0 (30,0; 39,0)
Только совместительство	71	30,0 (25,0; 34,0)	12,0 (8,0; 16,0)	32,0 (28,0; 39,0)
p		0,943	0,711	0,011
Тип работы				
Только дневная	270	30,0 (23,0; 35,0)	11,0 (8,0; 15,0)	32,0 (28,75; 37,0)
Дневная и суточная	163	30,0 (23,0; 38,0)	13,0 (9,0; 17,0)	33,0 (28,0; 37,0)
Только суточная	19	29,0 (26,0; 35,0)	12,0 (11,0; 17,0)	31,0 (27,0; 33,0)
p		0,451	0,011	0,388
Место работы				
Больница 3 уровня	112	30,0 (25,0; 36,4)	14,0 (10,0; 18,0)	32,0 (27,0; 37,0)
Медицинские организации первичного контакта	94	30,0 (24,8; 34,3)	12,0 (8,0; 16,0)	32,0 (28,0; 37,0)
ГБ, ЦРБ	129	29,0 (22,5; 35,0)	12,0 (8,0; 16,0)	32,0 (28,5; 36,5)
Специализированный центр	117	29,0 (22,5; 35,0)	10,0 (7,0; 15,0)	33,0 (29,5; 38,0)
p		0,147	0,002	0,644
Условия оказания помощи				
Амбулаторные	218	29,0 (22,0; 35,0)	11,5 (8,0; 16,0)	32,0 (29,0; 37,0)
Стационарные	234	30,0 (24,0; 37,0)	12,0 (9,0; 16,0)	32,0 (28,0; 36,0)
p		0,169	0,087	0,263
Рабочая нагрузка				
До 1 ставки	234	29,0 (22,0; 35,0)	12,0 (8,0; 16,0)	32,0 (28,0; 35,0)
1,25-1,5 ставки	163	30,0 (25,0; 36,0)	12,0 (9,0; 15,0)	32,0 (29,0; 37,0)
>1,5 ставки	55	30,0 (24,0; 38,0)	12,0 (8,0; 17,0)	34,0 (29,0; 39,0)
p		0,211	0,958	0,050
Хотят сменить работу				
Да	212	34,0 (28,0; 39,0)	14,0 (10,0; 18,0)	30,0 (27,0; 35,0)
Нет	240	27,0 (21,0; 32,0)	10,0 (7,0; 14,0)	33,0 (30,0; 38,0)
p		<0,001	<0,001	<0,001
Хотят сменить профессию				
Да	112	35,00 (30,00; 41,75)	16,0 (11,0; 19,0)	30,0 (26,0; 35,0)
Нет	340	28,0 (22,0; 34,0)	11,0 (8,0; 15,0)	32,0 (29,0; 37,0)
p		<0,001	<0,001	<0,001

Сокращения: ГБ — городская больница, ДФО — Дальневосточный федеральный округ, ПФО — Приволжский федеральный округ, СЗФО — Северо-Западный федеральный округ, СКФО — Северо-Кавказский федеральный округ, СФО — Сибирский федеральный округ, УФО — Уральский федеральный округ, ЦРБ — центральная районная больница, ЦФО — Центральный федеральный округ, ЮФО — Южный федеральный округ.

Таблица 4

Частота выявления симптомов выгорания высокой степени среди кардиологов
в зависимости от их желания сменить работу или профессию

Высокая степень по субшкале	Хотят сменить работу		Хотят сменить профессию	
	Да, N (%)	Нет, N (%)	Да, N (%)	Нет, N (%)
Ни по одной из субшкал	18 (8,5)	66 (27,5)	5 (4,5)	79 (23,2)
По 1 субшкале	35 (16,5)	59 (24,6)	14 (12,5)	80 (23,5)
По 2 субшкалам	71 (33,5)	71 (29,6)	40 (35,7)	102 (30)
По 3 субшкалам	88 (41,5)	44 (18,3)	53 (47,30)	79 (23,2)

Таблица 5

Однофакторный регрессионный анализ,
связь желания сменить работу с значением симптомов выгорания

Предиктор	ОШ	95% ДИ (ОШ)	p
Количество баллов по шкале "эмоциональное истощение"	1,08	1,05-1,11	<0,0001
Количество баллов по шкале "деперсонализация"	1,08	1,03-1,13	0,0013
Количество баллов по шкале "редукция личных достижений"	0,97	0,96-1,00	0,026

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

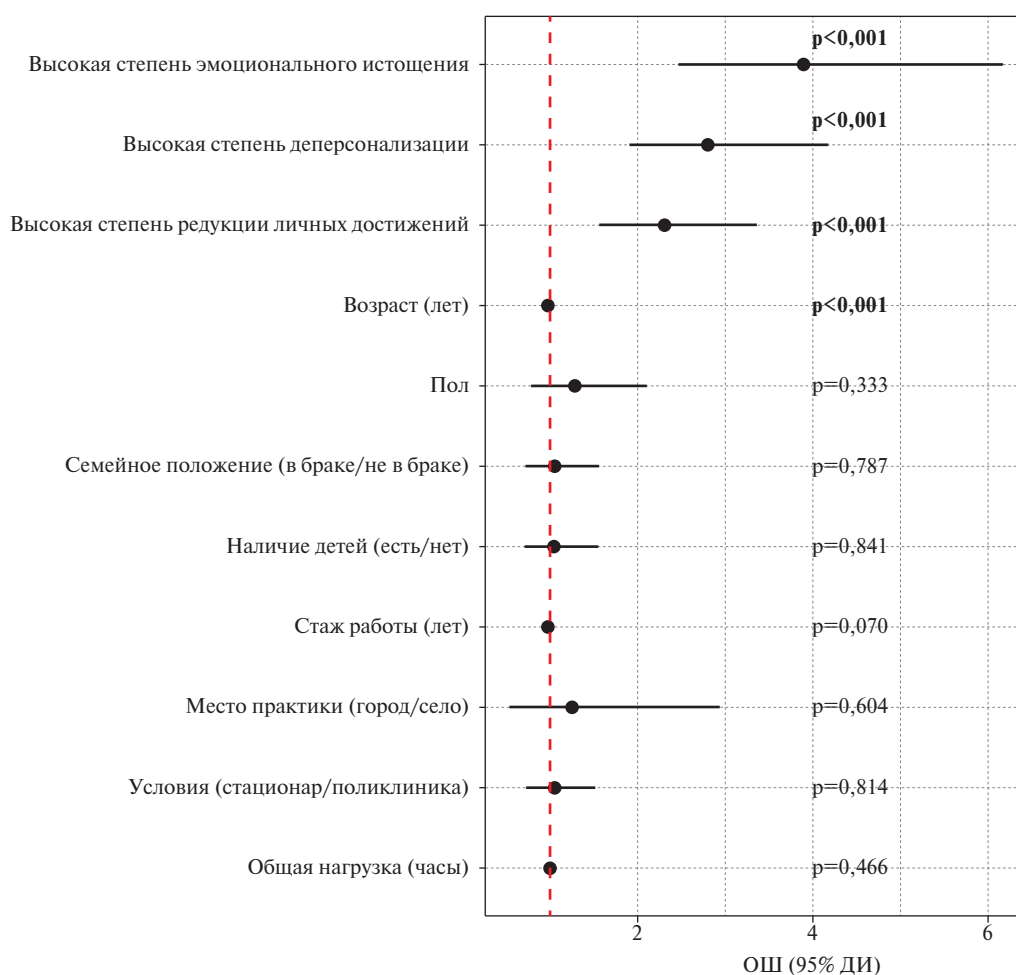


Рис. 2. Связь симптомов выгорания и возраста с желанием сменить работу, однофакторный логистический регрессионный анализ.

Примечание: представлены ОШ для высокой степени симптомов выгорания по сравнению с низкой и средней, объединенных в одну группу контроля.

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

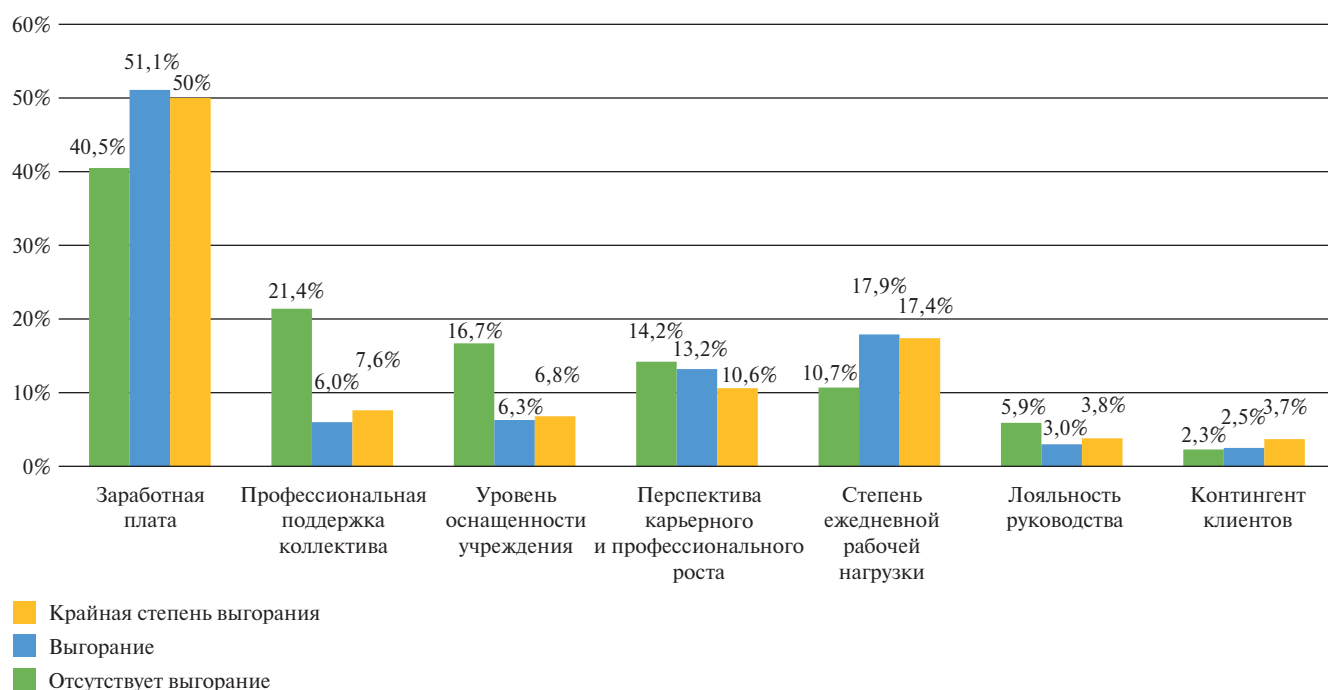


Рис. 3. Распределение по значимости факторов, влияющих на удовлетворенность работой с точки зрения врачей кардиологов (отсутствует выгорание — не выявлено высоких значений ни по одной из субшкал, выгорание — сочетание высокой степени эмоционального истощения и деперсонализации, крайняя степень выгорания — высокие значения по всем трем субшкалам).

Результаты

Характеристика врачей кардиологов, принявших участие в исследовании

В исследовании приняли участие 452 кардиолога из 8 федеральных округов, наиболее представленным федеральным округом оказался Приволжский. Женщины кардиологи представляли большинство данной выборки. Медиана возраста опрошенных составила 38 лет. Большая часть респондентов состояла в браке и имела детей. Средний стаж работы для всех врачей составил 14,8 лет. Практически все специалисты работали в городах. По условиям оказания помощи кардиологи распределились практически поровну. Мужчины чаще совмещали дневной и суточный тип работы и работали в стационарных условиях (табл. 2).

Оценка распространенности выгорания

При оценке выгорания во всей выборке среднее количество баллов по субшкале "эмоциональное истощение" составило 29,5 (23,0; 35,0) баллов, "деперсонализация" — 12,0 (8,0; 16,0), "редукция личных достижений" — 32,0 (28,0; 37,0). Высокие значения по субшкале "эмоциональное истощение" выявлены у 71,9% (n=325) кардиологов, "деперсонализация" — у 59,3% (n=268), "редукция личных достижений" — у 40% (n=180) респондентов (рис. 1). У 81,4% (n=368) кардиологов выявлено от 1 до 3 симптомов выгорания высокой степени, среди них сочетание высокой степени эмоционального истощения и деперсонали-

зации (выгорание) — у 52% (n=235), все 3 симптома одновременно (крайняя степень выгорания) — у 29,2% (n=132). Не отмечено симптомов выгорания у 18,6% (n=84) врачей.

Анализ факторов, ассоциированных с выгоранием

Факторы, ассоциированные с синдромом выгорания среди кардиологов, представлены в таблице 3. Медиана количества баллов по субшкале "деперсонализация" выше для мужчин (p=0,001), а также для специалистов, работающих в больницах 3 уровня (p=0,002), совмещающих дневную и суточную работу (p=0,011).

В исследовании не выявлено статистически значимых различий распространенности симптомов выгорания в зависимости от семейного положения, наличия детей, места жительства, местности, условий оказания помощи.

Ассоциация выгорания с желанием сменить место работы или профессию

На вопрос "Хотите ли Вы сменить работу?" положительно ответили 46,9% кардиологов, а на вопрос "Хотите ли Вы сменить профессию?" — 24,8% специалистов (табл. 2).

Группы в зависимости от желания врачей сменить работу или профессию отличались только по степени выгорания по каждой из субшкал (p<0,001) (табл. 3). Среди врачей, желающих сменить работу или профессию, чаще выявлялись ≥2 симптомов выгорания (табл. 4).

При однофакторном логистическом регрессионном анализе выявлена статистически значимая связь желаний сменить работу с симптомами выгорания и возрастом. Вероятность желаний сменить работу возрастала с увеличением числа баллов по субшкалам "эмоциональное истощение" и "деперсонализация" и снижалась с увеличением числа баллов по субшкале "редукция личных достижений" (табл. 5).

Установлены более высокие шансы наличия желаний сменить работу у лиц с высокой степенью эмоционального истощения по сравнению с врачами с низкой и средней степенью. Аналогичные связи наблюдались в случае высокой степени деперсонализации и редукции личных достижений относительно наличия низкой и средней степени данных симптомов (рис. 2).

Для желаний сменить профессию также выявлены статистически значимые ассоциации с симптомами выгорания, однако связь слабая.

Оценка факторов, влияющих на удовлетворенность работой

Также были проанализированы факторы, влияющие на удовлетворенность работой. Для большинства респондентов самым значимым фактором оказался уровень заработной платы; для врачей, испытывающих выгорание, в большей степени. Для всех врачей наименьшее значение имели лояльность руководства и контингент пациентов. Обращает внимание, что для кардиологов с симптомами выгорания, следующими по важности факторами являются перспектива карьерного роста и уровень нагрузки, тогда как для кардиологов без выгорания — профессиональная поддержка коллектива, уровень оснащенности учреждения (рис. 3). Это может указывать на различия в отношении к работе у врачей с симптомами выгорания и без, связанные с их личностными особенностями и определяющими "подверженность" выгоранию.

Обсуждение

Данное исследование, с фокусом на кардиологов, в РФ проведено впервые, и полученные данные важны для дальнейших работ в этой области. В исследовании выявлена высокая распространенность выгорания среди практикующих кардиологов в РФ (52%).

Средние значения баллов по шкале "эмоциональное истощение" в нашей выборке были выше, чем в других исследованиях с использованием этого же инструмента (опросника MBI): ("эмоциональное истощение" — 29,5 баллов в настоящем исследовании против 19 в Казахстане и 21,3 в Германии), а средние значения по шкале "редукция личных достижений" в нашей выборке ниже (32,0 vs 41 и 36,3, соответственно) [22, 23]. На результаты анкетирования могла повлиять характеристики врачей, повышенная нагрузка на кардиологов вследствие пандемии

COVID-19, т.к. многие врачи могли быть задействованы в работе в "красных зонах" или сталкиваться с увеличением потока пациентов на фоне осложнений и последствий COVID-19 [24]. По некоторым данным распространенность выгорания среди специалистов, работавших с пациентами с COVID-19, увеличилась с 20 до 40% на пике пандемии^{2,3}. Кроме того, увеличение распространенности сердечно-сосудистых заболеваний в последнее время, демографические сдвиги в сторону "старения" населения связаны с повышенной нагрузкой на кардиологическую службу и кардиологов, что также может повышать риск выгорания. Возможность своевременного вмешательства и устранения данного синдрома, улучшение здоровья врачей с целью повышения эффективности их работы и системы оказания медицинской помощи, делают любые исследования в этой области актуальными.

Наиболее частым симптомом выгорания оказалось эмоциональное истощение (72%). Статистически значимые различия выявлены для значений по субшкале "деперсонализация". Более высокие уровни деперсонализации были выявлены среди кардиологов, работающих в больницах 3 уровня, совмещающих дневную и суточную работу. Помимо часов, проводимых на работе, это можно объяснить более тяжелым профилем пациентов, их количеством, а также другими факторами, связанными с профессией. Кардиологи мужчины имели большее число баллов по шкале "деперсонализация". Аналогичные различия по деперсонализации были обнаружены среди врачей других специальностей [9, 25]. Возможно, это связано с тем, что женщины больше способны на эмпатию, чем мужчины. Не только среди врачей, но и в других профессиях мужчинам присуща высокая степень деперсонализации и высокая оценка своей профессиональной успешности, а женщины в большей степени подвержены эмоциональному истощению [21]. В то же время в польском исследовании продемонстрировано, что высокая степень деперсонализации — независимый предиктор врачебных ошибок [4].

Так же, как и в исследовании, проведенном в Германии, мы не выявили какой-либо связи между выгоранием и наличием семьи, места жительства и местностью, в которой врачи практикуют, и условий оказания помощи, что, вероятно, связано с однородностью выборки.

В данном исследовании выявлена связь желаний врачей сменить место работы с высокой степенью выгорания по каждой из субшкал. Данные ассоциации также были продемонстрированы в исследова-

² <https://www.dicardiology.com/content/burnout-rate-doubles-cardiology-clinicians-amid-covid-19-pandemic>.

³ <https://www.healio.com/news/cardiology/20210709/more-than-1-in-3-cardiology-professionals-reported-burnout-during-covid19-pandemic>.

ниях в Германии и США [22, 25]. Возможно, синдром выгорания до сих пор был недооцененным фактором текучести кадров в РФ, но он потенциально может влиять на доступность медицинской помощи. Среди кардиологов уровень заработной платы оказался наиболее важным фактором удовлетворенности работой. Однако денежное вознаграждение не является решающим условием при принятии решения. Это доказывают выявленные связи желания сменить работу и степени выгорания. В другом исследовании, проведенном в США, врачи, страдающие от выгорания, хотели сменить работу как при условии увеличения заработной платы на 20%, так и в случае снижения ее на 20% [25]. Таким образом, удовлетворительный уровень заработной платы вместе с методами профилактики выгорания могут быть эффективны для предупреждения оттока кадров.

Практическое применение результатов исследования

Необходимо учитывать выявленную связь высокой степени выгорания и желания поменять работу, т.к. это может вносить вклад в снижение доступности медицинской помощи. Данные результаты сопоставимы с результатами зарубежных исследований и имеют важное значение для совершенствования кадровой политики. Однако требуются более крупные исследования, в т.ч. на национальном уровне, для более детальной оценки распространенности выгорания среди кардиологов и разработки стратегий борьбы с данной проблемой. Одним из способов предотвращения повышенной текучести кадров может стать включение анкетирования работников для выявления выгорания во время ежегодного медицинского осмотра с последующим принятием мер по снижению уровня стресса, связанного с профессиональной деятельностью.

Ограничения исследования. Для выявления симптомов выгорания использовалась русскоязычная

версия опросника МВИ и значения субшкал, стандартизированные для российской выборки. Данная методика не предполагает обобщенную оценку степени выгорания, а только его компонентов и их сочетаний.

Ограничения данного исследования связаны с отсутствием учета и анализа личностных особенностей врачей, которые влияют на стрессоустойчивость и развитие тех или иных психологических симптомов. Однородность и малый размер выборки, возможно, повлиял на отсутствие статистической значимости для различий внутри выборки по многим параметрам. Число кардиологов, принявших участие в опросе, составляет 3,5% от общего числа специалистов в государственной системе здравоохранения РФ, что ограничивает нас в обобщениях и требует дополнительных исследований в данной области.

Заключение

Более половины кардиологов (52%), практикующих в РФ, имеют высокую степень эмоционального истощения и деперсонализации, 26% специалистов характеризуются высокой степенью всех трех симптомов выгорания (крайняя степень выгорания). Более высокие степени деперсонализации ассоциировались с мужским полом, работой в больницах 3 уровня и рабочей нагрузкой. Установлено, что симптомы выгорания высокой степени являются факторами, увеличивающими вероятность желания сменить работу, что подчеркивает значимость разработки мер, направленных на снижение стресса, связанного с профессиональной деятельностью в целях предотвращения оттока кадров.

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

Литература/References

- Shanafelt TD, Boone S, Tan L, et al. Burnout and Satisfaction With Work-life Balance Among US Physicians Relative to the General US Population. *Arch Intern Med.* 2012;172(18):1377-85. doi:10.1001/archinternmed.2012.3199.
- Mikalauskas A, Benetis R, Sirvinskis E, et al. Burnout among anesthesiologists and intensive care physicians. *Open Medicine.* 2020;13(1):105-12. doi:10.1515/med-2018-0017.
- Menton NK, Shanafelt TD, Sinsky CA, et al. Association of physician burnout with suicidal ideation and medical errors. *JAMA Network open.* 2020;3(12):e2028780. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.28780.
- Owoc J, Manczak M, Tombarkiewicz M, et al. Burnout, well-being and self-reported medical errors among physicians. *Pol Arch Intern Med.* 2021;131(7-8):626-32. doi:10.20452/pamw.16033.
- Maslach C, Jackson SE, Leiter MP. Maslach Burnout Inventory. Third edition. 1998. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Ayisi-Boateng NK, Bankah ME, Ofori-Amankwah GK, et al. A cross-sectional self-assessment of burnout amongst a sample of doctors in Ghana. *Afr J Prim Health Care Fam Med.* 2020;12(1):a2336. doi:10.4102/phcfm.v12i1.2336.
- Patel RS, Bachu R, Adikey A, et al. Factors Related to Physician Burnout and Its Consequences: A Review. *Behav Sci (Basel).* 2018;8(11):98. doi:10.3390/bs8110098.
- Marques-Pinto A, Moreira S, Costa-Lopes R, et al. Predictors of Burnout Among Physicians: Evidence From a National Study in Portugal. *Front. Psychol.* 2021;12:699974. doi:10.3389/fpsyg.2021.699974.
- Picquendar G, Guedon A, Moulinet F, et al. Influence of medical shortage on GP burnout: a cross-sectional study. *Family Practice.* 2019;36(3):291-6. doi:10.1093/fampra/cmz080.
- Mehta LS, Lewis JS, Duvernoy KS, et al. Burnout and Career Satisfaction Among U.S. Cardiologists. *JACC.* 2019;73(25):3345-53. doi:10.1016/j.jacc.2019.04.031.
- Anagnostopoulos F, Liolios E, Persefonis G, et al. Physician Burnout and Patient Satisfaction with Consultation in Primary Health Care Settings: Evidence of Relationships from a one-with-many Design. *J Clin Psychol Med Settings.* 2012;19(4):401-10. doi:10.1007/s10880-011-9278-8.
- Tawfik DS, Profit J, Morgenthaler TI, et al. Physician Burnout, Well-being, and Work Unit Safety Grades in Relationship to Reported Medical Errors. *Mayo Clin Proc.* 2018; 93(11):1571-80. doi:10.1016/j.mayocp.2018.05.014.
- Wen J, Cheng Y, Hu X, et al. Workload, burnout, and medical mistakes among physicians in China: A cross-sectional study. *BioScience Trends.* 2016;10(1):27-33. doi:10.5582/bst.2015.01175.
- Tsiga E, Panagopoulou E, Montgomery A. Examining the link between burnout and medical error: A checklist approach. *Burnout Research.* 2017;6(1-8). doi:10.1016/j.burn.2017.02.002.
- Han S, Shanafelt TD, Sinsky C, et al. Estimating the Attributable Cost Physician Burnout in the United States. *Ann Intern Med.* 2019;4(170):784-90. doi:10.7326/M18-1422.
- Kobyakova OS, Deev IA, Kulikov ES, et al. Professional burnout in healthcare workers in the Russian Federation in case of the Tomsk Region. *Profilakticheskaya Meditsina.*

- 2018;21(6):68-73. (In Russ.) Кобякова О.С., Деев И.А., Куликов Е.С. и др. Профессиональное выгорание медицинских работников в Российской Федерации на модели Томской области. Профилактическая медицина. 2018;21(6):68-73. doi:10.17116/profmed20182016168.
17. Khudova IYu, Ulumbekova GE. "Burnout" in young professionals: diagnosis, treatment, features in the era of COVID-19. ORGZDRAV: news, opinions, training. Vestnik VSHOUZ. 2021;7(1):42-62. (In Russ.) Худова И.Ю., Улумбекова Г.Э. "Выгорание" у медицинских работников: диагностика, лечение, особенности в эпоху COVID-19. ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ. 2021;7(1):42-62. doi:10.33029/2411-8621-2021-7-1-42-62.
18. Sinbukhova EV, Lubnin AYU, Popugaev KA. Burnout in anesthesiology and resuscitation. Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care". 2019;8(2):186-93. (In Russ.) Синбухова Е.В., Лубнин А.Ю., Попугаев К.А. Эмоциональное выгорание в анестезиологии-реаниматологии. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2019;8(2):186-93. doi:10.23934/2223-9022-2019-8-2-186-193.
19. Pogossova NV, Isakova SS, Sokolova OY, et al. Occupational Burnout, Psychological Status and Quality of Life in Primary Care Physicians Working in Outpatient Settings. Kardiologiya. 2021;61(6):69-78. (In Russ.) Погосова Н.В., Исакова С.С., Соколова О.Ю. и др. Особенности профессионального выгорания, психологического статуса и качества жизни врачей терапевтического профиля амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения. Кардиология. 2021;61(6):69-78. doi:10.18087/cardio.2021.6.n1538.
20. Vodopyanova EN, Starchenkova ES, Nasledov AD. Standardized questionnaire "Professional burnout" for specialists of socioeconomic professions. Bulletin of St. Petersburg State University. 2013;4:17-27. (In Russ.) Водошнянова Е.Н., Старченкова Е.С., Наследов А.Д. Стандартизированный опросник "Профессиональное выгорание" для специалистов социально-экономических профессий. Вестник СПбГУ. 2013;4:17-27.
21. Vodopyanova N, Starchenkova E. Burnout syndrome. 2nd edition. Peter. SPb. 2008. p.46, 158. (In Russ.) Водошнянова Н.Е., Старченкова Е.С. Синдром выгорания. 2 издание. Питер. СПб. 2008. с.46, 158. ISBN: 978-5-91180-891-4.
22. Pantenburg B, Lippa M, Konig H, et al. Burnout among young physicians and its association with physicians' wishes to leave: results of a survey in Saxony, Germany. Journal of Occupational Medicine and Toxicology. 2016;11:2. doi:10.1186/s12995-016-0091-z.
23. Vinnikov D, Dushpanova A, Kodasbaev A, et al. Occupational burnout and lifestyle in Kazakhstan cardiologists. Arch Public Health. 2019;77(13). doi:10.1186/s13690-019-0345-1.
24. Gan Y, Jiang H, Yang Y, et al. Prevalence of burnout and associated factors among general practitioners in Hubei, China: a cross-sectional study. BMC Public Health. 2019;19:1607. doi:10.1186/s12889-019-7755-4.
25. Huber NT, Ham SA, Qayyum M, et al. Association between Job Factors, Burnout, and Preference for a New Job, a Nationally Representative Physician Survey. J Gen Intern Med. 2018;33(6):789-91. doi:10.1007/s11606-018-4412-z.

Нарушения дыхания во сне у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка: представленность основных типов и их зависимость от этиологии хронической сердечной недостаточности

Крупичка К. С., Агальцов М. В., Береговская С. А., Мясников Р. П., Драпкина О. М.

Цель. Выявление и изучение характера нарушений дыхания во сне (НДС) в когорте больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной и умеренно сниженной фракцией выброса (ФВ), госпитализированных в стационар, а также уточнение связи между типом НДС, этиологией и степенью тяжести ХСН.

Материал и методы. В исследование были включены 117 пациентов с ХСН со сниженной и умеренно сниженной ФВ, госпитализированные в НМИЦ ТПМ с 2019 по 2021 гг. Всем пациентам выполнялось физикальное, лабораторное и инструментальное обследование, в т.ч. кардиореспираторное мониторирование сна. Пациенты были разделены на 3 группы в соответствии с типом и тяжестью НДС: без НДС или с легкой степенью НДС, преимущественно с обструктивным апноэ сна (ОАС) и преимущественно с центральным апноэ сна (ЦАС). Между этими группами были сопоставлены тяжесть НДС и клинические данные.

Результаты. Всего у 5 пациентов (4,27%) не были зарегистрированы какие-либо НДС, у 47 (40,17%) диагностировано ЦАС, а у 65 человек (55,56%) — ОАС разной степени тяжести. Доли пациентов с умеренной и тяжелой формами ЦАС и ОАС отличались незначительно и составили, соответственно, 35,9% (42 пациента) и 44,4% (52 пациента). Среди причин ХСН наибольшую долю во всех трех группах составила ишемическая болезнь сердца (41,88% от общего числа), неишемическая кардиомиопатия (26,5%), аритмогенная кардиомиопатия (15,38%) и другие причины (16,24%) (гипертоническая болезнь, миокардит, пороки сердца). Установлено, что сниженная ФВ <40%, конечный диастолический объем >210 мл и количество желудочковой эктопии (>300 экстрасистол/сут.) были ассоциированы с наличием ЦАС, а индекс массы тела >30 кг/м² традиционно был ассоциирован с ОАС.

Заключение. Более чем у половины пациентов с ХСН с низкой и умеренно сниженной ФВ выявляются НДС. Сниженная ФВ левого желудочка и желудочковая эктопическая активность ассоциирована с ЦАС, а увеличение индекса массы тела — с ОАС. Знание факторов риска, ассоциированных с НДС, может улучшить фенотипирование пациентов для индивидуализации терапии.

Ключевые слова: нарушение дыхания во сне, обструктивное апноэ сна, центральное апноэ сна, хроническая сердечная недостаточность.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Крупичка К. С.* — аспирант, врач-кардиолог 1 кардиологического отделения, ORCID: 0000-0001-8711-7348, Агальцов М. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории отдела кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии, ORCID: 0000-0002-4982-628X, Береговская С. А. — зав. 1 кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0002-0192-186X, Мясников Р. П. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-9024-5364, Драпкина О. М. — профессор, д.м.н., академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

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

ДЧС — дыхание Чейна-Стокса, ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ за час сна, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КДО — конечно-диастолический объем, КРМ — кардиореспираторное мониторирование сна, ЛЖ — левый желудочек, НДС — нарушение дыхания во сне, ОАС — обструктивное апноэ сна, РФ — Российская Федерация, СН — сердечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦАС — центральное апноэ сна, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

Рукопись получена 18.10.2022

Рецензия получена 26.10.2022

Принята к публикации 10.02.2023



Для цитирования: Крупичка К. С., Агальцов М. В., Береговская С. А., Мясников Р. П., Драпкина О. М. Нарушения дыхания во сне у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка: представленность основных типов и их зависимость от этиологии хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1S):5261. doi:10.15829/1560-4071-2023-5261. EDN UNBCBT

Sleep-related breathing disorders in patients with heart failure with reduced and mildly reduced ejection fraction: main types and their dependence on heart failure etiology

Krupichka K. S., Agaltsov M. V., Beregovskaya S. A., Myasnikov R. P., Drapkina O. M.

Aim. To identify and study the nature of sleep-related breathing disorders (SBDs) in a cohort of hospitalized patients with heart failure (HF) with reduced and mildly reduced ejection fraction (EF), as well as to clarify the relationship between SBD type, etiology and severity of HF.

Material and methods. The study included 117 patients with HF with reduced and mildly reduced ejection fraction hospitalized at the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine from 2019 to 2021. All patients underwent clinical and paraclinical examination, including cardiorespiratory sleep study. Patients were divided into three groups according to the type and severity of SBD: no or mild SBD, predominantly with obstructive sleep apnea (OSA) and predominantly with central sleep apnea (CSA). Severity of SBD and clinical data were compared between these groups.

Results. A total of 5 patients (4,27%) did not have any SBDs, while 47 (40,17%) were diagnosed with CSA, and 65 (55,56%) — OSA of varying severity. The proportions of patients with moderate and severe CSA and OSA differed insignificantly and amounted to 35,9% (n=42) and 44,4% (n=52), respectively. There were following proportions of diseases related to HF: coronary artery disease (41,88%), non-ischemic cardiomyopathy (26,5%), arrhythmogenic cardiomyopathy (15,38%) and other causes (16,24%) (hypertension, myocarditis, heart defects). We found that reduced EF <40%, end-diastolic volume >210 ml, and ventricular ectopy (>300 extrasystoles/day) were associated with CSA, and body mass index >30 kg/m² was traditionally associated with OSA.

Conclusion. More than half of HF patients with reduced and mildly reduced EF have SBDs. Decreased LVEF and ventricular ectopic activity are associated with

CSA, while increased body mass index is associated with OSA. Consideration of SBD risk factors may improve patient phenotyping for individualized therapy.

Keywords: sleep-related breathing disorders, obstructive sleep apnea, central sleep apnea, heart failure.

Relationships and Activities: none.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Krupichka K. S.* ORCID: 0000-0001-8711-7348, Agaltsov M. V. ORCID: 0000-0002-4982-628X, Beregovskaya S. A. ORCID: 0000-0002-0192-186X, Myasni-

kov R. P. ORCID: 0000-0002-9024-5364, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
kristinakrupichka@gmail.com

Received: 18.10.2022 **Revision Received:** 26.10.2022 **Accepted:** 10.02.2023

For citation: Krupichka K. S., Agaltsov M. V., Beregovskaya S. A., Myasnikov R. P., Drapkina O. M. Sleep-related breathing disorders in patients with heart failure with reduced and mildly reduced ejection fraction: main types and their dependence on heart failure etiology. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1S):5261. doi:10.15829/1560-4071-2023-5261. EDN UNBCBT

Сердечная недостаточность (СН) является одной из самых частых и распространенных причин сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности и представляет собой глобальную проблему здравоохранения, затрагивающую людей разных по своему развитию стран.

Распространенность хронической СН (ХСН) в России в общей популяции по данным эпидемиологических исследований составляет 7%, в т.ч. с клиническими проявлениями — 4,5%, увеличиваясь в более старших возрастных группах [1]. Поскольку исследования обычно включают только выявленные случаи СН, истинная распространенность, вероятно, будет выше [2]. Несмотря на прогресс в области лечения данной патологии, уровень смертности среди пациентов с ХСН остается очень высоким, составляя среди пациентов с клинически выраженной ХСН на территории Российской Федерации (РФ) 12% в год. Это делает необходимым раннее выявление групп риска, предрасположенных к внезапной смерти и частым госпитализациям для предотвращения серьезных осложнений и летального исхода.

Было показано, что нарушения дыхания во сне (НДС) являются одним из факторов, влияющих на неблагоприятный прогноз при СН, а также ассоциируются с повышенным риском возникновения ХСН у пациентов. Так, в исследовании Sleep Heart Health Study, включавшем 6424 мужчин и женщин, установлено, что наличие обструктивного апноэ сна (ОАС) способствовало возникновению СН независимо от других известных факторов риска. Данные о распространенности НДС у пациентов с ХСН в РФ мало доступны, что препятствует формированию у практикующих врачей понимания актуальности проблемы и необходимости коррекции НДС.

Необходимо отметить, что НДС при ХСН встречаются гораздо чаще, чем в популяции (более чем у трети пациентов со стабильной формой с увеличением встречаемости при декомпенсации ХСН [3]). Наиболее распространенные типы НДС — ОАС, центральное апноэ во сне (ЦАС) (в т.ч. дыхание Чейна-Стокса (ДЧС)), и смешанное апноэ сна, сочетающее в себе признаки первых двух типов НДС.

Основные звенья патогенеза НДС, такие как повторяющиеся эпизоды гипоксии и реоксигенации, а также симпатическая активация, связанная с частыми ночными пробуждениями, способствуют прогрессированию ХСН [2]. Двусторонняя патогенетическая связь между ХСН и НДС позволяет предположить, что НДС могут быть модифицируемым фактором риска при ХСН и иметь потенциальное терапевтическое значение. Внимание к диагностике и лечению НДС у пациентов с ХСН может улучшить исходы и привести к стабилизации клинического состояния и повышению качества жизни пациентов.

В настоящем исследовании мы изучали встречаемость разных типов НДС в когорте больных с ХСН со сниженной и умеренно сниженной фракцией выброса (ФВ), госпитализированных в стационар. Также была проанализирована взаимосвязь между типом НДС, этиологией и степенью тяжести ХСН.

Материал и методы

Исследование проводилось среди пациентов, госпитализированных в ФГБУ НМИЦ ТПМ с 2019 по 2021гг. Включались пациенты с клиникой ХСН II-IV функционального класса (ФК) классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) и промежуточной или сниженной ФВ. В исследование было включено 117 пациентов, преимущественно мужчины (84,6%), среднего возраста — 61 год ($\pm 12,76$). Протокол исследования был одобрен комитетом по этике ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России (протокол № 01-06/20 от 04.02.2020). Все участники дали письменное информированное согласие. Критериями исключения были отказ от участия в исследовании, клиника стенокардии IV ФК на фоне оптимальной медикаментозной терапии, острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения (в течение 30 дней до скрининга), ресинхронизирующая терапия (<3 мес. до и после скрининга), имплантированное вспомогательное устройство левого желудочка (ЛЖ)/постановка в лист ожидания трансплантации сердца.

Всем пациентам выполнялось стандартное физикальное, лабораторное и инструментальное об-

Таблица 1
Характеристика включенных пациентов (M±SD; Me)

Характеристика	Все пациенты (n=117)
Возраст, лет	61 (±12,76)
Мужской пол, n (%)	99 (84,6%)
ИМТ, кг/м ²	30,99 (±6,46)
АДс/АДд, мм рт.ст.	123,38/75,42 (±18,95/11,23)
ИБС, n (%)	49 (42%)
ФП (персистирующая и постоянная), n (%)	47 (40,2%)
ФП (пароксизмальная), n (%)	15 (12,8%)
ХОБЛ, n (%)	15 (13%)
ИКД, n (%)	22 (19%)
NYHA III ФК, n (%)	61 (52%)
NYHA IV ФК, n (%)	5 (4,3%)
CRTD, n (%)	4 (3%)
ФВ ЛЖ, %	34,026 (±9,44)
ФВ ЛЖ <35%, n (%)	62 (53%)
СДЛА, мм рт.ст.	38,83 (±16,22)
NT-proBNP, пг/мл	2259,3 (±3118,6)
Гемоглобин, г/л	144,6 (±16,2)
Ср. ЧСС, уд./мин	71,5 (±13,8)
иАПФ/АРА, n (%)	60 (51%)
Сакубитрил/Валсартан, n (%)	35 (30%)
Бета-блокаторы, n (%)	90 (80%)
Диуретики, n (%)	77 (66%)

Сокращения: АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II, АДс/АДд — артериальное давление систолическое/диастолическое, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКД — имплантированный кардиовертер-дефибриллятор, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, Ср. ЧСС — средняя частота сердечных сокращений, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких. CRTD — ресинхронизирующий кардиовертер-дефибриллятор, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

следование. Оно включало в себя сбор анамнеза, физикальный осмотр, лабораторные (общий анализ крови, биохимический анализ крови, N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP)) и инструментальные исследования (эхокардиография, холтеровское мониторирование), тест с 6-мин ходьбой. Клиническая информация, собранная для анализа, включала возраст, пол, антропометрию, артериальное давление, Эпвортская шкала сонливости, наличие коморбидной патологии, принимаемые лекарственные препараты. Всем пациентам была назначена стандартная базовая медикаментозная терапия согласно национальным и международным рекомендациям по лечению ХСН.

С целью выявления НДС выполнялось кардиореспираторное мониторирование сна (КРМ), производства "Медитек", Россия. Во время исследования регистрировались следующие показатели: поток воздуха в верхних дыхательных путях, дыхательные усилия грудной клетки и живота, насыщение артериаль-

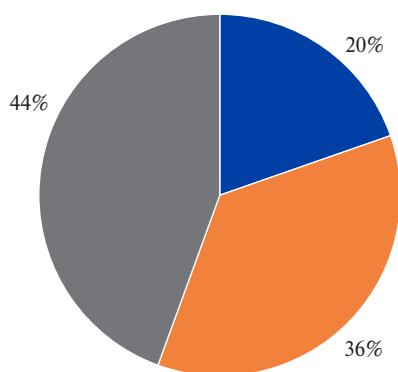
ной крови кислородом, частота сердечных сокращений. Анализ проводился автоматически с помощью стандартного программного обеспечения, а затем проверялся и корректировался вручную специалистом медицины сна. НДС определялись в соответствии с критериями Американской академии медицины сна [4]. Эпизод апноэ во сне определялся как снижение воздушного потока на $\geq 90\%$ от базового объема дыхания, регистрирующееся продолжительностью не < 10 сек, гипопноэ — снижение воздушного потока на $\geq 30\%$ от базового объема дыхания при продолжительности не < 10 сек, сопровождающееся падением сатурации кислорода в крови не менее чем на 3% от исходного уровня. ЦАС диагностировалось при отсутствии воздушного потока, сопровождающегося прекращением дыхательных усилий, в то время как ОАС определялось при коллапсе верхних дыхательных путей и сохраненных дыхательных усилиях. Критерием постановки диагноза ЦАС или ОАС у пациента являлось наличие того или иного типа апноэ более чем в 50% случаев от всех дыхательных событий. Тяжесть НДС определялась по количеству событий за час сна (индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ)), при этом от 5 до 14 событий в час — легкая, от 15 до 30 событий в час — умеренная, а > 30 событий в час — тяжелая степень.

Для анализа полученных данных использовалась статистическая программа Statistica (версия 25.0). (StatSoft, Inc.). Результаты представлены в виде средних значений (M) и стандартных отклонений (SD) или медианы (Me, квартиль (Q) 25 — квартиль 75) для количественных переменных и абсолютных значений и процентов для категориальных переменных. Количественные показатели сравнивались с помощью U-теста Манна-Уитни. Анализ качественных показателей и анализ таблиц сопряженности выполнялся с помощью критерия Пирсона хи-квадрат. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика включенных пациентов представлена в таблице 1. Из 117 пациентов преобладали мужчины — 99 (84,6%). Средний возраст включенных пациентов (Me, Q25-Q75) составил 61 год (50-69). Пациенты страдали ожирением начальных степеней (M±SD 31±6,5). Средний показатель ФВ ЛЖ (M±SD) составил 34,026±9,44%. Более половины пациентов (53%) имели ФВ ЛЖ $< 35\%$. Наибольшая доля пациентов относилась к III ФК по NYHA (52,14% от общего числа). Пациентов с тяжелой СН (IV ФК по NYHA) было 4,3%.

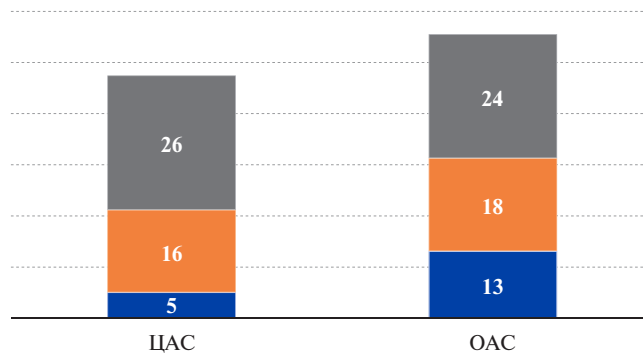
Фибрилляция предсердий присутствовала у 53% (62 человека) пациентов, у 40,2% пациентов (47 человек) наблюдалась постоянная или персистирующая форма.



■ Нет/легкая степень апноэ
 ■ ЦАС средней тяжести и тяжелое
 ■ ОАС средней тяжести и тяжелое

Рис. 1. Группы распределения в исследовании на основании вида НДС и тяжести апноэ.

Сокращения: ОАС — обструктивное апноэ сна, ЦАС — центральное апноэ сна.



■ ИАГ <15
 ■ 15 ≤ ИАГ <30
 ■ ИАГ ≥30

Рис. 2. Тяжесть НДС (N=112 человек).

Сокращения: ИАГ — индекс апноэ-гипопноэ, ОАС — обструктивное апноэ сна, ЦАС — центральное апноэ сна.

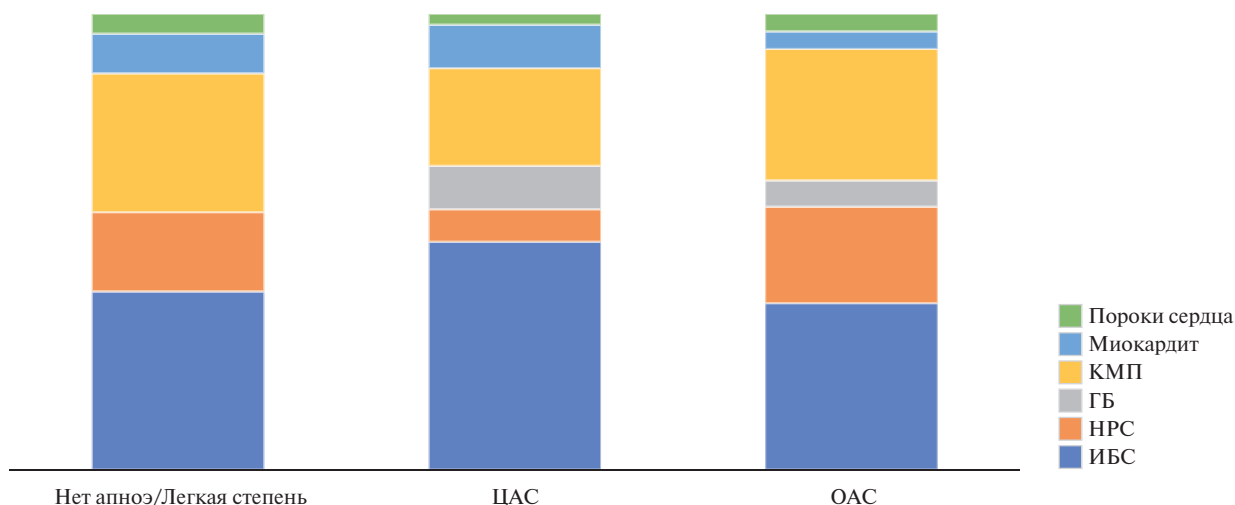


Рис. 3. Этиология ХСН у пациентов.

Сокращения: ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КМП — кардиомиопатия, НРС — нарушения ритма сердца, ОАС — обструктивное апноэ сна, ЦАС — центральное апноэ сна.

У 19% пациентов был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор, а у 3% ресинхронизатор с функцией дефибриллятора. 80% (90 пациентов) пациентов получали базовую терапию СН, 30% от общего числа пациентов (35 пациентов) принимали антагонисты рецепторов ангиотензина II в комбинации с ингибитором неприлизина (сакубитрил/валсартан).

По результатам КРМ всего у 5 пациентов (4,27%) не были зарегистрированы какие-либо НДС. У 47 (40,17%) диагностировано ЦАС, а у 65 человек (55,56%) — ОАС. Доли пациентов с умеренной и тяжелой формами ЦАС и ОАС отличались незначительно и составили, соответственно, 35,9% (42 пациента) и 44,4% (52 пациента) (рис. 1).

На основании результатов КРМ сна пациенты были разделены на 3 группы: без НДС (группа I), пре-

имущественно с ОАС (группа II) и преимущественно с ЦАС (группа III) (рис. 1). У пациентов с ЦАС и ОАС преобладали умеренные и тяжелые формы апноэ сна, о чем свидетельствуют показатели индекса апноэ-гипопноэ двух групп (рис. 2).

Среди причин ХСН наибольшую долю во всех трех группах составила ишемическая болезнь сердца (ИБС) (41,88% от общего числа), неишемическая кардиомиопатия (26,5%), аритмогенная кардиомиопатия (15,38%) и другие причины (16,24%), которые включали гипертоническую болезнь, миокардит, пороки сердца (рис. 3). Большую долю во всех трех группах составили пациенты с ИБС, эта причина была основной в развитии ХСН. Единственной причиной ХСН, продемонстрировавшей тенденцию к отличию между группами, стала аритмогенная кар-

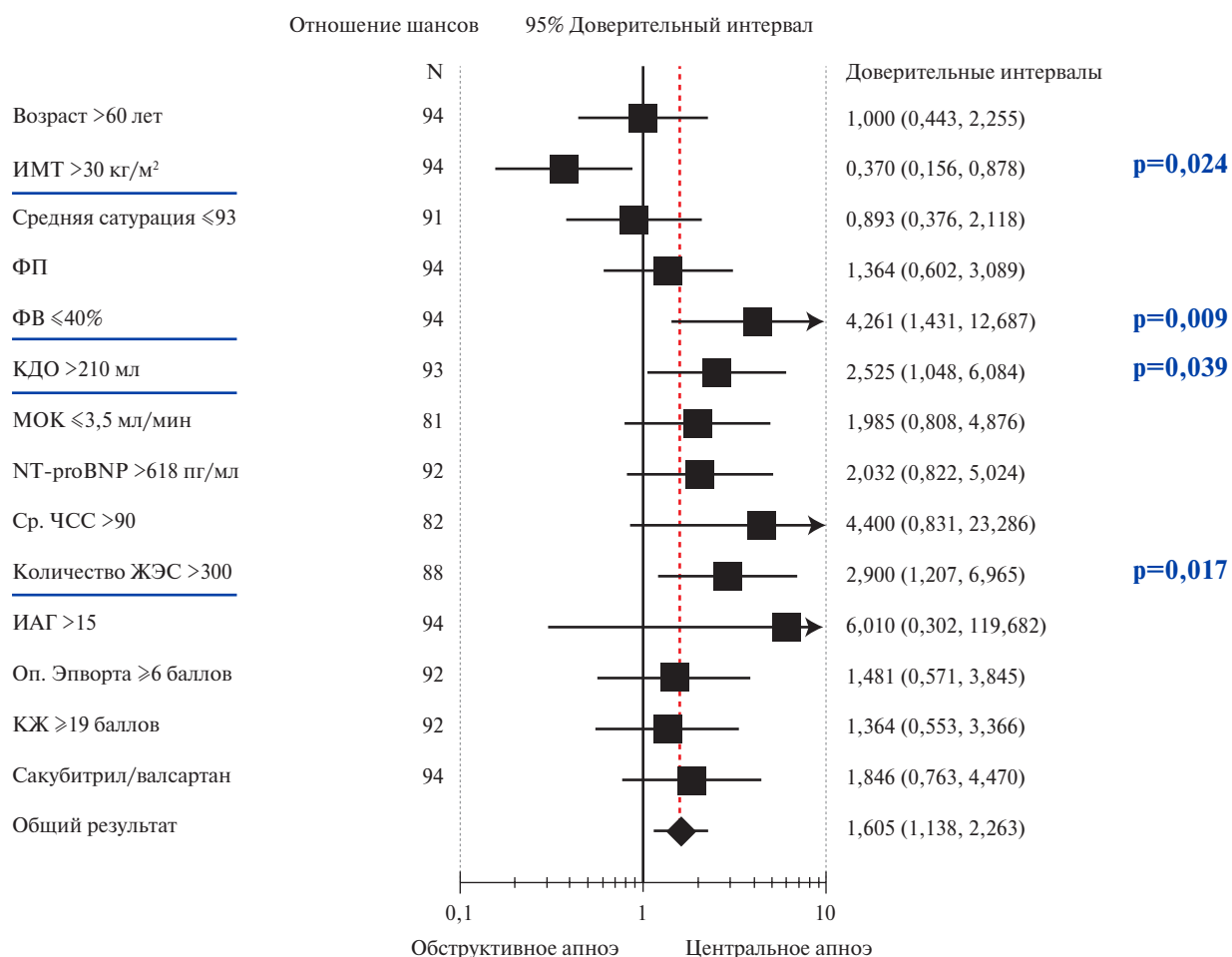


Рис. 4. Ассоциированные с НДС клинико-лабораторные показатели у больных с ХСН.

Сокращения: ЖЭС — желудочковые экстрасистолы, ИАГ — индекс апноэ-гипопноэ, ИМТ — индекс массы тела, КДО — конечный диастолический объем, КЖ — качество жизни, определенное по Канзасскому опроснику, ЛЖ — левый желудочек, МОК — минутный объем кровотока, Ср. ЧСС — средняя частота сердечных сокращений, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид (взято пороговое значение 618 пг/мл на основании проведенного статистического анализа — 25 квартиль для ЦАС).

диомиопатия (преимущественно фибрилляция предсердий), широко представленная в группе пациентов с ОАС по сравнению с пациентами с ЦАС ($p=0,057$).

Методом расчета критерия хи-квадрат Пирсона была оценена статистическая значимость различных ассоциаций основных показателей тяжести течения ХСН с ЦАС и ОАС (рис. 4). Установлено, что сниженная ФВ <40%, конечно-диастолический объем (КДО) >210 мл и количество желудочковой эктопии (>300/сут.) ассоциировались с наличием ЦАС, а индекс массы тела >30 кг/м² традиционно был ассоциирован с наличием ОАС.

Обсуждение

Данные, полученные в нашем исследовании, подтверждают результаты немногочисленных предшествующих работ, посвященных изучению представленности НДС у пациентов с ХСН. Зарегистрированные показатели распространенности НДС у пациентов

с систолической ХСН остаются высокими. Это касается как ОАС, так и ЦАС с ДЧС. В регистре Schla HF у 6876 пациентов со стабильной ХСН со сниженной ФВ [5] было обнаружено, что почти у половины пациентов данного регистра определялись ДЧС средней и тяжелой степеней. Два крупных эпидемиологических исследования популяций с ХСН, в которых оценивалась распространенность апноэ, были опубликованы в 1999г [6] и 2007г [7]. В первой работе среди 450 пациентов с ХСН пациенты с ОАС и ЦАС-ДЧС с ИАГ ≥10 эп./час составили 38% и 33%, соответственно. В работе 2007г среди 700 пациентов с ХСН (ФВ ЛЖ <40%), ИАГ ≥15 эп./час 36% имели ОАС и 40% имели ЦАС-ДЧС. Очевидно, что использование различных пороговых значений ИАГ для диагностики НДС определяет различие в показателях распространенности НДС и различия в частоте представленности ОАС и ЦАС. Стоит отметить, что в исследование Oldenburg O, et al. включались пациенты с меньшей ФВ (<40%), что

может объяснять превалирование ЦАС [7]. Тем не менее, разные пороговые значения степени тяжести НДС существенно не влияют на высокую частоту НДС среди пациентов с ХСН со сниженной ФВ. В совсем недавнем исследовании, выполненном Wang T, et al., распространенность НДС у пациентов с ХСН сохраняется на уровне, полученном в предыдущих работах [8]. Наши данные представленности НДС среди пациентов с ХСН дополняют существующую литературу и являются одними из первых в РФ [9, 10], показывая, что ранее зарегистрированные показатели распространенности, скорее всего, не являются устаревшими и зависимыми от терапии ХСН.

Так, в исследовании Yumino D, et al. несмотря на широкое использование бета-блокаторов и спиронолактона при лечении ХСН, распространенность НДС остается высокой [11]. В то же время исследование ENTRESTO-SAS демонстрирует высокую эффективность терапии антагонистом рецепторов ангиотензина II в комбинации с ингибитором неприлизина (сакубитрил/валсартан) (в течение 3 мес.) на выраженность ЦАС и вселяет надежду на возможное влияние данной терапии на степень выраженности ЦАС [12].

Доля пациентов с ОАС в нашей работе превышает таковую в аналогичных исследованиях [6]. Несоответствия в большинстве случаев можно объяснить различием изучаемых популяций (пациенты различных классов ХСН, включенных в исследование), а также методологией, применяемой для диагностики НДС (полисомнографическое исследование против КРМ).

В нашей работе мы продемонстрировали связь между желудочковой эктопической активностью и ЦАС. Согласно полученным данным, она чаще наблюдалась в группе ЦАС, что может быть обусловлено связью между желудочковыми нарушениями ритма и значительным нарушением функции миокарда при ХСН [13].

Интересным представляется анализ гипотез о взаимосвязи между этиологией ХСН и типом, а также тяжестью НДС. В нашем исследовании ведущей причиной ХСН у пациентов как с ОАС, так и с ЦАС являлась ИБС. Полученные данные согласуются с выявленной ранее широкой представленностью НДС у пациентов с ишемической ХСН [14, 15]. Снижение систолической функции в результате некроза клеток миокарда ведет к отечному синдрому и последующему его участию в формировании как обструктивного, так и ЦАС.

В большинстве крупных исследований на данный момент достоверную взаимосвязь между этиологией ХСН и типом НДС выявить не удалось [5, 7, 16]. В недавнем исследовании 2022г по данным Wang T, et al. [8] распространенность НДС была относительно низкой у пациентов с аритмогенной ХСН. Напротив, полученные нами результаты выявили тенденцию

к достоверной взаимосвязи между аритмогенной ХСН и ОАС. Вероятно, расхождения обусловлены методологией отбора пациентов и характером выполняемых в стационаре вмешательств. В других более ранних работах о распространенности НДС при аритмической ХСН не сообщалось [5, 7, 16].

Несколько предыдущих исследований показали, что тяжесть ХСН тесно связана с распространенностью и тяжестью НДС и, в частности, ЦАС, а развитие и тяжесть ЦАС в свою очередь отражают выраженность сердечной дисфункции. ЦАС часто ассоциируется с повышенным уровнем мозгового натрийуретического пептида, низкой ФВ ЛЖ, и распространенность ЦАС увеличивается по мере увеличения тяжести ХСН [6, 17, 18].

Результаты нашего исследования продемонстрировали, что наличие ЦАС связано с худшими структурными и функциональными параметрами сердца, оцененными с помощью эхокардиографии. Пациенты с ЦАС имели более выраженную систолическую (более низкую ФВ ЛЖ) дисфункцию ЛЖ и увеличенные камеры сердца (КДО >210 мл). В исследовании Sin DD, et al. [6] также обнаружили более низкую ФВ ЛЖ у пациентов с ЦАС, чем с ОАС. По результатам исследований Oldenburg O, et al. ФВ ЛЖ у пациентов с ЦАС была ниже, но отличие незначимо [7]. Однако следует отметить, что не все исследователи наблюдали связь ЦАС со степенью дисфункции ЛЖ. Schulz R, et al. [16] не выявили различий в ФВ ЛЖ среди пациентов с ЦАС по сравнению с пациентами с ОАС или без НДС. Carmona-Bernali C, et al. [19] также не подтвердили значимых различий в эхокардиографических параметрах (ФВ ЛЖ, КДО ЛЖ). В нашем исследовании не выявлено достоверных различий значения ФВ между группами пациентов с ОАС и без НДС, что еще раз подтверждает гипотезу о более тяжелой дисфункции сердца у пациентов с ЦАС.

Выявить достоверную ассоциацию с уровнем NT-proBNP и типом НДС нам не удалось, что можно объяснить небольшим объемом выборки и заведомо более высоким уровнем NT-proBNP у пациентов с фибрилляцией предсердий [20], представленность которых в группе ОАС была велика.

Ограничения исследования. Ограничения связаны с методологией диагностики НДС. Для установления диагноза применялось КРМ. Таким образом, оценивалось все время записи, а не только время сна, что могло привести к недооценке тяжести НДС.

Заключение

В этой работе была предпринята одна из первых попыток в РФ оценить представленность различных типов НДС у пациентов с ХСН с умеренно сниженной и сниженной ФВ. Как было показано, НДС остаются широко распространенными у пациентов с СН, несмотря на прогресс в лечении ХСН. В на-

шем исследовании более чем у половины пациентов с ХСН с низкой и умеренно сниженной ФВ были зарегистрированы тяжелые формы ОАС или ЦАС. Мы оценили взаимосвязи ОАС и ЦАС с клиническими и инструментальными характеристиками ХСН. Сниженная ФВ ЛЖ и желудочковая эктопическая активность ассоциирована с ЦАС, а увеличение индекса массы тела — с ОАС. Это еще раз подчеркивает важность диагностики НДС у пациентов с ХСН, а также дальнейших исследований сна, направленных

на понимание степени влияния этих событий на основное заболевание. Необходимым является и оценка лечения разных типов апноэ сна, что мы планируем оценить в нашей следующей публикации. Требуется разработка алгоритмов курации пациентов с сочетанием НДС и ХСН.

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

Литература/References

1. 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 (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
2. Van Riet EES, Hoes AW, Limburg A, et al. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. Eur J Heart Fail. 2014;16(7):772-7. doi:10.1002/EJHF.110.
3. Suda S, Kasai T, Matsumoto H, et al. Prevalence and Clinical Correlates of Sleep-Disordered Breathing in Patients Hospitalized With Acute Decompensated Heart Failure. Can J Cardiol. 2018;34:784-90. doi:10.1016/j.cjca.2018.03.006.
4. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. Chest. 2014;146:1387-94. doi:10.1378/CHEST.14-0970.
5. Arzt M, Woehrle H, Oldenburg O, et al. Prevalence and Predictors of Sleep-Disordered Breathing in Patients With Stable Chronic Heart Failure: The SchlaHF Registry. JACC Heart Fail. 2016;4:116-25. doi:10.1016/j.jchf.2015.09.014.
6. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, et al. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160:1101-6. doi:10.1164/ajrccm.160.4.9903020.
7. Oldenburg O, Lamp B, Faber L, et al. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure. A contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. Eur J Heart Fail. 2007;9:251-7. doi:10.1016/j.EJHEART.2006.08.003.
8. Wang T, Yu FC, Wei Q, et al. Prevalence and clinical characteristics of sleep-disordered breathing in patients with heart failure of different left ventricular ejection fractions. Sleep Breath. 2022. doi:10.1007/S11325-022-02611-4.
9. Medvedeva E, Korostovtseva L, Bochkarev M, et al. The Prognostic Role of Polysomnography Parameters in Heart Failure Patients with Previous Decompensation. J Clin Med. 2022;11:3656. doi:10.3390/JCM11133656.
10. Medvedeva EA, Korostovtseva LS, Sazonova YV, et al. Obstructive sleep apnea syndrome in congestive heart failure: Cardiologist perspective. Russian Journal of Cardiology. 2018;(1):78-82. (In Russ.) Медведева Е. А., Коростовцева Л. С., Сазонова Ю. В. и др. Синдром обструктивного апноэ во сне при хронической сердечной недостаточности: взгляд кардиолога. Российский кардиологический журнал. 2018;(1):78-82. doi:10.15829/1560-4071-2018-1-78-82.
11. Yumino D, Wang H, Floras JS, et al. Prevalence and physiological predictors of sleep apnea in patients with heart failure and systolic dysfunction. J Card Fail. 2009;15:279-85. doi:10.1016/J.CARDFAIL.2008.11.015.
12. Passino C, Sciarra P, Vergaro G, et al. Sacubitril-valsartan treatment is associated with decrease in central apneas in patients with heart failure with reduced ejection fraction. Int J Cardiol. 2021;330:112-9. doi:10.1016/J.IJCARD.2021.02.012.
13. Bitter T, Westerheide N, Prinz C, et al. Cheyne-Stokes respiration and obstructive sleep apnoea are independent risk factors for malignant ventricular arrhythmias requiring appropriate cardioverter-defibrillator therapies in patients with congestive heart failure. Eur Heart J. 2011;32:61-74. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHQ327.
14. Javaheri S. Sleep disorders in systolic heart failure: A prospective study of 100 male patients. The final report. Int J Cardiol. 2006;106:21-8. doi:10.1016/j.ijcard.2004.12.068.
15. Wang T, Yu FC, Wei Q, et al. Sleep-disordered breathing in heart failure patients with different etiologies. Clin Cardiol. 2022;45(7):778-785. doi:10.1002/CLC.23840.
16. Schulz R, Blau A, Börgel J, et al. Sleep apnoea in heart failure. Eur Respir J. 2007;29(6):1201-5. doi:10.1183/09031936.00037106.
17. Calvin AD, Somers VK, Van Der Walt C, et al. Relation of Natriuretic Peptide Concentrations to Central Sleep Apnea in Patients With Heart Failure. Chest. 2011;140:1517-23. doi:10.1378/CHEST.10-2472.
18. Ohmura T, Iwama Y, Kasai T, et al. Impact of PredischARGE Nocturnal Pulse Oximetry (Sleep-Disordered Breathing) on Postdischarge Clinical Outcomes in Hospitalized Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction After Acute Decompensated Heart Failure. Am J Cardiol. 2014;113:697-700. doi:10.1016/J.AMJCARD.2013.10.048.
19. Carmona-Bernal C, Ruiz-García A, Villa-Gil M, et al. Quality of life in patients with congestive heart failure and central sleep apnea. Sleep Med. 2008;9:646-51. doi:10.1016/J.SLEEP.2007.11.008.
20. Zhao X, Li H, Liu C, et al. NT Pro-BNP can be used as a risk predictor of clinical atrial fibrillation with or without left atrial enlargement. Clin Cardiol. 2022;45:68-74. doi:10.1002/CLC.23760.



Хирургическое лечение эхинококкоза сердца: клинический случай

Чернов И. И.¹, Козьмин Д. Ю.¹, Деметская В. В.¹, Магомедов Г. М.¹, Энгиноев С. Т.^{1,2}

Эхинококкоз относится к хроническим заболеваниям, обусловленным поражением органов и тканей человека личинками ленточного гельминта отряда циклофиллиды (*Cyclophyllidae*) эхинококка. Эхинококковые кисты увеличиваются в размерах медленно и часто являются бессимптомными, а симптомы эхинококкоза сердца — неспецифичны, что в свою очередь может затруднить диагностику. Ранняя диагностика и хирургическое лечение этого заболевания имеет решающее значение для предотвращения грозных осложнений. Учитывая то, что сердце поражается крайне редко, мы хотим продемонстрировать успешное хирургическое лечение этого грозного заболевания.

Ключевые слова: эхинококк, инфекция, перикардит, киста, образование сердца.

Отношения и деятельность: нет.

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

Чернов И. И. — к.м.н., и.о. главного врача, зам. главного врача по хирургии, ORCID: 0000-0002-9924-5125, Козьмин Д. Ю. — зав. КХО № 3, врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-6999-9671, Деметская В. В. — врач кардиолог КХО № 3, ORCID: 0000-0003-1506-179X, Магомедов Г. М. — врач

сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-1278-9278, Энгиноев С. Т.* — к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург КХО № 1, доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФПО, ORCID: 0000-0002-8376-3104.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Soslan.Enginiev@gmail.com

КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 31.12.2022

Рецензия получена 07.01.2023

Принята к публикации 06.02.2023



Для цитирования: Чернов И. И., Козьмин Д. Ю., Деметская В. В., Магомедов Г. М., Энгиноев С. Т. Хирургическое лечение эхинококкоза сердца: клинический случай. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1S):5327. doi:10.15829/1560-4071-2023-5327. EDN GDUWVX

Surgical treatment of cardiac echinococcosis: a case report

Chernov I. I.¹, Kozmin D. Yu.¹, Demetskaya V. V.¹, Magomedov G. M.¹, Enginiev S. T.^{1,2}

Echinococcosis refers is a chronic disease caused by tapeworms of the order *Cyclophyllidae*. Echinococcal cysts increase in size slowly and are often asymptomatic, and the symptoms of cardiac echinococcosis are nonspecific, which in turn can make diagnosis difficult. Early diagnosis and surgical treatment of this disease is crucial to prevent severe complications. Considering that the heart is affected extremely rarely, we want to demonstrate the successful surgical treatment.

Keywords: echinococcus, infection, pericarditis, cyst, heart masses.

Relationships and Activities: none.

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

Chernov I. I. ORCID: 0000-0002-9924-5125, Kozmin D. Yu. ORCID: 0000-0002-6999-9671, Demetskaya V. V. ORCID: 0000-0003-1506-179X, Magomedov G. M. ORCID: 0000-0002-1278-9278, Enginiev S. T.* ORCID: 0000-0002-8376-3104.

*Corresponding author:

Soslan.Enginiev@gmail.com

Received: 31.12.2022 **Revision Received:** 07.01.2023 **Accepted:** 06.02.2023

For citation: Chernov I. I., Kozmin D. Yu., Demetskaya V. V., Magomedov G. M., Enginiev S. T. Surgical treatment of cardiac echinococcosis: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1S):5327. doi:10.15829/1560-4071-2023-5327. EDN GDUWVX

Ключевые моменты

- Эхинококкоз сердца встречается редко (0,5-2%). Эхинококковые кисты сердца имеют медленный рост и неспецифичны. Локализация кисты определяет симптоматику.
- Наиболее серьезными осложнениями эхинококкоза сердца являются: прорыв кисты в перикард с развитием тампонады и анафилактикоидная реакция.
- Случай наглядно отражает необходимость комплексного диагностического подхода в верификации.

Key messages

- Cardiac echinococcosis is rare (0,5-2%). Cardiac echinococcal cysts are slow growing and nonspecific. The location of cysts determines the symptoms.
- The most serious complications of cardiac echinococcosis are ruptured pericardial cyst with the development of tamponade and anaphylactoid reaction.
- The case clearly reflects the need for an integrated diagnostic approach in verification.

Эхинококкоз является эндемическим паразитарным заболеванием, при котором собака, овца, волк, шакал, лисица, рысь, как правило, являются окончательными хозяевами, носителем ленточного червя [1]. Эхинококкоз относится к хроническим заболеваниям, обусловленным поражением органов и тканей человека личинками ленточного гельминта отряда циклофиллид (*Cyclophyllidea*) эхинококка. Человек заражается при употреблении пищи и воды, загрязненных фекалиями животных [1]. Эмбрион эхинококка, проходя через венозную систему кишечника, может попасть в печень, а затем в большой круг кровообращения, после чего может попасть в любой орган тела [1]. Хотя эхинококковая киста может поражать любой орган, чаще всего поражается печень (60%). Вторым наиболее часто поражаемым органом являются легкие (20-30%), в то время как поражение сердца и головного мозга встречается крайне редко, в 0,5-2% и 2% случаев, соответственно [2, 3].

Представляем клинический случай хирургического лечения эхинококковой кисты сердца.

Клинический случай

Мужчина, 22 года, был госпитализирован в кардиохирургическое отделение № 3 (12.09.2022г) с жалобами на боли в левой половине грудной клетке, верхних отделах живота без связи с физической нагрузкой, одышку при минимальной физической нагрузке и периодически в покое.

Из анамнеза: больным себя считает около 2 нед., когда появились вышеперечисленные жалобы. В связи с чем обследован по месту жительства, заподозрена эхинококковая киста в левом желудочке (ЛЖ). По месту жительства пациенту была выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости — объемных образований не выявлено, выявлен выпот в плевральных полостях, пе-

рикарде и брюшной полости. С диагнозом "объемное образование ЛЖ" пациент был направлен на госпитализацию в ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России (г. Астрахань). Наследственность не отягощена. Вредные привычки — отрицает.

Предварительный диагноз при поступлении: Образование ЛЖ (паразитарная киста ЛЖ (эхинококкоз)) с прорывом в полость перикарда.

Хроническая сердечная недостаточность II Б. Функциональный класс III по NYHA. МКБ-10: I50.0

При осмотре общее состояние средней степени тяжести. Сознание ясное, адекватен. Нормостенического телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы обычной окраски, умеренной влажности, чистые. Периферические лимфатические узлы визуально не увеличены. Грудная клетка симметричная, пальпация её безболезненная. Перкуторно над легкими легочный звук. Аускультативно дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. При осмотре область сердца визуально не изменена. При аускультации: тоны сердца приглушены, ритм правильный. Шумы сердца не выслушиваются. Пульс удовлетворительного наполнения, дефицита нет. Шум на артериях шеи отсутствует. Пульсация на периферических артериях стоп сохранена. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, при пальпации умеренно болезненный в верхних отделах, больше справа. Симптомов раздражения брюшины нет. Печень перкуторно выступает из-под края реберной дуги +1 см. Селезенка не пальпируется. Почки не пальпируются. Поколачивание по пояснице безболезненное с обеих сторон. Периферических отеков нет. Сатурация O₂ — 98%.

В общем анализе крови при поступлении отмечался эозинофильный лейкоцитоз — (лейкоциты — 12,27 и эозинофилы 48,4%). В биохимическом анализе кро-

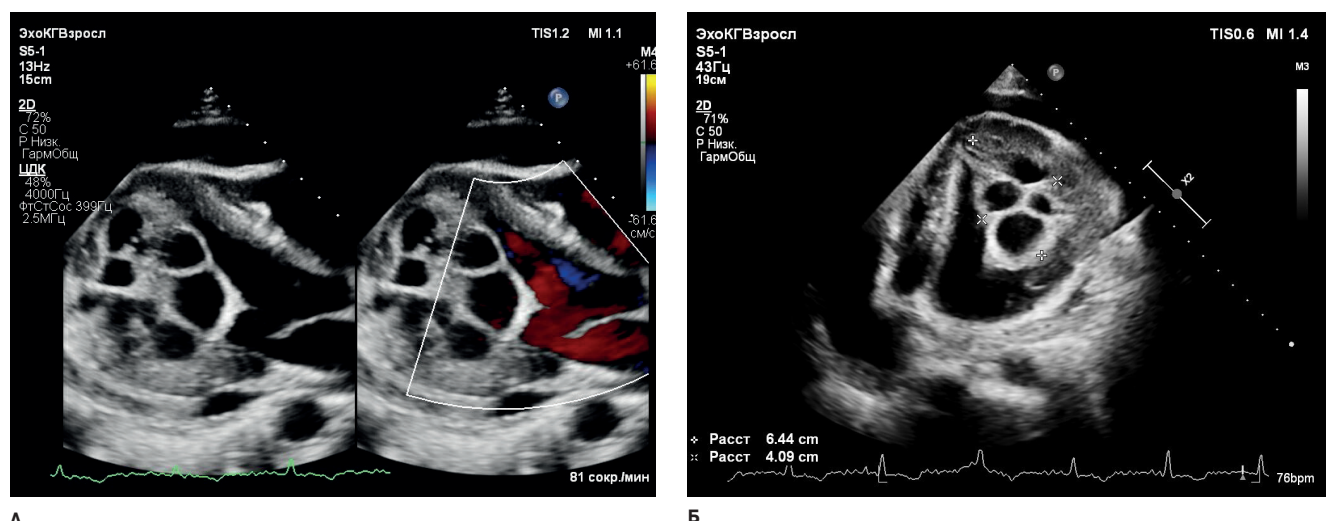


Рис. 1. Трансторакальная ЭхоКГ. А — парастеральный доступ. В полости ЛЖ визуализируется многокамерное образование, размером 6,44×4,1 см, площадь 37 см². Б — четырехкамерная позиция, указана длина и ширина образования.

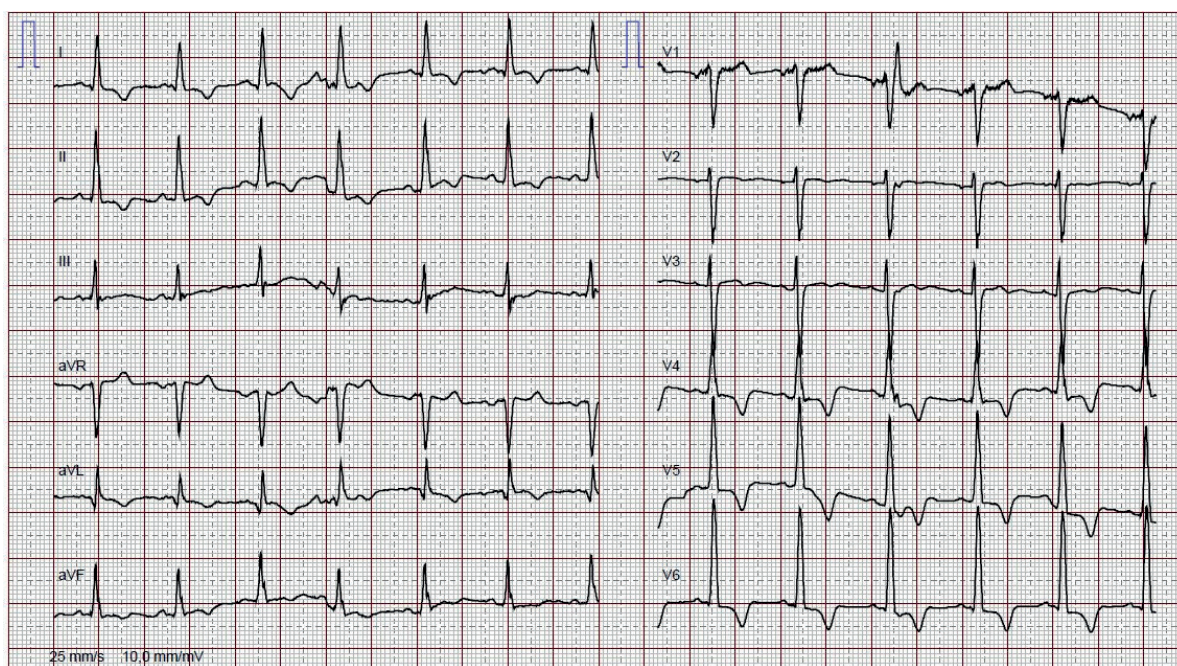


Рис. 2. Электрокардиография.



Рис. 3. КТ сердца.

ви — аланинаминотрансфераза — 67,2 (референсные значения 0-41), креатинин 128 ммоль/л (референсные значения 60-105 ммоль/л), С-реактивный белок 25,77 (референсные значения 0-6). По данным общего анализа мочи при поступлении выявлена протеинурия 0,18 г/л.

По результатам трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) (07.09.2022г) (рис. 1 А, Б): характеристики ЛЖ: конечно-диастолический объем ЛЖ — 64 мл; конечно-систолический объем ЛЖ — 14 мл; фракция выброса ЛЖ по Simpson — 77%; правый желудочек

(ПЖ): базальный отдел — 3,15 см; левое предсердие (ЛП) — 2,9 см; объем ЛП — 40 мл. Камеры сердца не расширены. Глобальная сократительная способность миокарда в норме. Нарушения локальной сократимости нет. В полости ЛЖ лоцируется многокамерное образование, занимающее большую часть полости ЛЖ, крепящееся и плотно связанное, вероятно инфильтрирующее боковую стенку ЛЖ, размером 6,45×4,1 см, площадь 37 см². Диастолическая функция ЛЖ не нарушена. Систолическая функция ПЖ не нарушена. Систолическое давление в легочной ар-

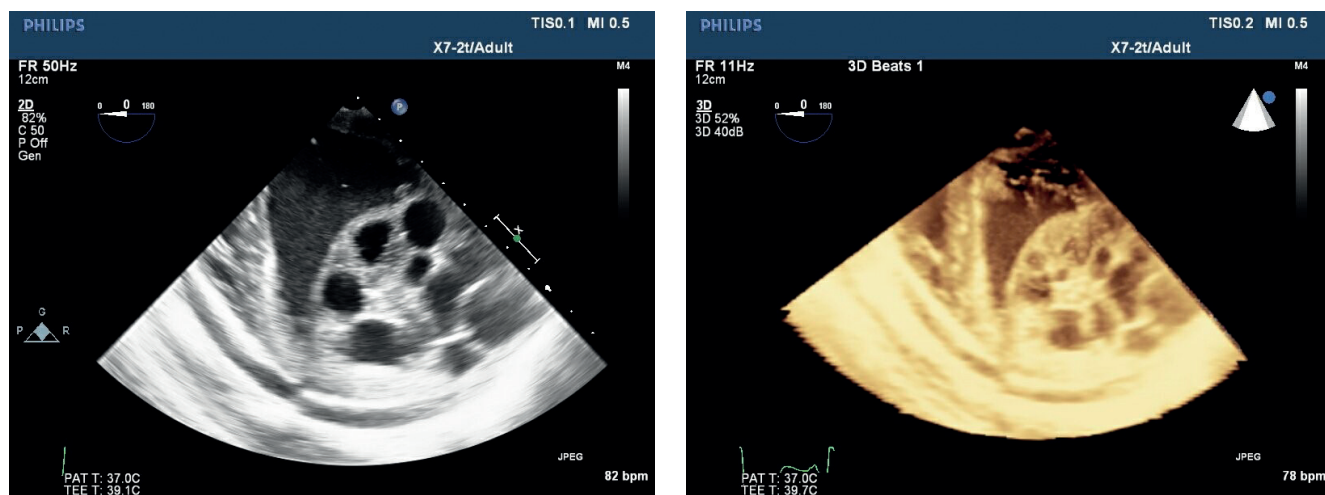


Рис. 4. Интраоперационная чреспищеводная ЭхоКГ. **А** — полость ЛЖ, **Б** — 3D ЭхоКГ.

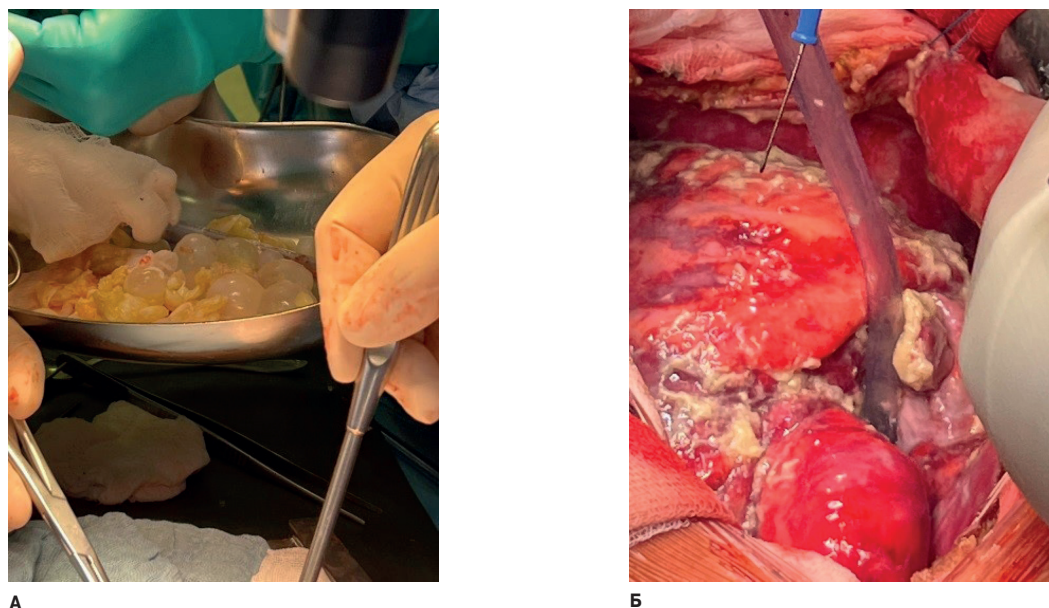


Рис. 5. Интраоперационный вид. **А** — эхинококковые кисты; **Б** — воспалительный процесс в полости перикарда.

терии 35 мм рт.ст. Сепарация листков перикарда за свободной стенкой ПЖ 1,6 см, за задней стенкой ЛЖ 0,7 см, за боковой стенкой ЛЖ 1,7-1,8 см, за сосудистым пучком 0,9 см, за верхушкой ЛЖ 0,6-0,7 см, за правым предсердием (ПП) до 2 см, жидкость с признаками организации. Стенка ПЖ с умеренным коллабированием. В левом латеральном кармане и малом тазу лоцируется жидкость. Жидкость в плевральных полостях слева 5,5 см, справа 5,6 см.

По данным электрокардиографии (07.09.2022г) (рис. 2) отмечался синусовый ритм с ЧСС 80 уд./мин. Электрическая ось сердца горизонтальная. Признаки систолической перегрузки ЛЖ.

Пациенту была проведена КТ грудной клетки (08.09.2022г). Циркулярное накопление жидкости в полости перикарда без признаков коллабирования:

за ПП 1,8 см, за ПЖ 1,6 см, сбоку от ЛЖ 1,6 см, примерный объем 652 мл. В полости ЛЖ гиподенсное многокамерное кистозное образование 7,4×5,6 см — эхинококк? (рис. 3).

По задней стенке в плевральной полости небольшое количество жидкости, толщиной справа 1,5 см, слева 1,2 см.

С целью исключения ишемических очагов и объемных образований в головном мозге пациенту была выполнена КТ головного мозга (11.01.2022г) — объемных образований не выявлено. Ишемических изменений и внутримозговых кровоизлияний не выявлено.

Интраоперационная чреспищеводная ЭхоКГ (рис. 4 А, Б) (13.01.2022г) показала: в полости ЛЖ лоцируется многокамерное образование, занимаю-

щее большую часть полости ЛЖ, инфильтрирующее боковую стенку ЛЖ, площадью 40 см².

Доступ к сердцу осуществлялся через срединную стернотомию. В полости перикарда воспалительный спаечный процесс, мутный желтоватый выпот с хлопьями, перикард утолщен до 4 мм. Кардиолиз. При ревизии имелся инфильтрат в области боковой стенки ЛЖ с дефектом стенки до 1,5×1 см с поступлением серозно-фибринозной жидкости и единичные шарики с прозрачным содержимым. А также прорыв эхинококковой кисты сердца в полость перикарда (рис. 5 А, Б). Полость перикарда обработана гипертоническим раствором NaCl. Стенка кисты боковой стенки ЛЖ дополнительно рассечена, эхинококковая киста содержит множество дочерних кист сероватого цвета с прозрачным содержимым размерами от 3 мм до 2 см. Содержимое кисты и фрагменты хитиновой оболочки удалены. Остаточная полость в толще стенки ЛЖ размерами 6×4×3 см обработана контактными гермицидами (гипертонический р-р хлорида натрия и 85% р-р глицерина, экспозиция), с полостью ЛЖ не сообщается, ушита.

Ранний послеоперационный период протекал без особенностей. На 8-ые сут. пациент был выписан домой с клиническим диагнозом:

Основной: образование ЛЖ (эхинококковая киста) с прорывом в полость перикарда от 01.09.22г. ОССН от 01.09.22г. МКБ-10: D15.1.

Осложнение основного: хроническая сердечная недостаточность II Б стадии по Стражеско-Василенко. Функциональный класс III по NYHA, преимущественно правожелудочкового типа, декомпенсация.

Операция: удаление эхинококковой кисты сердца от 12.09.2022.

И со следующими рекомендациями по медикаментозной терапии: Немазол 400 мг × 2 раза/сут. на мес., затем перерыв 2 нед., затем по схеме (всего 4 курса с перерывами по 2 нед.) + Торасемид 5 мг утром (длительно) + Спинолактон 50 мг утром (длительно) + Карведилол 3,13 мг × 2 раза/сут. (постоянно) + Омепразол 20 мг (1 мес.) + Ацетилсалициловая кислота 100 мг днем (постоянно).

Обсуждение

Эхинококкоз сердца был впервые описан Williams в 1836г. В 1846г Griesinger сообщил о 15 случаях, выявленных при вскрытии. Первое успешное хирургическое вмешательство было выполнено Лонгом в 1932г. Сообщалось о первой успешной операции по поводу эхинококкоза сердца в условиях искусственного кровообращения [4, 5]. Наиболее частой локализацией эхинококковых кист являются печень (в 50-70% случаев), легкие (5-30%), мышцы (5%), кости (3%), почки (2%), селезенка (1%) и головной мозг (1%). Эхинококкоз сердца встречается редко (0,5-2%) [4-6].

Эхинококковые кисты увеличиваются в размерах медленно и часто являются бессимптомными [7, 8], а симптомы эхинококкоза сердца — неспецифичны, что, в свою очередь, может затруднить диагностику [9]. Симптомы будут различаться в зависимости от локализации кисты. Коронарный кровоток является основным путем, по которому личинки паразитов достигают сердца [10]. Из-за богатого коронарного кровоснабжения ЛЖ в 55-60% случаев является очагом эхинококкоза сердца, ПЖ (10-15% случаев), перикард (7%), легочная артерия (6-7%), ЛП (6-8%), ПП (3-4%) и межжелудочковая перегородка (4-4%) [2, 6, 10, 11]. Тем самым наиболее частая локализация — это свободная стенка ЛЖ, как и в нашем случае [7, 12]. В целом хирургическое иссечение кист является предпочтительным методом лечения при эхинококке [7, 8]. Существует несколько осложнений, связанных с эхинококковой кистой, среди которых наиболее серьезным является острый прорыв кисты в большой круг кровообращения [7, 8, 12]. Кроме того, опасная для жизни анафилактикоидная реакция, обусловленная антигенной природой кисты [8].

Ранняя диагностика этого состояния имеет решающее значение для предотвращения этих осложнений. Рентгенограммы грудной клетки обычно показывают нормальное кардиоторакальное соотношение или кардиомегалию [13]. Электрокардиографические данные варьируются в зависимости от локализации кист. ЭхоКГ проста и полезна в диагностике эхинококкоза сердца [13]. КТ и магнитно-резонансная томография (МРТ) предоставляют дополнительную информацию, такую как размеры и анатомические взаимоотношения кист [2, 6, 14]. Серологические тесты могут быть ложноотрицательными у 10-20% пациентов с эхинококковыми кистами печени, у 40% — с кистами легких и у 50% — с кистами сердца, это, скорее всего, связано с недостаточным иммунным ответом [5, 6, 15]. Однако иммуноферментный анализ является одним из наиболее специфичных серологических тестов, которые можно использовать, и положительный результат на антитела к эхинококку подтверждает диагноз.

Основным методом лечения таких больных является комбинированный подход, заключающийся в хирургической резекции внутрисердечного эхинококкоза с промыванием оставшейся полости гипертоническим раствором и одновременной терапией альбендазолом. Во время операции необходимо позаботиться и избегать грубых манипуляций на сердце, и зафиксировать операционное поле марлей, смоченной физиологическим раствором, чтобы свести к минимуму локальное распространение [3, 16-18].

Заключение

Хотя эхинококкоз сердца может привести к летальному исходу, он встречается редко и часто протекает

бессимптомно на ранних стадиях. Поэтому клиническое подозрение важно для правильного диагноза. ЭхоКГ, КТ и МРТ полезны в диагностике и локализации эхинококкоза сердца. Комбинированная хирургическая резекция внутрисердечного эхинококкоза, промывание оставшейся полости гипертоническим

раствором и одновременная терапия альбендазолом является основным методом лечения таких больных.

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

Литература/References

1. Kahlfuß S, Flieger RR, Roepke TK, Yilmaz K. Diagnosis and treatment of cardiac echinococcosis. *Heart*. 2016;102:1348-53. doi:10.1136/heartjnl-2016-309350.
2. Dursun M, Terzibasoglu E, Yilmaz R, et al. Cardiac hydatid disease: CT and MRI findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190:226-32. doi:10.2214/AJR.07.2035.
3. Erkut B, Unlu Y, Ozden K, Acikel M. Cardiac echinococcosis: recurrent intramyocardial-extracardiac hydatid cysts with pericardial protrusion. *Circ J*. 2008;72:1718-20. doi:10.1253/circj.cj-07-1063.
4. Pakis I, Akyildiz EU, Karayel F, et al. Sudden death due to an unrecognized cardiac hydatid cyst: three medicolegal autopsy cases. *J Forensic Sci*. 2006;51:400-2. doi:10.1111/j.1556-4029.2006.00056.x.
5. Soleimani A, Sahebjam M, Marzban M, et al. Hydatid cyst of the right ventricle in early pregnancy. *Echocardiography*. 2008;25:778-80. doi:10.1111/j.1540-8175.2008.00668.x.
6. Aleksic-Shihabi A, Vidolin EP. Cystic echinococcosis of the heart and brain: a case report. *Acta Med Okayama*. 2008;62:341-4. doi:10.18926/AMO/30968.
7. Fiengo L, Bucci F, Giannotti D, et al. Giant cardiac hydatid cyst in children: case report and review of the literature. *Clin Med Insights Case Rep*. 2014;7:111-6. doi:10.4137/CCRep.S15862.
8. Wadhawa V, Shah J, Doshi C, et al. Surgical overview of cardiac echinococcosis: a rare entity. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018;27:191-7. doi:10.1093/icvts/ivy053.
9. Kara SS, Gullu UU. A case of intracardiac echinococcosis. *Cardiol Young*. 2017;27:1392-3. doi:10.1017/S1047951117001196.
10. Niarchos C, Kounis GN, Frangides CR, et al. Large hydatid cyst of the left ventricle associated with syncopal attacks. *Int J Cardiol*. 2007;118:e24-6. doi:10.1016/j.ijcard.2006.11.251.
11. Umesan C V, Kurian VM, Verghese S, et al. Hydatid cyst of the left ventricle of the heart. *Indian J Med Microbiol*. 2003;21(2):139-40.
12. Orah AY, Fage DA, Kadoura M, et al. Cardiac Hydatid cysts; presentation and management. A case series. *Ann Med Surg*. 2018;30:18-21. doi:10.1016/j.amsu.2018.04.001.
13. Muthu SK, Thiagarajan A, Govindarajan S, et al. Hydatid cyst of the cardiac interventricular septum: report of two cases. *Br J Radiol*. 2007;80:e278-82. doi:10.1259/bjr/78279821.
14. Sharma P, Lakhia K, Malhotra A, Garg P. Ruptured intracardiac hydatid cyst presenting as acute coronary syndrome. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2016;24:587-9. doi:10.1177/0218492315589196.
15. Ammann RW, Eckert J. Cestodes. *Echinococcus*. *Gastroenterol Clin North Am*. 1996;25(3):655-89. doi:10.1016/s0889-8553(05)70268-5.
16. Al-Mahroos HM, Garadah TS, Aref MH, Al-Bannay RA. Cardiac echinococcosis: echocardiographic diagnosis with a fatal clinical outcome. *Saudi Med J*. 2005;26:1803-5.
17. Tsigkas G, Chouchoulis K, Apostolakis E, et al. Heart echinococcus cyst as an incidental finding: early detection might be life-saving. *J Cardiothorac Surg*. 2010;5:124. doi:10.1186/1749-8090-5-124.
18. Yasim A, Ustunsoy H, Gokaslan G, et al. Cardiac Echinococcosis: A Single-Centre Study with 25 Patients. *Heart Lung Circ*. 2017;26:157-63. doi:10.1016/j.hlc.2016.05.122.



"Красные флаги" диагностики инфильтративных заболеваний сердца

Резник Е. В.^{1,2}, Нгуен Т. Л.¹, Устюжанин Д. В.³, Семьякина А. Н.¹, Школьников М. А.¹

Инфильтративные заболевания сердца — группа заболеваний, характеризующаяся отложением аномальных веществ в ткани сердца, что приводит к утолщению стенок или расширению камер сердца с вторичным уменьшением толщины стенки и развитию диастолической, реже — систолической, дисфункции желудочка(ов). Чаще всего это прогрессирующие заболевания, которые при отсутствии адекватной терапии имеют неблагоприятный прогноз. Клинические проявления инфильтративных заболеваний сердца вариabельны, что часто приводит к диагностическим затруднениям и ошибкам. Для подтверждения или уточнения диагноза в большинстве случаев необходимы специфические лабораторные и морфологические исследования. Своевременная диагностика имеет решающее значение для начала терапии и улучшения прогноза пациентов. В данной статье предоставлены характерные признаки и симптомы, так называемые "красные флаги" или "ключи диагностики", позволяющие заподозрить инфильтративные заболевания сердца, диагностировать их на ранних этапах и начать жизнеспасующую терапию.

Ключевые слова: инфильтративные заболевания сердца, инфильтративные кардиомиопатии, красные флаги, ключи диагностики, амилоидоз, саркоидоз, гемохроматоз, болезнь Фабри, мукополисахаридоз, болезнь Данона, болезнь Помпе, сердечная недостаточность, аритмия.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГАУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; ²ГБУЗ ГКБ № 31 ДЗМ, Москва; ³ФГАУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия.

Резник Е. В.* — д.м.н., доцент, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, врач-кардиолог, терапевт, врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-7479-418X, Нгуен Т. Л. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, ORCID:

0000-0002-8856-4542, Устюжанин Д. В. — к.м.н., с.н.с. отдела томографии, ORCID: 0000-0002-0402-3977, Семьякина А. Н. — д.м.н., профессор, г.н.с. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени акад. Ю. Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-4026-3791, Школьников М. А. — д.м.н., профессор, научный руководитель, зав. детским научно-практическим центром нарушений сердечного ритма, врач-детский кардиолог Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7115-0186.

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

БФ — болезнь Фабри, вч-ТнТ — высокочувствительный тропонин Т, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ИЗС — инфильтративные заболевания сердца, КМП — кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, ФВ — фракция выброса, ХМЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, АТТР — транстиретиновый амилоидоз, NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида.

Рукопись получена 16.10.2022

Рецензия получена 09.11.2022

Принята к публикации 29.01.2023



Для цитирования: Резник Е. В., Нгуен Т. Л., Устюжанин Д. В., Семьякина А. Н., Школьников М. А. "Красные флаги" диагностики инфильтративных заболеваний сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1S):5259. doi:10.15829/1560-4071-2023-5259. EDN ZGFWNJ

Red flags to diagnose infiltrative cardiomyopathies

Reznik E. V.^{1,2}, Nguyen T. L.¹, Ustyuzhanin D. V.³, Semyachkina A. N.¹, Shkolnikova M. A.¹

Infiltrative cardiomyopathies are a group of diseases characterized by the deposition of abnormal substances in heart tissues, which leads to thickening of the walls or dilation of chambers with a secondary decrease in wall thickness and the development of diastolic, less often systolic, ventricular dysfunction. Most often, these are progressive diseases that, in the absence of adequate therapy, have an unfavorable prognosis. Clinical manifestations of infiltrative cardiac diseases are variable, which often leads to diagnostic difficulties and errors. In most cases, specific laboratory and morphological tests are required to confirm or clarify the diagnosis. Early diagnosis is critical to initiating therapy and improving patient prognosis. This article provides characteristic signs and symptoms, the so-called "red flags", making it possible to suspect infiltrative cardiomyopathies, diagnose them at an early stage and start life-saving therapy.

Keywords: infiltrative heart diseases, infiltrative cardiomyopathies, red flags, diagnostic keys, amyloidosis, sarcoidosis, hemochromatosis, Fabry disease, mucopolysaccharidosis, Danon disease, Pompe disease, heart failure, arrhythmia.

Relationships and Activities: none.

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ²City Clinical Hospital № 31, Moscow; ³E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Reznik E. V.* ORCID: 0000-0001-7479-418X, Nguyen T. L. ORCID: 0000-0002-8856-4542, Ustyuzhanin D. V. ORCID: 0000-0002-0402-3977, Semyachkina A. N. ORCID: 0000-0002-4026-3791, Shkolnikova M. A. ORCID: 0000-0001-7115-0186.

*Corresponding author:
elenaresnik@gmail.com

Received: 16.10.2022 **Revision Received:** 09.11.2022 **Accepted:** 29.01.2023

For citation: Reznik E. V., Nguyen T. L., Ustyuzhanin D. V., Semyachkina A. N., Shkolnikova M. A. Red flags to diagnose infiltrative cardiomyopathies. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1S):5259. doi:10.15829/1560-4071-2023-5259. EDN ZGFWNJ

Инфильтративные заболевания сердца (ИЗС) представляют собой группу заболеваний, характеризующуюся отложением аномальных веществ в ткани сердца, вызывающих диастолическую, реже — систолическую, дисфункцию желудочка(ов). Физиологические и морфологические характеристики ИЗС варьируемы, что довольно часто приводит к диагностическим и лечебным ошибкам.

Целью настоящего обзора является анализ современных исследований, касающихся клинического течения ИЗС, выявление характерных для ИЗС симптомов и признаков для своевременной диагностики заболевания — их "красных флагов" и "ключей диагностики".

Материал и методы

Мы провели систематический поиск в базе данных PubMed по следующим ключевым словам: "infiltrative heart diseases", "infiltrative cardiomyopathies", "red flags", "keys for diagnosis", "amyloidosis", "sarcoidosis", "hemochromatosis", "Fabry disease", "mucopolysaccharidosis", "Danon's disease", "Pompe's disease", "oxalosis" и в базе данных eLIBRARY.RU по соответствующим русским ключевым словам за период с 1 января 2012г по 1 июня 2022г. По результатам поиска было проанализировано 242 источника литературы: согласительные документы, метаанализы, обзоры литературы, статьи, клинические случаи.

В обзоре по данной проблеме представлена информация о определении, классификации ИЗС, их клинических проявлениях, методах диагностики, "ключях диагностики" и алгоритме обследования.

Классификация

Термин ИЗС появился в связи с современными представлениями об этиологии, патофизиологии диастолической дисфункции и рестриктивной кардиомиопатии (КМП) — развитии фиброза или инфильтрации миокарда определенными веществами или клеточными элементами. В 1997г Kushwaha SS, et al. предложили классификацию рестриктивной КМП, где ИЗС (инфильтративная КМП) включают 5 нозологий: амилоидоз, саркоидоз, болезнь Гоше, болезнь Гурлера, жировую инфильтрацию [1]. Впоследствии Моисеев В.С., Braunwald E, Sewald JB, Madan N предположили некоторые определения и расширили перечень заболеваний в группе ИЗС [2-5] (табл. 1). В настоящее время к ИЗС относят амилоидоз сердца, саркоидоз сердца, гемохроматоз, болезнь Фабри (БФ), ANCA-ассоциированные васкулиты, болезнь Данона, атаксию Фридрейха, мукополисахаридозы, оксалоз сердца и др.

За последние десятилетия было предложено несколько пересмотров определений ИЗС, но единой классификации до сих пор не существует. Система классификации MOGE(S), опубликованная в 2013г, отражающая информацию о морфофункциональных

Таблица 1

Разные классификации ИЗС

Авторы	Год	Заболевания, отнесенные к группе ИЗС				
		Жировая инфильтрация	Метастатическое поражение	Радиационное поражение	Эндомиокардиальные болезни, радиационное поражение	ANCA-ассоциированный васкулит
Kushwala SS, et al. [1]	1997	+	+	+	+	+
Моисеев В.С. [5]	2011	+	+	+	+	+
Braunwald E, et al. [4]	2001	+	+	+	+	+
Sewald JB, et al. [2]	2010	+	+	+	+	+
Madan N, et al. [3]	2020	+	+	+	+	+

Сокращение: ИЗС — инфильтративные заболевания сердца.



Рис. 1. Стадирование поражения сердца у больных с ИЗС.

Сокращения: MPT — магнитно-резонансная томография, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида.

особенностях, пораженных органах и тканях, генетических мутациях, приобретенных причинах вдохновила нас на идею классификации ИЗС, которая была названа по первым буквам параметров, лежащих в основе классифицировании, MORAL-STAGE. (табл. 2).

В качестве более простого инструмента для реальной клинической практики можно предложить систему стадирования ИЗС из 3 стадий (рис. 1):

1 стадия — стадия инфильтрации, начинается накопление инородных веществ в сердце, может быть выявлено микроскопически. Пациенты в основном бессимптомны, стандартная клиническая и визуализирующая оценка не выявляет патологию. Может отмечаться повышение специфических биомаркеров.

2 стадия — стадия структурных и функциональных изменений сердца. Выявляются изменения при эхокардиографии (ЭхоКГ), магнитно-резонансной томографии (MPT), DPD-сцинтиграфии. Кроме то-

го, инфильтративный процесс может быть косвенно выявлен по патологически повышенному уровню высокочувствительного тропонина Т (вч-ТнТ). Клинически это может проявляться необъяснимой хронической усталостью, снижением физической активности. Симптомов и признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН), как правило, еще нет.

3 стадия — ХСН. Характеризуется выраженными структурными изменениями, в т.ч. фиброзом от локального до диффузного. При ЭхоКГ более выражены структурные и функциональные аномалии сердца. Повышаются уровни вч-ТнТ, N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), мозгового натрийуретического пептида. Клинически выявляются одышка, отеки, слабость, утомляемость, нарушения ритма и проводимости.

Понимание и выявление 3 стадий поражения сердца у пациентов с ИЗС важно для лечения, эффективность которого связана со стадией начала терапии.

Таблица 2

Классификация MORAL-STAGE

Обозначение	Характеристики	Буквенный код
M (Morpho-functional phenotype)	Морфофункциональные признаки или внешние клинические проявления	D — дилатационная кардиомиопатия, H — гипертрофическая кардиомиопатия, R — рестриктивная кардиомиопатия, E — ранняя стадия без явного фенотипа, E(D) — ранняя диагностика дилатационной кардиомиопатии, E(H) — ранняя диагностика гипертрофической кардиомиопатии, NS — неспецифический вариант, 0 — без вовлечения сердца, NA — нет данных.
O (Organ/system involvement)	Какие органы/системы поражены	H — сердце (LV — левый желудочек, RV — правый желудочек, RLV — вовлечение обоих желудочков), A — органы слуха, C — кожа, E — глаза, G — желудочно-кишечный тракт, K — почки, Li — печень, Lu — легкие, M — скелетные мышцы, N — нервная система, S — скелет, 0 — без поражения органов и систем.
R (Risk of cardiac death)	Сердечно-сосудистый риск	SCD — 5-летний риск внезапной сердечной смерти по шкале HCM risk SCD (%), HF — 3-летний риск смертности для ХСН больных по шкале MAGGIC (%).
A (Age of onset, time on treatment)	Возраст дебюта и время на патогенетической терапии	2 цифра: первый — возраст дебюта заболевания (лет), второй — время на патогенетической терапии (лет).
L (localization of pathological process)	Локализация патологического процесса вне или внутри клетки	O — патологический процесс вне клеток, I — патологический процесс внутри клеток, OI — патологический процесс вне так и внутри клеток.
S (Stage)	Стадия ИЗС и стадия сердечной недостаточности в сочетании с функциональным классом по NYHA	Стадия ИЗС (1-3). Стадия сердечной недостаточности (I-III). Функциональный класс NYHA (I-IV).
T (Treatment)	Лечение	0 — не лечился, S — симптоматическая терапия (лечение ХСН, аритмии), P — патогенетическая терапия.
A (Type of arrhythmias, conduction disturbance)	Аритмии, нарушение проводимости	0 — нет аритмии, Af — фибрилляция предсердий, VT — желудочковая тахикардия, Af+VT — фибрилляция предсердий и желудочковая тахикардия, VF — фибрилляция желудочков, AVRT — атриовентрикулярная реципрокная тахикардия, LBBB — блокада левой ножки пучка Гиса.
G (Genetic)	Тип наследования	AD — аутосомно-доминантное, AR — аутосомно-рецессивное, XL — X-сцепленное, M — материнской линии, 0 — нет данных, S — спорадическое, N — ненаследственное, U — неизвестное.
E (Etiology)	Этиология	G — генетическая, A — амилоидоз (AA — AA-амилоидоз, AL — AL-амилоидоз), S — саркоидоз, H — гемохроматоз, U — неизвестная этиология, ненаследуемый амилоидоз, H-T — вторичный гемохроматоз при талассемии, O — оксалоз, W — болезнь Вильсона-Коновалова.

Сокращения: ИЗС — инфильтративные заболевания сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

Клинические признаки

ИЗС у молодых людей (<30 лет) в значительной степени обусловлен генетическими аномалиями, а у пожилых (>65 лет) более частыми причинами развития ИЗС являются амилоидоз, перегрузка железом и саркоидоз [2].

ИЗС в целом являются частью системной патологии, фенотипическая экспрессия которых в других органах обычно предшествует сердечным проявлениям. Роль кардиолога заключается в поиске поражения сердца у пациента, у которого уже есть диагноз. В ряде случаев поражение сердца является характерным признаком (при атаксии Фрейдрейха, транстиретиновом амилоидозе (ATTR-амилоидозе), мукополисахаридозах), при этом вероятность постановки правильного диагноза зависит от квалификации и клинической настороженности кардиолога в отношении ИЗС (рис. 2).

Синдром запястного канала, особенно двусторонний, наблюдается у половины пациентов с амилоидозом и часто предшествует кардиальным проявлениям на несколько лет. Он и разрыв сухожилия длинной

головки двуглавой мышцы плеча, приводящий к появлению симптома Попая (Popye sign) — выпуклости выше локтя, с одновременной вогнутостью около плеча, представляют собой "красные флаги" амилоидоза [6]. Синдром запястного канала может встречаться не только при амилоидозе, но и при мукополисахаридозах. Такие признаки амилоидоза, а также макроглоссия или периорбитальная пурпура, высокоспецифичны, но плохо чувствительны и не должны использоваться для исключения заболевания (рис. 3).

Глазные поражения нередко встречаются у пациентов с ИЗС. При БФ наблюдаются мутовчатое помутнение роговицы, помутнение хрусталика (катаракта Фабри), повышенная извитость сосудов конъюнктивы и сетчатки [7]. Такие признаки обычно не ухудшают зрение, но хорошо коррелируют с тяжестью заболевания и генотипом [8]. В отличие от БФ глазные поражения при мукополисахаридозах, включая ретиальную пигментную дегенерацию, ангиоспазм ретиальных сосудов, помутнение роговицы, отек, атрофию зрительного нерва и глаукому, могут привести к значительному ухудшению зрения [9].



Рис. 2. "Красные флаги" диагностики ИЗС.

Примечание: сердечные и системные красные флаги с возрастающей вероятностью диагноза ИЗС от внутренних (сердечные симптомы) до внешних кругов (специфичные симптомы конкретной этиологии). Симптома Полая (Poreye sign): выпуклость выше локтя, с одновременной вогнутостью около плеча при разрыве длинной головки сухожилия двуглавой мышцы. Симптом cherry-on-top ("вишня на вершине") или apical sparing: сохраненные апикальные отделы с высокими показателями деформации, расположенные в центральной части и окрашенные в красный цвет на фоне низкого показателя деформации средних и базальных отделов при амилоидозе сердца на развернутой диаграмме 18 сегментов левого желудочка. Конечностно-прекардиальная вольтажная диссоциация: несоответствие вольтажа между отведениями от конечностей и прекардиальными отведениями, при этом в отведениях от конечностей низкий вольтаж, в то время как вольтаж в прекардиальных отведениях нормальный или иногда высокий.

Сокращения: АВ-блокада — атриовентрикулярная блокада, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, БПНПГ — блокада правой ножки пучка Гиса, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИЗС — инфильтративные заболевания сердца, МРТ — магнитно-резонансная томография, НЖТ — наджелудочковая тахикардия, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФН — физическая нагрузка, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, BNP — мозговой натрийуретический пептид, GAA — кислая альфа-глюкозидаза, GAG — гликозамингликан, Glc4 — тетрасахарид глюкозы, LGE — выявление участков контрастирования миокарда в отсроченную фазу, Lyso-Gb3 — глоботриаозилсфингозин, NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида.

Слабость скелетных мышц, свидетельствующая о первичном нервно-мышечном расстройстве (например, при атаксии Фридрейха, болезни нако-

пления), обычно предшествует поражению сердца и доминирует в клинической картине, но иногда скелетная миопатия носит малозаметный характер,



Рис. 3. Предлагаемая схема-алгоритма диагностики ИЗС.

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИЗС — инфильтративные заболевания сердца, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, РКМП — рестриктивная кардиомиопатия.

и первые симптомы или признаки заболевания могут быть вызваны КМП (например, при болезни Данона) [10, 11].

При наличии у пациентов таких симптомов, как утомляемость, боль в правом подреберье, артралгия, хондрокальциноз, пигментации кожи, увеличение печени, особенно наличие цирроза, явлений ХСН или сахарного диабета следует заподозрить гемохроматоз [12].

Электрокардиограмма

На электрокардиограмме (ЭКГ) при ИЗС может выявляться низкий вольтаж комплексов QRS, что связано с накоплением в миокарде непроводящих веществ (глюкозаминогликаны, амилоид, железо) и, возможно, также с отеком миокарда [9, 13]. Снижение вольтжа QRS является тревожным сигналом заболевания, часто предшествующим значительной гипертрофией левого желудочка (ЛЖ); но при гемохроматозе и амилоидозе оно проявляется в поздних стадиях [14, 15]. Обычно наблюдается характерное несоответствие между отведениями от конечностей и прекардиальными отведениями, при этом в отведениях от конечностей отмечается низкий вольтаж, а вольтаж в прекардиальных отведениях нормальный или высокий. Это несоответствие не наблюдается при таких состояниях с низким вольтжом комплексов QRS как при перикардиальном или плевральном выпоте, ожирении, эмфиземе, пневмотораксе или микседе-

ме. Распространенность низкого вольтжа комплексов QRS при AL-амилоидозе колебалась от 27% до 84% в зависимости от его критерия. Примечательно, отсутствие низковольтжажного паттерна ЭКГ не исключает ИЗС. Несоответствие между вольтжом комплексов QRS и массой ЛЖ, измеренной при ЭхоКГ, может иметь даже большее значение, чем вольтаж QRS изолированно [16].

При ИЗС, кроме псевдогипертрофии миокарда, встречается и истинная гипертрофия (БФ, болезнь Данона, частично АТТР-амилоидоз). Во второй группе отмечается резкое увеличение амплитуды QRS на ЭКГ с нарушением реполяризации (обычно в молодом, даже в детском возрасте) [17].

Для БФ укорочение интервалов PR на ЭКГ часто являются первыми (а иногда и единственными) признаками поражения сердца из-за уменьшения продолжительности зубца Р [18]. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта при наличии гипертрофии ЛЖ является скрининг-критерием диагностики болезни Данона [10] и болезни Помпе [19], тогда как при гипертрофической КМП (ГКМП) он встречается редко.

Нарушения проводимости часто встречаются у пациентов с ИЗС [16]. У пациентов с гипертрофией ЛЖ удлинение интервала QTc >440 мс с одновременным индексом Соколова-Лайона <1,5 мВ имеет чувствительность 85% и специфичность 100% для выявления амилоидоза сердца, а QTc <440 мс в со-

Таблица 3

Стадирование AL-амилоидоза по Mayo 2012 с модификацией

Пороговые значения факторов риска	Стадия		Коэффициент риска для смерти (95% ДИ)*
Тропонин: Сердечный тропонин Т $\geq 0,025$ мкг/л или Высокочувствительный сердечный тропонин Т ≥ 40 нг/л	I стадия	Нет факторов риска	Референс
BNP: NT-proBNP ≥ 1800 нг/л или BNP ≥ 400 нг/л dFLC ≥ 18 мг/дл	II стадия	1 фактора риска	1,7 (1,2-2,3)
	III стадия	2 фактора риска	4,1 (3,1-5,5)
	IV стадия	3 фактора риска	6,3 (4,8-8,3)

Примечание: * — представленные соотношения рисков отражают использование сердечного тропонина Т и NT-proBNP.

Сокращения: BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, dFLC — разница между вовлеченными и невовлеченными легкими цепями в сыворотке.

четании с интервалом PQ за вычетом продолжительности зубца Р в отведении II < 40 мс имела 100% чувствительность и 99% специфичность для диагностики БФ [17]. У больных с оксалозом сердца обычно появляется полная атриовентрикулярная блокада и желудочковые нарушения проводимости [20]. При саркоидозе сердца выявлялись нарушения проводимости у 75% пациентов [21].

Другие особенности ЭКГ, описанные у пациентов с ИЗС, включают аномальную морфологию зубца Р и его продолжительность, псевдоинфарктный паттерн с комплексами QS в передних отведениях, необычную ось комплекса QRS [6]. Фибрилляция предсердий также встречается довольно часто у больных с ИЗС: в нашем ретроспективном исследовании 44% пациентов с амилоидозом имели какую-либо форму фибрилляции предсердий [14].

Холтеровское мониторирование ЭКГ

У пациентов с ИЗС часто присутствуют такие симптомы, как головокружение, обмороки и сердцебиение, при которых показано холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ). Кроме этого, ХМЭКГ может быть полезным инструментом для дифференциальной диагностики этиологии гипертрофии ЛЖ. В исследовании Yamada S, et al. были показаны тяжелые нарушения вариабельности и турбулентности сердечного ритма при AL-амилоидозе сердца. Стандартное отклонение всех интервалов R-R, стандартное отклонение 5-минутных средних интервалов R-R и наклон турбулентности были значительно ниже при амилоидозе сердца по сравнению с ГКМП ($P < 0,001$, соответственно) [22].

Согласно Azevedo O, et al., гипертрофия миокарда с наличием бифасцикулярной блокады на ХМЭКГ и участками контрастирования в отсроченную фазу на МРТ в базальном сегменте нижнебоковой стенки ЛЖ являются характерными признаками БФ, а их отсутствие позволяет исключить у пациента данный диагноз с точностью 95,8% [23].

При наличии желудочковых эктопических сокращений 100 и более в ХМЭКГ с чувствительностью 67% и специфичностью 80% позволяло идентифицировать вовлечение сердца у пациентов с системным саркоидозом [24].

Лабораторные данные

Сердечные биомаркеры

Тропонин Т и NT-proBNP отнесены в диагностические критерии поражения сердца при ИЗС [2, 25]. Нормальный диапазон их значений практически исключает поражение сердца, в то время как повышенный уровень может указывать на вовлечение сердца, но не является специфичным для ИЗС, должен интерпретироваться в соответствии с данными визуализации сердца [25].

NT-proBNP и тропонины повышаются у пациентов с ИЗС вследствие инфильтративного процесса в миокарде или прямого токсического воздействия аномальных веществ на кардиомиоциты. В одном исследовании среди пациентов с AL-амилоидозом сердца уровень NT-proBNP никогда не был ниже 97,5 процентиля для нормальных людей, что указывает на 100% чувствительность; более того пороговое значение NT-proBNP 1285 нг/л имело точность 92% для выявления поражения сердца [26]. NT-proBNP может служить ранним индикатором диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов с перегрузкой железом, БФ [15, 23]. Поскольку увеличение NT-proBNP предсказывает развитие ХСН при амилоидозе, гемохроматозе, БФ и других ИЗС, рекомендуется рутинное определение NT-proBNP во время наблюдения пациентов с высоким риском ИЗС [15].

Повышение уровня вч-ТнТ в плазме крови наблюдается у большинства пациентов с ИЗС [27], в т.ч. у пациентов без явного поражения сердца, и представляет собой "красный флаг" заболевания. Более того, вч-ТнТ связан с клиническими показателями тяжести ХСН, систолической дисфункцией ЛЖ и толщиной стенки у пациентов с ИЗС [27]. Вч-ТнТ является по-

лезным маркером для оценки активности саркоидоза сердца: чувствительность и специфичность составляли 87,5% и 75,0%, соответственно [28]. Интересно, что тропонин повышен у пациентов с АТТР-КМП обычно в меньшей степени, чем при АЛ-КМП, несмотря на более выраженное увеличение толщины стенки и ухудшение систолической функции ЛЖ [29].

Кроме NT-proBNP и тропонина, некоторые показатели поражения миокарда и функции сердца были предложены в качестве биомаркеров, однако им не хватает чувствительности и специфичности для обнаружения ИЗС, или недостаточно данных об их диагностическом значении.

Для оценки степени поражения сердца при АЛ-амилоидозе в первую очередь важна уже упомянутая классификация Мейо, основанная на тропонине Т, NT-proBNP и разнице между свободными легкими цепями каппа и ламбда (табл. 3) [6]. Самая последняя предложенная система для определения стадии АТТР-амилоидоза сердца использует NT-proBNP (>3000 пг/мл) и скорость клубочковой фильтрации (<45 мл/мин) [30]. Стадирование в обеих системах определяется таким образом, что при стадии 1 нет ни одного из критериев, при стадии 2 имеется 1 из 2 критериев, при стадии 3 — имеются оба критерия.

Амилоидоз

Существует 36 типов амилоидоза, из которых особое внимание будет уделено тем, при которых часто наблюдается поражение сердца.

В отличие от АЛ-амилоидоза, в настоящее время биомаркеры плазмы или мочи не доступны для диагностики АТТР-амилоидоза. Существуют более новые серологические тесты для эндогенного лиганда транстиретин-ретинол-связывающего белка, который в будущем может служить тестируемым биомаркером [31]. Отдельные исследования показали прогностическую ценность транстиретина в качестве сывороточного маркера АТТР-амилоидоза дикого типа. Низкий уровень транстиретина в сыворотке крови на момент установления диагноза прогностически неблагоприятен [6].

При подозрении на АЛ-амилоидоз необходимы дополнительные лабораторные исследования. Сначала проводят электрофорез с определением М-градиента и иммунофиксационный электрофорез сыворотки крови и мочи с последующим количественным определением свободных легких цепей каппа и ламбда в сыворотке крови, а также расчетом их отношения и разности. Отношение каппа-лямбда $<0,26$ указывает на моноклональную ламбда-гаммопатию, а соотношение каппа-лямбда $>1,65$ указывает на моноклональную каппа-гаммопатию [32]. Кроме того, в суточной моче следует провести количественную оценку экскреции альбумина и белка. Протеинурия >500 мг в день свидетельствует о тяжелом поражении почек.

Болезнь Фабри

Выявление недостаточной активности α -галактозидазы в плазме крови или лейкоцитах — это метод выбора лабораторной диагностики БФ у мужчин [8]. Напротив, у девочек и взрослых женщин активность ферментов может быть в пределах нормы, поэтому у них необходимо генотипирование (выявление мутации в гене *GLA*) [8]. Согласно недавним результатам, плазменный глоботриаозилсфингозин с пороговым значением 2,7 нг/мл может служить полезным и надежным биомаркером для улучшения диагностики БФ у гетерозиготных женщин, а также для терапевтической оценки и мониторинга [8].

Гемохроматоз

Если коэффициент насыщения трансферрина железом $\geq 45\%$ и/или уровень ферритина в сыворотке крови >200 мкг/л у женщин или 300 мкг/л у мужчин, то необходимо генетическое исследование — определение HFE-генотипа [2]. У гомозигот (C288Y/C288Y) диагноз наследственного гемохроматоза подтвержден. У гетерозигот C288Y/H63D, других C288Y гетерозигот или не C288Y необходимо тщательное исключение других заболеваний печени или крови [2]. Сывороточный ферритин и коэффициент его насыщения железом также является простым способом мониторинга терапии.

Болезнь Данона

Лабораторные диагностические инструменты включают обнаружение нормальной активности кислой мальтазы, вакуолярных признаков в скелетной и/или эндомиокардиальной биопсии, дефицита белка LAMP-2 в различных тканях, включая лейкоциты, и обнаружение мутации в гене *LAMP2*. При болезни Данона отмечается увеличение показателей поражения кардиомиоцитов: тропонина, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, креатинкиназы, лактатдегидрогеназы [33]. *LAMP2* обычно включают в генетические панели, используемые для тестирования неклассифицированных форм КМП, и тестирование генов в настоящее время является наиболее распространенным и наименее инвазивным методом, используемым для диагностики болезни Данона.

Оксалоз

Оксалурия должна быть подтверждена двумя образцами мочи. Первичная гипероксалурия характеризуется экскрецией оксалатов с мочой в большинстве случаев $>0,7$ ммоль/1,73 м² в сут., а в некоторых случаях может превышать 2,0 ммоль/1,73 м² в сут. в отличие от нормальной экскреции с мочой, которая обычно составляет $<0,45$ ммоль/1,73 м² в сут. [34].

По мере снижения скорости клубочковой фильтрации экскреция оксалатов с мочой снижается, и её оценка может быть неточной. В этих обстоятельствах следует измерять содержание оксалатов в плазме. Окончательный диагноз первичной гипероксалурии

устанавливается с помощью генетических исследований [34].

Мукополисахаридозы

Мукополисахаридозы включают 13 различных состояний, вызванных дефицитом специфических ферментов пути деградации гликозаминогликанов. Ферментные анализы обычно проводят в крови. Идентификация вариантов в специфических генах, которые кодируют каждый фермент, связанный с мукополисахаридозом, полезна для подтверждения диагноза, обнаружения носительства, пренатальной диагностики и предсказания фенотипа [9]. Существует растущая тенденция проводить исследования на основе генотипа в начале обследования, при этом патогенность идентифицированных генетических вариантов должна быть подтверждена измерением активности фермента и/или идентификацией и/или количественным определением видов гликозаминогликанов [9].

ЭхоКГ

Наиболее частыми эхокардиографическими признаками, наблюдаемыми при ИЗС, являются расширение обоих предсердий, симметричная гипертрофия желудочков при небольшом или нормальном размере полости ЛЖ, перикардиальный выпот, хотя также может встречаться асимметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки (МЖП), нормальная толщина стенок сердца, дилатация желудочков. При AL-амилоидозе характерно быстрое увеличение толщины стенки сердца в течение нескольких месяцев, при этом индексированный ударный объем обычно сильно снижен на фоне ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) [13].

"Бинарный" признак эндокарда, впервые обнаруженный и описанный Pieroni, et al., в виде гиперэхогенного эндокарда и гипозэхогенного пространства между эндо- и миокардом может быть "красным флагом" БФ, хотя специфичность и чувствительность его не высока [35]. Абсолютная площадь папиллярной мышцы и соотношение между размером папиллярных мышц и окружностью ЛЖ было предложено в качестве эхокардиографического маркера для диагностики БФ [23].

При саркоидозе могут выявляться дилатация полостей сердца, систолическая дисфункция ЛЖ, нарушения локальной сократимости миокарда без поражения соответствующей коронарной артерии, очаговые внутрисердечные включения, обусловленные гранулемами, перикардиальный выпот [36]. При ретракции участка фиброза может развиваться аневризма стенки, особенно у больных, получавших лечение кортикостероидами.

Миокард при ИЗС обычно имеет неоднородную структуру, может приобретать зернистый блестящий вид при амилоидозе сердца, либо содержать включения ярких эхосигналов, указывающих на гранулема-

тозное воспаление при саркоидозе сердца, а также неоднородное крапчатое эхо-плотное свечение, наиболее заметное в папиллярных мышцах, при первичной гипероксалурии [2, 3]. Отложения непроводящих веществ в миокарде объясняют несоответствие между вольтажем комплекса QRS и степенью гипертрофии ЛЖ, как описано выше.

Допплерография обычно выявляет легкую клапанную дисфункцию, утолщение створок, чаще поражаются митральный и аортальный клапаны с появлением недостаточности и/или стеноза [13, 37]. Диастолическая функция часто значительно нарушена. На начальных стадиях наблюдается нарушение релаксации, возможно прогрессирование до рестриктивного паттерна. При оксалоэ сердца наблюдается быстрое ухудшение диастолической функции с повышением давления наполнения и картиной рестриктивных нарушений [20]. При амилоидозе сердца пиковая ранняя диастолическая скорость (e') снижается на самых ранних стадиях заболевания и еще больше снижается по мере прогрессирования заболевания [6].

Методика оценки деформации миокарда позволяет выявить нарушение продольного сокращения желудочков до снижения ФВ и развития ХСН. Был предложен коэффициент деформации ФВ ЛЖ с пороговым значением 4,1, позволяющим с точностью 91% отличить амилоидоз сердца от ГКМП или нормы [38]. Обычно наблюдается тяжелое нарушение базальной продольной деформации с относительным сохранением апикальной деформации [39]. Это "апикальное сохранение" одновременно обладает высокой чувствительностью и специфичностью для диагностики амилоидоза сердца [6]. В серии исследований Serra W, et al. было доказано, что визуализация скорости деформации позволяет дифференцировать саркомерную ГКМП от КМП при БФ и амилоидоза сердца [18]. Değirmenci H, et al. с помощью оценки деформации показывали, что выявление деформаций миокарда левого предсердия и желудочка может указывать на субклиническую дисфункцию ЛЖ и субклинические электрофизиологические изменения сердца у пациентов с саркоидозом органов дыхания [40].

Функция левого предсердия очень часто нарушается при ИЗС [40]. При амилоидозе сердца очень высока распространенность тромбоза левого предсердия, даже среди пациентов с синусовым ритмом [13].

МРТ сердца

МРТ сердца является методом "золотого стандарта" количественного определения размеров и объема камер сердца, толщины миокарда и определения ФВ желудочков. При исследовании с контрастным усилением в отсроченную фазу введения происходит контрастирование миокарда как за счет наличия фиброза, так и вследствие нарушения кинетики

движения контрастного препарата и его задержки в межклеточном пространстве, где и происходит накопление патологических белков или других веществ при большинстве ИЗС. Для амилоидоза характерно диффузное субэндокардиальное накопление с поражением всех стенок ЛЖ, которое может сочетаться с ранним потемнением пула крови из-за быстрого вымывания контраста из крови в интерстициальное пространство, которое увеличено за счет отложения амилоида. Типичная картина контрастирования является красным флагом диагностики амилоидоза, она проявляется до того, как разовьется значительное увеличение массы миокарда [13]. Примечательно, что нетипичные паттерны накопления контрастного препарата (очаговое, диффузное трансмуральное или пятнистое) не позволяют полностью исключить амилоидоз сердца.

При гемохроматозе МРТ позволяет количественно определить содержание железа в сердце, печени и селезенке за счет снижения сигнала в режимах T2 и T2* [41]. При саркоидозе возможна визуализация саркоидных гранул и оценка активности воспаления по наличию отека на T2-взвешенных томограммах [42].

Отсутствие участков отсроченного контрастирования в МЖП у пациентов мужского пола с подозрением на ГКМП является показанием к генетическому скринингу болезни Данона [43]. Пациентам женского пола с ГКМП необходимо подозревать болезнь Данона, в случае выявления неоднородного субэндокардиального контрастирования без поражения коронарных артерий [43]. Классическая локализация контрастирования при БФ — нижебоковая стенка в базальном сегменте, где фиброз выявляют у 50% пациентов на поздней стадии заболевания [23].

T1-картирование без введения контрастного препарата потенциально может отличить ГКМП от ИЗС. Значения T1 миокарда постепенно увеличиваются при разных патологических состояниях от диффузного фиброза, рубцовой ткани до аномальных веществ [6]. Увеличение значений T1 наблюдается до утолщения миокарда ЛЖ или повышения биомаркеров в крови и является красным флагом амилоидоза сердца. Для томографов с напряженностью поля 1,5Т были определены пороговые значения T1 нативного миокарда (T1 <1036 мс для исключения амилоидоза сердца с отрицательной прогностической ценностью 98%; T1 >1164 мс для подтверждения амилоидоза сердца с положительной прогностической ценностью 98%), что позволило разработать диагностический алгоритм, предусматривающий введение контрастного препарата только пациентам с промежуточными значениями T1 [44].

Участки с низким значением T1 представляют собой отложение сфинголипидов при БФ, связанной с увеличением внеклеточного объема, но не на-

блюдается при амилоидозе сердца. Kagur GR, et al. подтвердили, что значение T1 МЖП 1220 мс можно использовать как точку разделения для дифференциации БФ от ГКМП с чувствительностью 97% и специфичностью 93% [45].

Методика T2-картирования позволяет выявить отек (важный элемент AL-КМП), воспаление, может быть использована для обнаружения активного саркоидоза сердца [42], выявления повышенного риска желудочковых аритмий и оценки адекватности терапии [46].

Сцинтиграфия и позитронно-эмиссионная томография

Сцинтиграфия миокарда с мечеными фосфатными комплексами является методом выбора для диагностики АТТР-амилоидоза сердца, среди которых ^{99m}Tc-пирофосфат (РУР) наиболее широко используется в России. Интенсивная задержка меченых фосфатных комплексов в основном является патогномоничной для АТТР-КМП, а отсутствие поглощения, как правило, исключает этот диагноз [47].

Для определения тяжести поражения сердца предложили шкалу Perugini: степень 0 — отсутствие сердечного поглощения; степень 1 — сердечный захват присутствует, но менее интенсивен, чем костный сигнал; степень 2 — сердечный захват с интенсивностью, аналогичной или большей, чем костный сигнал; степень 3 — сердечный захват со значительно ослабленным или отсутствующим костным сигналом [47]. Эта система была включена в алгоритм небипсийной диагностики АТТР-амилоидоза сердца при подозрении на амилоидоз сердца на основании комбинации клинических признаков, биогуморальных данных и/или данных визуализации. Когда степень Perugini составляет 2 или 3, а моноклональный белок не обнаружен, диагноз АТТР-амилоидоза сердца подтвержден. При обнаружении моноклонального белка или степени 1 по шкале Perugini предлагается гистологическое подтверждение и типирование амилоида. Наконец, когда степень Perugini равна 0, АТТР-КМП маловероятен [47]. Существует количественная шкала для дифференцирования AL и АТТР-амилоидоза сердца, основанная на расчете соотношения поглощения индикатора в области сердца к поглощению в контрлатеральной стороне. Величина данного показателя >1,5 показала чувствительность 97% и специфичность 100% для выявления АТТР-амилоидоза сердца [48].

Для других ИЗС более современные методы ядерной визуализации, включая комбинированную позитронно-эмиссионную томографию и МРТ, позволяют изучить роль воспаления вместе с оценкой стенокардии и коронарного кровотока и выявить ранние признаки поражения сердца. Многочисленные исследования продемонстрировали наличие аномальной перфузии как на однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, так и на позитронно-

эмиссионной томографии при отсутствии заболевания эпикардиальной коронарной артерии, что предполагает наличие микрососудистой дисфункции [49].

Заключение

Диагностика ИЗС является сложной задачей из-за фенотипической гетерогенности, полиорганности поражения, отсутствия единого неинвазивного диагностического инструмента и ограниченной осведомленности медицинского сообщества. Часто требуется взаимодействие между экспертами разных специальностей. Недавние исследования поставили под сомнение догму о ИЗС как о редком неизлечимом заболевании и пересмотрели эпидемиологию

и терапевтические возможности этих состояний. Отсутствие или отсрочка постановки диагноза ИЗС может оказать серьезное влияние на исход заболевания, поскольку потенциально спасающее жизнь лечение может быть не назначено или рекомендовано на стадии необратимых изменений. Для своевременной идентификации заболевания, врачи, потенциально сталкивающиеся с ИЗС, должны обращать внимание на "красные флаги" ИЗС, требующие специфической диагностики.

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

Литература/References

- Kushwaha SS, Fallon JT, Fuster V. Restrictive Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*. 1997;336:267-76. doi:10.1056/NEJM19970123360407.
- Seward J, Verzosa G. Infiltrative Cardiovascular Diseases. *Cardiomyopathies That Look Alike*. Journal of the American College of Cardiology. 2010;55:1769-79. doi:10.1016/j.jacc.2009.12.040.
- Madan N, Kalra D. Clinical evaluation of infiltrative cardiomyopathies resulting in heart failure with preserved ejection fraction. *Rev Cardiovasc Med*. 2020;21:181-90. doi:10.31083/j.rcm.2020.02.65.
- Braunwald E, Zipes DP, Libby P. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Saunders 2001. 2297 p. ISBN: 0721685617.
- Moiseev VS. *Cardiomyopathy and myocarditis*. GEOTAR-Media, 2020. 512 p. (In Russ.) Моисеев В. С. *Кардиомиопатии и миокардиты*. ГЭОТАР-Медиа, 2020. 512 с. ISBN: 978-5-9704-5429-9.
- Vergaro G, Aimò A, Barison A, et al. Keys to early diagnosis of cardiac amyloidosis: red flags from clinical, laboratory and imaging findings. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2020;27:1806-15. doi:10.1177/2047487319877708.
- Moiseev AS, Moiseev SV, Tao EA, et al. Clinical manifestations and outcomes of Fabry disease in 150 adult patients. *Clinical pharmacology and therapy*. 2021;30:43-51. (In Russ.) Моисеев А. С., Моисеев С. В., Тао Е. А. и др. Клинические проявления и исходы болезни Фабри у 150 взрослых пациентов. Клиническая фармакология и терапия. 2021;30:43-51. doi:10.32756/0869-5490-2021-3-43-51.
- Weidemann F, Reiser M. Fabry Disease. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019;12:1684-5. doi:10.1016/j.jcmg.2018.05.029.
- Kubaski F, deOliveiraPoswar F, Michelin-Tirelli K, et al. *Diagnosis of Mucopolysaccharidoses*. Diagnostics (Basel). 2020;10:172. doi:10.3390/diagnostics10030172.
- Cenacchi G, Papa V, Pegoraro V, et al. Review: Danon disease: Review of natural history and recent advances. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2020;46:303-22. doi:10.1111/nan.12587.
- Cook A, Giunti P. Friedreich's ataxia: clinical features, pathogenesis and management. *British Medical Bulletin*. 2017;124:19-30. doi:10.1093/bmb/idx034.
- Diez-López C, Comín-Colet J, González-Costello J. Iron overload cardiomyopathy: from diagnosis to management. *Current Opinion in Cardiology*. 2018;33:334-40. doi:10.1097/HCO.0000000000000511.
- Reznik EV, Nguyen TL, Stepanova EA, et al. Amyloidosis of the heart: the view of the therapist and cardiologist. *Archives of Internal Medicine*. 2020;10:430-57. (In Russ.) Резник Е. В., Нгуен Т. Л., Степанова Е. А. и др. Амилоидоз сердца: взгляд терапевта и кардиолога. Архив внутренней медицины. 2020;10:430-57. doi:10.20514/2226-6704-2020-10-6-430-457.
- Reznik EV, Stepanova EA, Nguyen TL, et al. Retrospective analysis of damage to the cardiovascular system in patients with systemic amyloidosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2496. (In Russ.) Резник Е. В., Степанова Е. А., Нгуен Т. Л. и др. Ретроспективный анализ поражения сердечно-сосудистой системы у больных системным амилоидозом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(1):2496. doi:10.15829/1728-8800-2021-2496.
- Singh MM, Kumar R, Tewari S, et al. Determining Nt-proBNP Levels with Diastolic Dysfunction in Thalassemia Major Patients. *J Pediatr Genet*. 2017;6:222-6. doi:10.1055/s-0037-1603193.
- Child JS, Perloff JK, Bach PM, et al. Cardiac involvement in Friedreich's ataxia: A clinical study of 75 patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 1986;7:1370-8. doi:10.1016/S0735-1097(86)80159-0.
- Namdar M, Steffel J, Jetzer S, et al. Value of Electrocardiogram in the Differentiation of Hypertensive Heart Disease, Hypertrophic Cardiomyopathy, Aortic Stenosis, Amyloidosis, and Fabry Disease. *The American Journal of Cardiology*. 2012;109:587-93. doi:10.1016/j.amjcard.2011.09.052.
- Serra W, Marziliano N. Role of cardiac imaging in Anderson-Fabry cardiomyopathy. *Cardiovasc Ultrasound* 2019;17:1. doi:10.1186/s12947-019-0151-5.
- Fatehi F, Ashrafi MR, Babaee M, et al. Recommendations for Infantile-Onset and Late-Onset Pompe Disease: An Iranian Consensus. *Frontiers in Neurology*. 2021;12. doi:10.3389/fneur.2021.739931.
- Albakri A. Deposition diseases cardiomyopathy: A review and pooled analysis of pathophysiology, diagnosis and clinical management. *Trends in Research*. 2019;2. doi:10.15761/TR.1000147.
- Rosenfeld LE, Chung MK, Harding CV, et al. Arrhythmias in Cardiac Sarcoidosis Bench to Bedside. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2021;14:e009203. doi:10.1161/CIRCEP.120.009203.
- Yamada S, Yoshihisa A, Hijioka N, et al. Autonomic dysfunction in cardiac amyloidosis assessed by heart rate variability and heart rate turbulence. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2020;25:e12749. doi:10.1111/anec.12749.
- Azevedo O, Marques N, Reis L, et al. Predictors of Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: How to guide the diagnostic strategy? *American Heart Journal*. 2020;226:114-26. doi:10.1016/j.ahj.2020.04.006.
- Suzuki T, Kanda T, Kubota S, et al. Holter Monitoring as a Noninvasive Indicator of Cardiac Involvement in Sarcoidosis. *CHEST*. 1994;106:1021-4. doi:10.1378/chest.106.4.1021.
- Hu K, Liu D, Salinger T, et al. Value of cardiac biomarker measurement in the differential diagnosis of infiltrative cardiomyopathy patients with preserved left ventricular systolic function. *J Thorac Dis*. 2018;10:4966-75. doi:10.21037/jtd.2018.07.56.
- Perfetto F, Zampieri M, Fumagalli C, et al. Circulating biomarkers in diagnosis and management of cardiac amyloidosis: a review for internist. *Intern Emerg Med*. 2022;17:957-69. doi:10.1007/s11739-022-02958-2.
- Seydelmann N, Liu D, Krämer J, et al. High-Sensitivity Troponin: A Clinical Blood Biomarker for Staging Cardiomyopathy in Fabry Disease. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5:e002839. doi:10.1161/JAHA.115.002839.
- Baba Y, Kubo T, Kawaguchi J, et al. High sensitivity cardiac troponin T is a useful biomarker for predicting prognosis of the patients with sarcoidosis. *European Heart Journal*. 2020;41:ehaa946.2121. doi:10.1093/ehjci/ehaa946.2121.
- Takashio S, Yamamuro M, Izumiya Y, et al. Diagnostic utility of cardiac troponin T level in patients with cardiac amyloidosis. *ESC Heart Fail*. 2017;5:27-35. doi:10.1002/ehf2.12203.
- Gillmore JD, Damy T, Fontana M, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *European Heart Journal*. 2018;39:2799-806. doi:10.1093/eurheartj/ehx589.
- Arvanitis M, Simon S, Chan G, et al. Utility of Retinol Binding Protein 4 (RBP4) concentration for screening of V122I transthyretin cardiac amyloidosis. *Amyloid*. 2017;24:120-1. doi:10.1080/13506129.2017.1295371.
- Heaney JL, Richter A, Bowcock S, et al. Excluding myeloma diagnosis using revised thresholds for serum free light chain ratios and M-protein levels. *Haematologica*. 2020;105:e169-71. doi:10.3324/haematol.2019.224360.
- Arad M, Maron BJ, Gorham JM, et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *NEJM*. 2005;352. doi:10.1056/NEJMoa033349.
- Demoulin N, Aydin S, Gillion V, et al. Pathophysiology and Management of Hyperoxaluria and Oxalate Nephropathy: A Review. *American Journal of Kidney Diseases*. 2022;79:717-27. doi:10.1053/j.ajkd.2021.07.018.
- Azevedo O, Cordeiro F, Gago MF, et al. Fabry Disease and the Heart: A Comprehensive Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22:4434. doi:10.3390/ijms22094434.
- Houston BA, Mukherjee M. Cardiac sarcoidosis: clinical manifestations, imaging characteristics, and therapeutic approach. *Clin Med Insights Cardiol*. 2014;8:31-7. doi:10.4137/CMC.S15713.

37. Gurinova EE, Sukhomyasova AL, Semyachkina AN, et al. Treating a teenager with Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IV A) with Vimizim. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66(4):109-17. (In Russ.) Гуринова Е.Е., Сухомьясова А.Л., Семячкина А.Н. и др. Лечение препаратом Вимизайм (Vimizim) подростка с синдромом Моркио А (мукополисахаридозом IV А). *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021;66(4):109-17. doi:10.21508/1027-4065-2021-66-4-109-117.
38. Pagourelas ED, Duchenne J, Mirea O, et al. The Relation of Ejection Fraction and Global Longitudinal Strain in Amyloidosis: Implications for Differential Diagnosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2016;9:1358-9. doi:10.1016/j.jcmg.2015.11.013.
39. Rameeva AS, Rameev VV, Bobkova IN, et al. Leading factors in the progression of cardiac amyloidosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(2):143-52. (In Russ.) Рамеева А.С., Рамеев В.В., Бобкова И.Н. и др. Ведущие факторы прогрессирования амилоидоза сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2022;18(2):143-52. doi:10.20996/1819-6446-2022-04-02.
40. Değirmenci H, Demirelli S, Arisoy A, et al. Myocardial deformation and total atrial conduction time in the prediction of cardiac involvement in patients with pulmonary sarcoidosis. *Clin Respir J*. 2017;11:68-77. doi:10.1111/crj.12307.
41. Titova AM, Trufanov GE, Fokin VA. T2* Magnetic resonance relaxometry in the quantitative non-invasive evaluation of iron overload in the liver and heart. *Translational Medicine* 2017;4:37-45. (In Russ.) Титова А.М., Труфанов Г.Е., Фокин В.А. T2* Магнитно-резонансная релаксометрия в количественной неинвазивной оценке перегрузки железом печени и сердца. *Трансляционная медицина*. 2017;4:37-45. doi:10.18705/2311-4495-2017-4-5-37-45.
42. Poponina YuS, Poponina TM, Mochula OV, et al. Cardiac sarcoidosis: Difficulties and possibilities of differential diagnosis for acute coronary syndrome without ST segment elevation in real clinical practice. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(1):142-8. (In Russ.) Попонина Ю.С., Попонина Т.М., Мочула О.В. и др. Саркоидоз сердца: трудности и возможности дифференциальной диагностики с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в реальной клинической практике (клинический случай). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(1):142-8. doi:10.29001/2073-8552-2022-37-1-142-148.
43. Fang T, Wang J, Kang Y, et al. The Value of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Identification of Rare Diseases Mimicking Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10:3339. doi:10.3390/jcm10153339.
44. Mongeon F-P, Jerosch-Herold M, Coelho-Filho OR, et al. Quantification of Extracellular Matrix Expansion by CMR in Infiltrative Heart Disease. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2012;5:897-907. doi:10.1016/j.jcmg.2012.04.006.
45. Karur GR, Robison S, Iwanochko RM, et al. Use of Myocardial T1 Mapping at 3.0 T to Differentiate Anderson-Fabry Disease from Hypertrophic Cardiomyopathy. *Radiology*. 2018;288:398-406. doi:10.1148/radiol.2018172613.
46. Crouser ED, Ruden E, Julian MW, et al. Resolution of abnormal cardiac MRI T2 signal following immune suppression for cardiac sarcoidosis. *J Invest Med*. 2016;64:1148-50. doi:10.1136/jim-2016-000144.
47. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Noninvasive Etiologic Diagnosis of Cardiac Amyloidosis Using 99mTc-3,3-Diphosphono-1,2-Propanodicarboxylic Acid Scintigraphy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46:1076-84. doi:10.1016/j.jacc.2005.05.073.
48. Bokhari S, Castaño A, Pozniakoff T, et al. 99mTc-Pyrophosphate Scintigraphy for Differentiating Light-Chain Cardiac Amyloidosis From the Transthyretin-Related Familial and Senile Cardiac Amyloidoses. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2013;6:195-201. doi:10.1161/CIRCIMAGING.112.000132.
49. Tower-Rader A, Jaber WA. Multimodality Imaging Assessment of Fabry Disease. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2019;12:e009013. doi:10.1161/CIRCIMAGING.119.009013.

Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в профилактике послеоперационной фибрилляции предсердий при проведении открытой операции на сердце: систематический обзор и метаанализ

Рубаненко О. А., Рубаненко А. О., Давыдкин И. Л.

Цель. Оценить данные литературы об эффективности применения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в профилактике послеоперационной фибрилляции предсердий (ПОФП) при проведении планового кардиохирургического вмешательства, включая коронарное шунтирование на работающем сердце или в условиях искусственного кровообращения и/или протезирование и/или пластику клапанов сердца.

Материал и методы. Поиск исследований осуществлялся с помощью базы данных PubMed и Google Scholar с 2005г по 31.01.2022г. Из первоначально идентифицированных результатов поиска проведен анализ 19 статей. Дизайн статей соответствовал рандомизированным клиническим исследованиям. В качестве интервенционного воздействия были выбраны омега-3 ПНЖК. Исследования должны были включать в качестве конечной точки оценку новых случаев ПОФП в раннем периоде после открытой операции на сердце.

Результаты. В метаанализ было включено 15 исследований, насчитывающих 3980 пациентов, из них принимающих омега-3 ПНЖК 1992 (50,0%) больных. ПОФП возникла у 587 (29,5%) пациентов на омега-3 ПНЖК и 679 (34,2%) пациентов на стандартной терапии (отношение рисков 0,8, 0,68-0,93, $p=0,004$). Отмечается разброс размера эффектов для пациентов с ПОФП в представленных рандомизированных клинических исследований относительно оси центральной тенденции и неоднородность исследований при немалом количестве включенных пациентов ($I^2=51\%$, $p=0,01$).

Заключение. Проведенный нами систематический обзор и метаанализ показали эффективность применения омега-3 ПНЖК в профилактике ПОФП при проведении открытой операции на сердце.

Ключевые слова: омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, фибрилляция предсердий, кардиохирургическое вмешательство.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия.

Рубаненко О. А.* — д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0001-9351-6177, Рубаненко А. О. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтической терапии, ORCID: 0000-0002-3996-4689, Давыдкин И. Л. — д.м.н., профессор, проректор по научной работе, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0002-4318-4247.

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

ДИ — доверительный интервал, ДГК — докозагексаеновая кислота, ИК — искусственное кровообращение, КШ — коронарное шунтирование, ОШ — отношение шансов, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердий, РКИ — рандомизированные клинические исследования, ФП — фибрилляция предсердий, ЭПК — эйкозопентаеновая кислота.

Рукопись получена 21.11.2022

Рецензия получена 25.11.2022

Принята к публикации 30.12.2022



Для цитирования: Рубаненко О. А., Рубаненко А. О., Давыдкин И. Л. Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в профилактике послеоперационной фибрилляции предсердий при проведении открытой операции на сердце: систематический обзор и метаанализ. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1S):5297. doi:10.15829/1560-4071-2023-5297. EDN NMPUEH

Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of postoperative atrial fibrillation in open heart surgery: a systematic review and meta-analysis

Rubanenko O. A., Rubanenko A. O., Davydkin I. L.

Aim. To evaluate the literature data on the efficacy of omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) in the prevention of postoperative atrial fibrillation (POAF) in elective cardiac surgery, including on- or off-pump coronary artery bypass grafting and/or valve replacement and/or repair.

Material and methods. The search for studies was carried out using the PubMed database and Google Scholar from 2005 to January 31, 2022. From the initially identified search results, 19 articles were analyzed. The design of articles corresponded to randomized clinical trials. Omega-3 PUFAs was selected as an interventional effect. The studies were to include, as an end point, the assessment of new POAF cases in the early period after open heart surgery.

Results. The meta-analysis included 15 studies with 3980 patients, of which 1992 (50,0%) patients took omega-3 PUFAs. POAF occurred in 587 (29,5%) patients receiving omega-3 PUFAs and 679 (34,2%) patients on standard therapy (hazard ratio, 0,8, 0,68-0,93, $p=0,004$). There is a variation in effect size for POAF patients in the presented randomized clinical trials relative to the axis of the central trend and heterogeneity of studies with a significant number of patients included ($I^2=51\%$, $p=0,01$).

Conclusion. Our systematic review and meta-analysis showed the effectiveness of omega-3 PUFAs in the prevention of POAF during open heart surgery.

Keywords: omega-3 polyunsaturated fatty acids, atrial fibrillation, cardiac surgery.

Relationships and Activities: none.

Samara State Medical University, Samara, Russia.

Rubanenko O. A.* ORCID: 0000-0001-9351-6177, Rubanenko A. O. ORCID: 0000-0002-3996-4689, Davydkin I. L. ORCID: 0000-0002-4318-4247.

*Corresponding author:
olesya.rubanenko@gmail.com

Received: 21.11.2022 **Revision Received:** 25.11.2022 **Accepted:** 30.12.2022

For citation: Rubanenko O. A., Rubanenko A. O., Davydkin I. L. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of postoperative atrial fibrillation in open heart surgery: a systematic review and meta-analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1S):5297. doi:10.15829/1560-4071-2023-5297. EDN NMPUEH

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), в первую очередь эйкозапентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая кислоты (ДГК), обеспечивают уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений за счет снижения случаев наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма [1]. Анализ клеточных и молекулярных механизмов воздействия омега-3 ПНЖК является актуальным для профилактики аритмий.

Применение омега-3 ПНЖК с целью предотвращения новых эпизодов фибрилляции предсердий (ФП) в раннем послеоперационном периоде проведения открытой операции на сердце является достаточно спорным. Первые исследования демонстрировали эффективность назначения омега-3 ПНЖК в краткосрочном периоперационном периоде коронарного шунтирования (КШ) [2, 3]. Более поздние исследования показали противоположные результаты, показывающие, что омега-3 ПНЖК не приводят к дополнительному снижению риска развития послеоперационной ФП (ПОФП) [4, 5]. Таким образом, представление в литературе разноречивых данных об антиаритмическом действии омега-3 ПНЖК у пациентов, подвергающихся кардиохирургическим вмешательствам, в плане профилактики ПОФП вызывает вопросы. Проведение систематического обзора и метаанализа позволит определить эффективность применения омега-3 ПНЖК в краткосрочном периоде для предотвращения новых случаев ФП при проведении кардиохирургических вмешательств.

Целью настоящего обзора является оценка данных литературы об эффективности применения омега-3 ПНЖК в профилактике ПОФП при проведении планового кардиохирургического вмешательства, включая КШ на работающем сердце или в условиях искусственного кровообращения (ИК) и/или протезирование и/или пластику клапанов сердца.

Материал и методы

Поиск публикаций и отбор исследований. Поиск информации проводился согласно требованиям и положениям отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA) [8] в базе данных PubMed и Google Scholar и включал поиск исследований с использованием поисковых запросов, ключевых слов (в т.ч. MeSH) и логических операторов. Согласно поставленной цели поиска постерные доклады, диссертации, симпозиумы, клинические случаи, книги, метаанализы, систематические обзоры, обзорные статьи, письмо читателям, рекомендации, исследования на животных не использовались. Английский и русский языки были установлены в качестве основного языка литературы.

Ключевые слова в базе данных PubMed: (omega-3 polyunsaturated fatty acids) AND (postoperative atrial fibrillation) AND (coronary artery bypass graft) AND

(cardiac surgery). Для поиска в базе данных Google Scholar использовали запрос: omega-3 polyunsaturated fatty acids AND postoperative atrial fibrillation AND coronary artery bypass graft AND cardiac surgery.

Для поиска исследований использовали модель PICO (population, intervention, comparator, outcome). Последний поиск осуществлялся 31 января 2022г. В систематический обзор включены рандомизированные клинические исследования (РКИ), в которых были адекватно представлены исходные данные — дизайн исследования, клиническая характеристика пациентов, вид вмешательства, контрольная и группа сравнения. Учитывались такие кардиохирургические вмешательства, как КШ на работающем сердце или в условиях экстракорпорального кровообращения, и/или протезирование и/или пластика клапанов сердца. В качестве интервенционного воздействия выбран омега-3 ПНЖК, назначаемый в периоперационном периоде с целью профилактики ПОФП. Исследования должны были включать в качестве конечной точки оценку риска развития ПОФП путем мониторинга или регистрации электрокардиограммы.

Риск систематической ошибки. Оценку риска систематической ошибки индивидуальных исследований, включенных в систематический обзор, проводили с помощью опросника кокрановского сотрудничества для оценки риска систематических ошибок (смещений) (The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias). Общий риск систематической ошибки оценивали по 6 доменам: методу рандомизации (random sequence generation); сокрытию рандомизационной последовательности (allocation concealment); "ослеплению" пациентов и медицинского персонала (blinding of patients and personnel); "ослеплению" лиц, оценивающих эффект вмешательства (blinding of outcome assessment); пропускам данных об исходах (incomplete outcome data) и представлению результатов исследования (selective reporting) [12, 13].

Статистический анализ. Статистическая обработка данных выполнялась в программе Review Manager (RevMan), версия 5.4.1 (The Cochrane Collaboration, 2020). Метаанализ проводился по модели случайных эффектов, с применением метода обратной дисперсии. Результаты метаанализа представлялись в виде блобограммы (forest plot). Оценка статистической гетерогенности выполнялась с использованием критерия хи-квадрат Пирсона, а также индекса гетерогенности $I^2 > 40\%$, $p < 0,10$. Метаанализ абсолютных значений показателя в исследуемой и контрольной группах выполнялся по данным об абсолютных значениях с учетом числа исследуемых в сравниваемых группах. Мы оценивали эффективность применения омега-3 ПНЖК в дополнение к стандартной терапии по сравнению со стандартной терапией, используя отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Таблица 1

Характеристика включенных исследований

Исследователь, год	Вид операции	Ослепление	N (лечение/ контроль)	Контрольная группа	Доза омега-3 ПНЖК	Длительность приема	Критерии ФП	Длительность мониторинга	Длительность наблюдения
Calo, 2005 [2]	КШ на работающем сердце (19 (23,7%) пациентов), с ИК	Открытое	160 (79/81)	Стандартная терапия	Омега-3 ПНЖК 2 г/сут. (ЭПК:ДГК = 1:2)	24-36 ч после операции и до момента выписки	ФП >5 мин или требующая вмешательства	Непрерывный мониторинг ЭКГ в течение 4-5 дней, далее ежедневная регистрация ЭКГ до выписки	4 нед. после выписки
Heidt, 2009 [3]	КШ с ИК	Двойное слепое	102 (52/50)	Соевое масло 100 мг/кг в сут.	Рыбий жир 100 мг/кг в сут. (ЭПК:ДГК = 0,9:1)	Непрерывная инфузия, начатая до операции и продолжающаяся до перевода в ОРИТ	ФП >15 мин	Непрерывный мониторинг ЭКГ в ОРИТ, далее ЭКГ ежедневно	До момента выписки
Saravanan, 2010 [4]	КШ с ИК	Двойное слепое	103 (52/51)	Оливковое масло 2 г/сут.	Омега-3 ПНЖК 2 г/сут. (ЭПК:ДГК = 1,2:1)	Минимум за 5 дней до операции и продолжили до момента выписки	ФП >30 сек	Непрерывный мониторинг ЭКГ 5 дней, далее ежедневная регистрация ЭКГ	В период стационарного лечения
Heidarsdottir, 2010 [6]	КШ на работающем сердце (20 (11,9%) пациентов), с ИК (103 (61,3%) пациента), и/или протезирование и пластика клапанов (45 (26,8%) пациентов)	Двойное слепое	168 (83/85)	Оливковое масло 2 г/сут.	ЭПК 1,24 г/сут., ДГК 1 г/сут.	5-7 дней до операции и до момента выписки или 2 нед. после операции	ФП >5 мин	Непрерывный мониторинг ЭКГ в ОРИТ	В период стационарного лечения (<14 дней)
Sorice, 2011 [7]	КШ на работающем сердце (93 (46,3%) пациента), с ИК (108 (53,7%) пациентов)	Не указано	201 (96/105)	Стандартная терапия	Омега-3 ПНЖК 2 г/сут. (ЭПК:ДГК = 1:2)	5 дней до операции и до момента выписки	ФП >5 мин или требующие вмешательства вследствие нестабильной гемодинамики	Непрерывный мониторинг ЭКГ в течение 4 дней после операции, и далее ежедневная регистрация ЭКГ или при появлении жалоб	В стационаре
Farquharson, 2011 [8]	КШ с ИК (122 (62,9%) пациента), сочетание КШ и протезирования или пластики клапанов (72 (37,1%) пациента)	Двойное слепое	194 (97/97)	Подсолнечное масло 15 мл/сут.	Омега-3 ПНЖК 15 мл/сут. (2,7 г ЭПК и 1,9 г ДГК)	За 3 нед. до операции	ФП >10 мин или требующие вмешательства	Непрерывный мониторинг ЭКГ 72 ч, далее ежедневная регистрация ЭКГ	В стационаре
Sandesara, 2012 [9]	КШ на работающем сердце (61 (25,1%) пациент), с ИК (154 (63,4%) пациента), сочетание КШ и протезирования клапанов (28 (11,5%) пациентов)	Двойное слепое	243 (120/123)	Кукурузное масло 2 г/сут.	Омега-3 ПНЖК 4 г/сут. (ЭПК:ДГК = 1,24:1)	До 16 дней	ФП или трепетание предсердий, требующее вмешательства	Непрерывный мониторинг ЭКГ и регистрация ЭКГ	14 дней

Таблица 1. Продолжение

Исследователь, год	Вид операции	Ослепление	N (лечение/контроль)	Контрольная группа	Доза омега-3 ПНЖК	Длительность приема	Критерии ФП	Длительность мониторинга	Длительность наблюдения
Mozaffarian, 2012 [10]	КШ с ИК (460 (30,3%) пациентов), протезирования клапанов (785 (51,8%) пациентов), радиочастотная абляция (12 (0,8%) пациентов). Не уточняется (259 (17,1%) пациентов)	Двойное слепое	1516 (758/758)	Оливковое масло 2 г/сут.	Омега-3 ПНЖК 1 г/сут. (ЭПК-ДГК = 1,24:1)	3-5 дней до операции и не <10 дней после операции	ФП ≥30 сек	Непрерывный мониторинг ЭКГ 5 дней и ежедневная регистрация ЭКГ или при появлении аритмии	В стационаре
Veljović, 2013 [11]	КШ с ИК	Не указано	40 (20/20)	Стандартная терапия	Омега-3 ПНЖК 100 мл	За 4 дня до операции 100 мл омега-3 ПНЖК со скоростью 25 мл/ч	ФП >5 мин	Регистрация ЭКГ каждые 6 ч первые 24 ч на протяжении 48 ч	В стационаре
Stanger, 2014 [12]	КШ с ИК (24 (61,5%) пациента), КШ и протезирования клапанов (15 (20,0%) пациентов)	Двойное слепое	39 (19/20)	Стандартная терапия	Омега-3 ПНЖК 0,5 мл/кг/вес тела до операции, и через 42 ч после операции 50 мл после операции	3 инфузии (за 42 ч и 18 ч до операции и через 42 ч после операции)	По ЭКГ	Регистрация ЭКГ каждый день	3 дня
Wilbring, 2014 [13]	КШ с ИК	Не указано	198 (99/99)	Стандартная терапия	Омега-3 ПНЖК 2 г/сут. (ЭПК-ДГК = 1,24:1)	5 дней до операции и до момента выписки	По ЭКГ	Непрерывный мониторинг ЭКГ до момента выписки	В стационаре
Lomivorotov, 2014 [14]	КШ с ИК	Двойное слепое	39 (18/21)	Стандартная терапия	Омега-3 ПНЖК 200 мг/кг/сут.	200 мг/кг/сут., в течение 24 ч перед индукцией анестезии с последующим введением 100 мг/кг/сут. после операции со 2 по 7 день	ФП >30 сек в течение 10 дней после операции	Непрерывный мониторинг ЭКГ	2 года
Feguri, 2017 [15]	КШ с ИК	Двойное слепое	28 (14/14)	Стандартная терапия	Омега-3 ПНЖК 0,2 мг/кг	Интраоперационная инфузия в течение 4 ч	Регистрация ЭКГ	Регистрация ЭКГ	В стационаре
Joss, 2017 [16]	КШ с ИК (373 (66,7%) пациента), КШ и/или протезирования клапанов (186 (33,3%) пациентов)	Двойное слепое	561 (284/275)	Минеральное масло 2 г/сут.	Омега-3 ПНЖК 2 г/сут. (ЭПК-ДГК = 3:2)	5 дней до операции и после операции в течение 4 нед.	ФП >5 мин или требующие вмешательства вследствие неустойчивой гемодинамики	Телемониторинг или регистрация ЭКГ	В течение 4 нед. после операции
Faghaei, 2017 [17]	КШ на работающем сердце (29 (72%) пациентов), с ИК (372 (92,8%) пациента)	Двойное слепое	401 (202/199)	Оливковое масло 2 г/сут.	Омега-3 ПНЖК 2 г/сут. (ЭПК-ДГК = 1,5:1,2)	5 дней до операции и до момента выписки	ФП >5 мин	Непрерывный мониторинг ЭКГ до момента выписки	В стационаре
Белан, 2014 [18]	КШ с ИК	Открытое	120 (60/60)	Стандартная терапия	Омега-3 ПНЖК 2 г/сут. (ЭПК-ДГК = 1,2:1)	5 дней до операции и после операции в течение 3 мес.	Регистрация ЭКГ	Непрерывный мониторинг ЭКГ в ОРИТ, далее ежедневная регистрация ЭКГ до выписки и при появлении жалоб	В стационаре

Таблица 1. Продолжение

Исследователь, год	Вид операции	Ослепление	N (лечение/ контроль)	Контрольная группа	Доза омега-3 ПНЖК	Длительность приема	Критерии ФП	Длительность мониторинга	Длительность наблюдения
Колесников, 2015 [19]	КШ с ИК	Открытое	73 (33/40)	Стандартная терапия	Внутривенные инфузии эмульсии омега-3 ПНЖК в дозе 100 мл в сут.	Однократно в первые 5-7 дней после операции	ФП >30 сек в течение 7-10 дней после операции	Регистрация ЭКГ	В стационаре
Панов, 2008 [20]	КШ (не уточняется)	Открытое	189 (94/95)	Стандартная терапия	омега-3 ПНЖК в дозе 2 г/сут.	За 7±4 дня до КШ, и в ранние сроки после операции (24-36 ч) и продолжали в течение 14 дней	Регистрация ЭКГ	Непрерывный мониторинг ЭКГ в ОРИТ, далее ежедневная регистрация ЭКГ до выписки	В стационаре
Рубаненко, 2017 [21]	КШ на работающем сердце, с ИК	Открытое	102 (51/51)	Стандартная терапия	Омега-3 ПНЖК до операции в дозе 2 г/сут. и в дозе 1 г/сут. после операции	В среднем за 5 дней до операции и в течение 3 нед. после операции	Регистрация ЭКГ	Непрерывный мониторинг ЭКГ в ОРИТ, далее ежедневная регистрация ЭКГ до выписки	В стационаре

Сокращения: ДГК — докозагексаеновая кислота, ИК — искусственное кровообращение, КШ — коронарное шунтирование, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭПК — эйкозапентаеновая кислота.



Рис. 1. Алгоритм отбора публикаций.

Сокращения: ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердий.

Результаты

Извлечение и синтез данных исследований. При первичном отборе с использованием вышеописанных поисковых запросов было получено 23 публикации в PubMed и 924 результата с помощью базы данных Google Scholar. Из найденных 947 результатов, 44 публикации дублировались, поэтому были оставлены только неповторяющиеся результаты поиска.

Согласно поставленной цели поиска в исследование не включали симпозиумы, клинические случаи и серии случаев, книги, метаанализы, систематические обзоры, обзоры, письмо читателям, рекомендации, исследования на животных. После анализа заголовков и их аннотаций 122 публикации содержали полнотекстовые статьи. Оценка полнотекстовых копий привела к исключению 102 публикации по причине отсутствия заданных данных или представления субанализа. Таким образом, из первоначально идентифицированных результатов поиска сводные количественные данные 19 статей (2,0%) были обработаны с помощью статистического анализа (рис. 1). В дальнейшем подробный анализ каждой

Таблица 2

Оценка рисков систематической ошибки включенных РКИ.
Представлены суждения авторов о каждом элементе риска систематической ошибки
в процентах по всем включенным РКИ

Генерация рандомизационной последовательности/Random sequence generation	Систематическая ошибка распределения пациентов по группам/Selection bias	
Скрытие рандомизационной последовательности/Allocation concealment	Систематическая ошибка распределения пациентов по группам/Selection bias	
"Ослепление" пациентов и медицинского персонала/Blinding of patients and personnel	Систематическая ошибка исполнения/Performance bias	
"Ослепление" лиц, оценивающих эффект вмешательства/Blinding of outcome assessment	Систематическая ошибка выявления исходов/Detection bias	
Пропуски данных об исходах/Incomplete outcome data	Систематическая ошибка пропуска данных/Attrition bias	
Представление результатов исследования/Selective reporting	Систематическая ошибка представления результатов/Reporting bias	

— низкий риск
 — неопределенный риск
 — высокий риск

Таблица 3

Сводная оценка риска систематической ошибки.
Представлен обзор суждений авторов о каждом элементе риска систематической ошибки
для каждого включенного РКИ

	Генерация рандомизационной последовательности/Random sequence generation	Скрытие рандомизационной последовательности/Allocation concealment	"Ослепление" пациентов и медицинского персонала/Blinding of patients and personnel	"Ослепление" лиц, оценивающих эффект вмешательства/Blinding of outcome assessment	Пропуски данных об исходах/Incomplete outcome data	Представление результатов исследования/Selective reporting
Calo, 2005						
Heidt, 2009						
Saravanan, 2010						
Heidarsdottir, 2010						
Sorice, 2011						
Farquharson, 2011						
Sandesara, 2012						
Mozaffarian, 2012						
Veljović, 2013						
Stanger, 2014						
Wilbring, 2014						
Lomivorotov, 2014						
Feguri, 2017						
Joss, 2017						
Farahani, 2017						
Панов, 2008						
Белан, 2014						
Колесников, 2015						
Рубаненко, 2017						

— низкий риск
 — неопределенный риск
 — высокий риск

статьи проводился с оценкой дизайна исследования, что позволило отобрать РКИ. Английский и русский языки были установлены в качестве языкового ограничения.

При анализе каждого представленного исследования учитывалась информация о количестве пациентов в каждой группе, типе кардиохирургического вмешательства, ослеплении, частоте возникновения

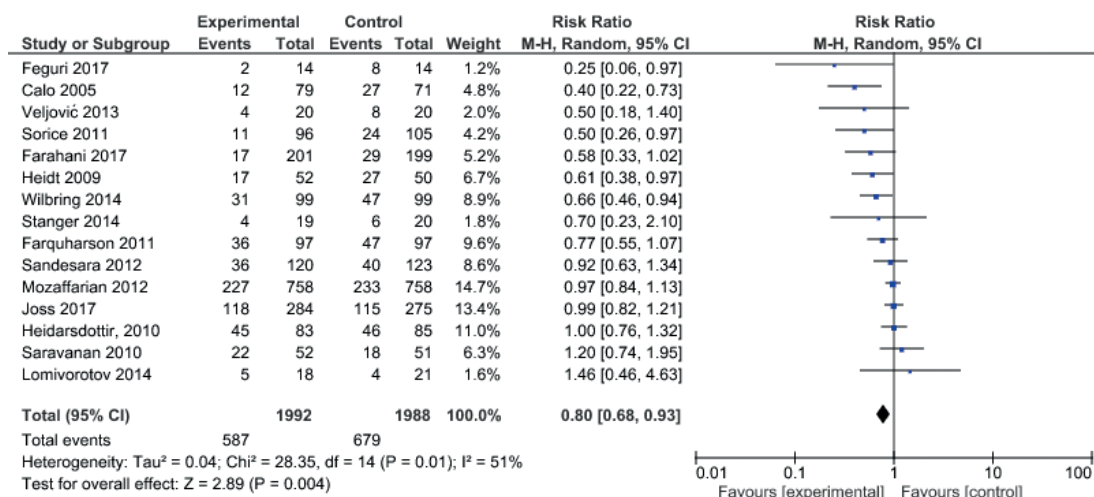


Рис. 2. Модель случайных эффектов при сравнении омега-3 ПНЖК и стандартной терапии.

Примечание: квадраты показывают взвешенный размер эффекта для каждого конкретного исследования (размер квадратов соответствует весу исследования), отрезки — 95% ДИ, ромб отражает средневзвешенное значение относительного риска ПОФП. Ниже в экспериментальной группе трактуется как благоприятный признак.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердий.

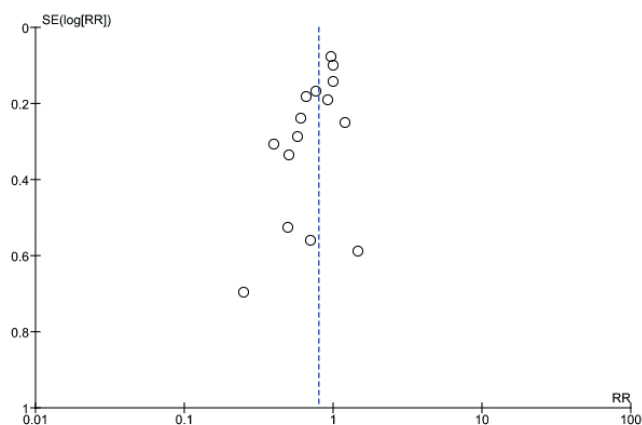


Рис. 3. Риск публикационного смещения (funnel plot) оценки предотвращения ПОФП при применении стандартной терапии и омега-3 ПНЖК.

Примечание: в центре графика находится вертикальная линия, обозначающая средневзвешенное значение отношения рисков ПОФП. Данная линия отражает, насколько экспериментальная группа лучше (или хуже) контрольной группы.

"Воронка" образуется по той причине, что точность оценки эффекта увеличивается с увеличением размера выборки в исследовании. Поэтому более мелкие исследования будут образовывать широкое основание воронки (большой разброс в оценке эффекта заставляет мелкие исследования находиться далеко от средневзвешенного значения RR), а крупные исследования формируют узкую верхушку (большая точность оценки эффекта, из-за чего результаты таких исследований не будут отклоняться далеко от средневзвешенного значения RR).

Сокращения: ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердий, SE — стандартная ошибка, RR — относительный риск.

ПОФП, плацебо, продолжительности применения омега-3 ПНЖК, методах верификации ПОФП, длительности наблюдения за пациентами.

Характеристика включенных РКИ. Основные характеристики РКИ, отвечающие критериям включения, представлены в таблице 1.

Оценка рисков систематической ошибки. Оценка рисков систематической ошибки включенных РКИ проведена в соответствии с опросником, предложенным коокрановским сотрудничеством (табл. 2, 3). Необходимо отметить, что большая часть РКИ были открытыми. Это могло повлиять на систематическую ошибку исполнения (performance bias) и систематическую ошибку выявления исходов (detection bias). 10 исследований достоверно не отметили результаты генерации рандомизационной последовательности, сокрытие рандомизационной последовательности в 11 исследованиях не уточнено, в 3 работах отсутствует (selection bias). 2 исследования не конкретизировали и в 1 исследовании отсутствуют пропуски данных об исходах (attrition bias). 16 исследований не уточнили и в 2 работах отсутствует информация о представлении результатов исследования (selective reporting).

Оценка включенных исследований РКИ показала, что 4 работы ввиду высокого риска систематических ошибок не могут использоваться для метаанализа, вследствие чего они были исключены [18-21]. Для оставшихся исследований дизайн, методология их проведения и характеристики пациентов соответствовали цели настоящего исследования. Результаты метаанализа представлены на рисунке 2.

Оценка риска публикационного смещения. На рисунке 3 приведена воронкообразная диаграмма рассеяния (funnel plot). Обращает на себя внимание разброс размера эффектов для пациентов с ПОФП в представ-

ленных РКИ относительно оси центральной тенденции. Отмечается некоторая асимметричность воронкообразной диаграммы рассеяния при немалом количестве включенных в анализ исследований.

В конечном итоге в метаанализ включено 15 исследований, насчитывающих 3980 пациентов, из них принимающих омега-3 ПНЖК 1992 (50,0%) больных. ПОФП возникла у 587 пациентов на омега-3 ПНЖК и 679 пациентов на стандартной терапии (отношение рисков 0,8, 0,68-0,93, $p=0,004$; $I^2=51\%$, $p=0,01$).

Обсуждение

Данные проведенного нами систематического обзора и метаанализа продемонстрировали положительное воздействие омега-3 ПНЖК в профилактике ПОФП при проведении открытой операции на сердце. Наши результаты согласуются с предшествующими сведениями с литературными источниками [22]. Важное отличие нашего систематического обзора — включение отечественных научных работ [18-21]. С другой стороны, отечественные публикации по изучению влияния омега-3 ПНЖК на предотвращение ПОФП показали высокий риск систематических ошибок, что послужило причиной невключения данных источников в метаанализ.

Эффективность применения омега-3 ПНЖК обусловлена противовоспалительным, антиоксидантным действием, что определяет частоту возникновения данной аритмии [20, 21]. Показано, что у пациентов с ПОФП во время оперативного вмешательства отмечались более высокие уровни малонового диальдегида в тканях предсердий по сравнению с больными без аритмии (4,47 мкмоль/мг vs 3,85 мкмоль/мг белка, $p<0,01$). Наблюдалась сильная прямая корреляция как в группе плацебо, так и в категории терапии между уровнем малонового диальдегида в тканях предсердий и в крови. Среди больных, получающих омега-3 ПНЖК, концентрация С-реактивного белка была на 35,4% меньше, лейкоцитоз на 32,5% выше по сравнению с контрольной группой. Это исследование продемонстрировало, что стратегия назначения омега-3 ПНЖК с витаминами С и Е не только способствовала уменьшению случаев возникновения аритмии, но и снижала степень оксидативного компонента. Это кратковременное, безопасное лечение позволило улучшить исходы пациентов, подвергающихся кардиохирургическим вмешательствам с использованием ИК [23].

Работы Wang H, et al. (2018), Wilbring M, et al. (2014) об эффективности омега-3 ПНЖК в профилактике ПОФП противоречат с данными Gu J, et al. (2016), Stanger O, et al. (2014) [12, 13, 22, 24]. К примеру, повышенные концентрации омега-3 ПНЖК, ЭПК или ДГК в сыворотке крови и в предсердиях в некоторых исследованиях не сопровождалось снижением случаев ФП [25], предотвращением воспаления [16].

Отечественные публикации также демонстрируют положительное воздействие омега-3 ПНЖК в снижении риска ПОФП, что по результатам работы приводит к уменьшению выраженности гемодинамических нарушений и продолжительности пребывания пациентов в стационаре [18-21]. Кроме того, исследование Рубаненко О.А. и др. (2017) показывает, что у больных, принимающих омега-3 ПНЖК, наблюдается в послеоперационном периоде меньшая концентрация интерлейкина-6, как фактора воспаления, миелопероксидазы и супероксиддисмутазы, как маркеров оксидативного стресса, что подтверждает дополнительные эффекты препарата [21].

Определение омега-3 индекса может характеризовать индивидуальную реакцию на применение препарата и способствовать лучшему пониманию фармакокинетики и фармакодинамики ПНЖК. Учитывая результаты исследования Garg PK, et al. (2021), показывающего U-образную взаимосвязь концентрации ПНЖК и ФП, профилактика аритмии будет зависеть от персонального таргетного включения омега-3 кислот в мембраны клеток [26].

В 2018г проведен метаанализ, где из 269 выявленных статей включено 14 исследований с участием 3570 пациентов [22]. ПНЖК снижала частоту возникновения ПОФП (ОШ 0,84 (95% ДИ 0,73-0,98), $p=0,03$). При анализе чувствительности в подгруппах выявлено: (1) омега-3 ПНЖК были эффективны в предотвращении ПОФП для соотношения ЭПК/ДГК <1 (ОШ 0,51 (95% ДИ 0,36-0,73), $p=0,0003$), но не в соотношении ЭПК/ДГК >1 или неизвестном соотношении; (2) эффективность в снижении ПОФП была очевидна, когда в качестве плацебо выступала стандартная терапия по сравнению с плацебо с включением рыбьего жира (ОШ 0,59 (95% ДИ 0,44-0,80), $p=0,0005$); и (3) ПНЖК снижал ПОФП после КШ (ОШ 0,68 (95% ДИ 0,47-0,97), $p=0,03$), но не после других операций на сердце.

Таким образом, результаты нашего метаанализа демонстрируют эффективность применения омега-3 ПНЖК в снижении риска возникновения ПОФП при проведении открытой операции на сердце, включая КШ и протезирование/пластику клапанов сердца. Однако анализ отечественных публикаций демонстрирует недостатки сбора и представления информации относительно тематики систематического обзора, что может увеличивать риски систематической ошибки. Дальнейшие перспективы применения омега-3 ПНЖК диктуют необходимость определения контингента пациентов с ишемической болезнью сердца, которым назначается данный лекарственный препарат в периоперационном периоде, преимущественно подвергающихся КШ, с оценкой омега-3 индекса, как показателя, отражающего содержание омега-3 кислот в мембране клеток миокарда, факторов воспаления, окислительного стресса, миокарди-

ального повреждения и дисфункции, что позволит выделить группу с наибольшей эффективностью назначения омега-3 ПНЖК.

Ограничения исследования. Проведенное исследование имеет ряд ограничений, многие из которых связаны с дизайном, в частности включением пациентов, подвергающихся КШ на работающем сердце или в условиях ИК и/или протезированию и/или пластике клапанов сердца, исключением когортных исследований и представленной неоднородностью данных РКИ, на которые авторы опирались при анализе.

Литература/References

1. Tribulova N, Bacova BS, Benova TE, et al. Omega-3 Index and Anti-Arrhythmic Potential of Omega-3 PUFAs. *Nutrients*. 2017;9(11):1191. doi:10.3390/nu9111191.
2. Calò L, Bianconi L, Colivicchi F, et al. N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(10):1723-8. doi:10.1016/j.jacc.2005.02.079.
3. Heidt MC, Vician M, Stracke SK, et al. Beneficial effects of intravenously administered N-3 fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a prospective randomized study. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;57(5):276-80. doi:10.1055/s-0029-1185301.
4. Saravanan P, Bridgewater B, West AL, et al. Omega-3 fatty acid supplementation does not reduce risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(1):46-53. doi:10.1161/CIRCEP.109.899633.
5. Mariscalco G, Sarzi Braga S, Banach M, et al. Preoperative n-3 polyunsaturated fatty acids are associated with a decrease in the incidence of early atrial fibrillation following cardiac surgery. *Angiology*. 2010;61(7):643-50. doi:10.1177/0003319710370962.
6. Heidarsdottir R, Arnar DO, Skuladottir GV, et al. Does treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids prevent atrial fibrillation after open heart surgery? *Europace*. 2010;12(3):356-63. doi:10.1093/europace/eup429.
7. Soric M, Tritto FP, Sordelli C, et al. N-3 polyunsaturated fatty acids reduces post-operative atrial fibrillation incidence in patients undergoing "on-pump" coronary artery bypass graft surgery. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2011;76(2):93-8. doi:10.4081/monaldi.2011.196.
8. Farquharson AL, Metcalf RG, Sanders P, et al. Effect of dietary fish oil on atrial fibrillation after cardiac surgery. *Am J Cardiol*. 2011;108(6):851-6. doi:10.1016/j.amjcard.2011.04.036.
9. Sandesara CM, Chung MK, Van Wagoner DR, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Omega-3 Fatty Acids for Inhibition of Supraventricular Arrhythmias After Cardiac Surgery: The FISH Trial. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(3):e000547. doi:10.1161/JAHA.111.000547.
10. Mozaffarian D, Marchioli R, Macchia A, et al. Fish oil and postoperative atrial fibrillation: the Omega-3 Fatty Acids for Prevention of Post-Operative Atrial Fibrillation (OPERA) randomized trial. *JAMA*. 2012;308:2001-11. doi:10.1001/jama.2012.28733.
11. Veljović M, Ristanović A, Popadić A, et al. Effects of preoperative administration of omega-3 PUFAs in the prevention of postoperative atrial fibrillation in myocardial revascularization. *Serbian journal of anesthesia and intensive therapy*. 2013;5(1-2):9-16.
12. Stanger O, Aigner I, Schimetta W, Wonisch W. Antioxidant supplementation attenuates oxidative stress in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Tohoku J Exp Med*. 2014;232(2):145-54. doi:10.1620/tjem.232.145.
13. Wilbring M, Ploetze K, Bormann S, et al. Omega-3 polyunsaturated Fatty acids reduce the incidence of postoperative atrial fibrillation in patients with history of prior myocardial infarction undergoing isolated coronary artery bypass grafting. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;62(7):569-74. doi:10.1055/s-0034-1371699.
14. Lomivorotov VV, Efremov SM, Pokushalov EA, et al. Randomized trial of fish oil infusion to prevent atrial fibrillation after cardiac surgery: data from an implantable continuous cardiac monitor. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;28(5):1278-84. doi:10.1053/j.jvca.2014.02.019.
15. Feguri GR, de Lima PRL, de Cerqueira Borges D, et al. Preoperative carbohydrate load and intraoperatively infused omega-3 polyunsaturated fatty acids positively impact nosocomial

Заключение

Проведенный нами систематический обзор и метаанализ показали эффективность применения омега-3 ПНЖК у пациентов с ишемической болезнью сердца в профилактике ПОФП при проведении КШ на работающем сердце или в условиях экстракорпорального кровообращения, и/или при протезировании и пластике клапанов сердца.

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

- morbidity after coronary artery bypass grafting: a double-blind controlled randomized trial. *Nutr J*. 2017;16(1):24. doi:10.1186/s12937-017-0245-6.
16. Joss JD, Hernan J, Collier R, Cardenas A. Perioperative supplementation of polyunsaturated omega-3 fatty acid for the prevention of atrial fibrillation after cardiothoracic surgery. *Am J Health Syst Pharm*. 2017;74(1):e17-e23. doi:10.2146/ajhp150740.
17. Farahani AV, Azar AY, Goodarzynejad HR, et al. Fish oil supplementation for primary prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery: A randomized clinical trial. *Int J Surg*. 2017;42:41-8. doi:10.1016/j.ijsu.2017.04.025.
18. Belan IA, Kizhvatovala NV, Babicheva OV, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing aorto-coronary bypass surgery. *Serdce: zhurnal dlya praktikuyushchih vrachej*. 2014;79(5):324-8. (In Russ.) Белан И.А., Кижватова Н.В., Бабичева О.В. и др. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в профилактике послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших аорто-коронарное шунтирование. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2014;79(5):324-8.
19. Kolesnikov VN, Boeva OI, Yagoda AV, et al. Prevention of atrial fibrillation after direct myocardial revascularization: a randomized comparative study. *Medical news of the north Caucasus*. 2015;10(2):120-7. (In Russ.) Колесников В.Н., Боева О.И., Ягода А.В. и др. Профилактика фибрилляции предсердий после прямой реваскуляризации миокарда: рандомизированное сравнительное исследование. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2015;10(2):120-7.
20. Panov AV, Tatarskiy BA, Gordeev ML, Nilk RI. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in atrial fibrillation prevention after surgical myocardial revascularization. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2008;4(3):26-30. (In Russ.) Панов А.В., Татарский Б.А., Гордеев М.Л., Нильк Р.Я. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в профилактике фибрилляции предсердий после хирургической реваскуляризации миокарда. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2008;4(3):26-30. doi:10.20996/1819-6446-2008-4-3-26-30.
21. Rubanenko OA, Fatenkov OV, Khokhlunov SM, et al. Combination of omega-3 polyunsaturated fatty acids and statins for the prevention of atrial fibrillation after coronary bypass surgery. *Klin. med*. 2017;95(9):817-23. (In Russ.) Рубаненко О.А., Фатенков О.В., Хохлунов С.М. и др. Влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на развитие фибрилляции предсердий после хирургической реваскуляризации миокарда. *Клин. мед*. 2017;95(8):693-9. doi:10.18821/0023-2149-2017-95-8-693-699.
22. Wang H, Chen J, Zhao L. N-3 polyunsaturated fatty acids for prevention of postoperative atrial fibrillation: updated meta-analysis and systematic review. *J Interv Card Electrophysiol*. 2018;51(2):105-15. doi:10.1007/s10840-018-0315-5.
23. Rodrigo R, Prieto JC, Castillo R. Cardioprotection against ischaemia/reperfusion by vitamins C and E plus n-3 fatty acids: molecular mechanisms and potential clinical applications. *Clin Sci (Lond)*. 2013;124(1):1-15. doi:10.1042/CS20110663.
24. Gu J, Lundbye-Christensen S, Eschen RB, et al. Marine n-3 fatty acids are incorporated into atrial tissue but do not correlate with postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery. *Vasc Med Pharmacol*. 2016;87:70-5. doi:10.1016/j.vph.2016.11.004.
25. Dinesen PT, Schmidt EB. Marine n-3 fatty acids and the risk of new-onset postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Vascul Pharmacol*. 2016;87:23-5. doi:10.1016/j.vph.2016.11.005.
26. Garg PK, Guan W, Nomura S, et al. Plasma omega-3 and omega-6 PUFA Concentrations and Risk of Atrial Fibrillation: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Nutr*. 2021;151(6):1479-86. doi:10.1093/jn/nxab016.

Влияние оценки фракционного и моментального резерва кровотока на клинические исходы чрескожного коронарного вмешательства: систематический обзор, метаанализ и анализ методом метарегрессии

Голухова Е.З., Петросян К.В., Абросимов А.В., Булаева Н.И., Гончарова Е.С., Бердибеков Б.Ш.

Цель. Настоящее исследование направлено на проведение систематического обзора и метаанализа для сравнения клинических исходов у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с использованием традиционной коронарной ангиографии (КАГ) или ЧКВ под контролем с фракционного резерва кровотока (ФРК). Кроме того, сравнивались результаты ЧКВ под контролем ФРК и ЧКВ под контролем моментального резерва кровотока (МРК).

Материал и методы. Был проведен поиск в базах данных PubMed, Google Scholar исследований, в которых сравнивались клинические исходы у пациентов с ИБС, перенесших ЧКВ под контролем КАГ или ЧКВ под контролем с ФРК/МРК. Результаты анализа дихотомических данных были представлены в виде отношения шансов (ОШ) с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). Значения скорректированного отношения рисков (ОР) из исследований с аналогичными критериями оценки были объединены для метаанализа.

Результаты. Для этого систематического обзора и метаанализа было отобрано 6 рандомизированных клинических исследований (РКИ) из 184 публикаций. Всего в анализ из РКИ были включены 2193 пациента (средний возраст 64,2 года, средний срок наблюдения 28,0 мес.). Анализ РКИ показал, что ЧКВ под контролем ангиографии и ЧКВ под контролем ФРК не имеют существенной разницы в частоте серьезных неблагоприятных сердечных событий (МАСЕ) (ОШ: 0,78; 95% ДИ: 0,61-1,00; $p=0,05$; $I^2=0\%$), смерти от всех причин (ОШ: 0,86; 95% ДИ: 0,51-1,44; $p=0,57$; $I^2=0\%$) или незапланированной реваскуляризации (ОШ: 0,69; 95% ДИ: 0,46-1,04; $p=0,08$; $I^2=0\%$). Однако ЧКВ под контролем ФРК было ассоциировано со снижением риска последующего инфаркта миокарда (ИМ) по сравнению с ЧКВ под контролем ангиографии (ОШ: 0,70; 95% ДИ: 0,50-0,99; $p=0,04$; $I^2=0\%$). В дополнение к результатам предыдущих РКИ мы провели метаанализ 3 обсервационных исследований. В общей сложности группа ЧКВ под контролем КАГ включала 165012 пациентов, а группа под контролем ФРК включала 11450 пациентов. Метаанализ показал, ЧКВ под контролем ФРК была ассоциирована со снижением риска смертности от всех причин (ОР: 0,74; 95% ДИ: 0,63-0,87; $p=0,0003$) и ИМ (ОР: 0,75; 95% ДИ: 0,61-0,94; $p=0,01$). Кроме того, не было обнаружено существенной разницы между ЧКВ под контролем МРК и ФРК в отношении частоты развития МАСЕ (ОШ: 0,97; 95% ДИ: 0,76-1,23; $p=0,81$), смерти от всех причин (ОШ: 0,66; 95% ДИ: 0,40-1,10; $p=0,11$), ИМ (ОШ: 0,83; 95% ДИ: 0,56-1,24; $p=0,37$) или незапланированной повторной реваскуляризации миокарда (ОШ: 1,16; 95% ДИ: 0,85-1,58; $p=0,34$).

Заключение. ЧКВ под контролем ФРК ассоциировано со снижением риска смерти от всех причин и последующего ИМ по сравнению с ЧКВ под контролем только КАГ. В то же время стратегия ЧКВ под контролем МРК не уступает стратегии реваскуляризации под контролем ФРК в отношении частоты серьезных неблагоприятных сердечных событий.

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство, коронарная ангиография, фракционный резерв кровотока, моментальный резерв кровотока.

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, Петросян К.В. — д.м.н., зав. отделением рентгенохирургических методов исследования и лечения сердца и сосудов (РХИЛСС), ORCID: 0000-0002-3370-0295, Абросимов А.В. — к.м.н., н.с., врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, ORCID: 0000-0001-5907-9508, 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, Гончарова Е.С. — м.н.с., врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, ORCID: 0000-0003-0038-5193, 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

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарная артерия, КАГ — коронарная ангиография, МРК — моментальный резерв кровотока, ОКСбнST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, ФРК — фракционный резерв кровотока, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, МАСЕ — major adverse cardiac events.

Рукопись получена 31.12.2022

Рецензия получена 06.02.2023

Принята к публикации 14.02.2023



Для цитирования: Голухова Е.З., Петросян К.В., Абросимов А.В., Булаева Н.И., Гончарова Е.С., Бердибеков Б.Ш. Влияние оценки фракционного и моментального резерва кровотока на клинические исходы чрескожного коронарного вмешательства: систематический обзор, метаанализ и анализ методом метарегрессии. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1S):5325. doi:10.15829/1560-4071-2023-5325. EDN HUTOUV

Impact of assessment of fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio on clinical outcomes of percutaneous coronary intervention: a systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis

Golukhova E. Z., Petrosyan K. V., Abrosimov A. V., Bulaeva N. I., Goncharova E. S., Berdibekov B. Sh.

Aim. To conduct a systematic review and meta-analysis to compare clinical outcomes in patients with coronary artery disease (CAD) undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) using conventional coronary angiography (CAG) or fractional flow reserve (FFR)-guided PCI. In addition, FFR-guided PCI and PCI guided with instantaneous wave-free ratio (iFR) were compared.

Material and methods. PubMed, Google Scholar databases were searched for studies comparing clinical outcomes in patients with CAD undergoing CAG-guided or FFR/iFR-guided PCI. Dichotomous data analysis was presented as odds ratio (OR) with 95% confidence interval (CI). Adjusted hazard ratio (HR) values from studies with similar evaluation criteria were pooled for meta-analysis.

Results. Six randomized controlled trials (RCTs) from 184 publications were selected for this systematic review and meta-analysis. A total of 2193 patients (mean age, 64,2 years, mean follow-up, 28,0 months) were included. Analysis of RCTs showed that CAG-guided and FFR-guided PCI did not have a significant difference in the incidence of major adverse cardiovascular events (MACE) (OR: 0,78; 95% CI: 0,61-1,00; $p=0,05$; $I^2=0\%$), all-cause death (OR: 0,86; 95% CI: 0,51-1,44; $p=0,57$; $I^2=0\%$) or emergency revascularization (OR: 0,69; 95% CI: 0,46-1,04; $p=0,08$; $I^2=0\%$). However, FFR-guided PCI was associated with a reduced risk of subsequent MI compared with CAG-guided PCI (OR: 0,70; 95% CI: 0,50-0,99; $p=0,04$; $I^2=0\%$). In addition to the results of previous RCTs, we conducted a meta-analysis of 3 observational studies. In total, the CAG-guided and FFR-guided PCI groups included 165012 and 11450 patients, respectively. A meta-analysis showed that FFR-guided PCI was associated with a reduced risk of all-cause mortality (HR: 0,74; 95% CI: 0,63-0,87; $P=0,0003$) and MI (HR: 0,75; 95% CI: 0,61-0,94; $p=0,01$). In addition, there was no significant difference between iFR- and FFR-guided PCI in terms of MACE (OR: 0,97; 95% CI: 0,76-1,23; $p=0,81$), all-cause mortality (OR: 0,66; 95% CI: 0,40-1,10; $p=0,11$), MI (OR: 0,83; 95% CI: 0,56-1,24; $p=0,37$) or emergency repeated revascularization (OR: 1,16; 95% CI: 0,85-1,58; $p=0,34$).

Conclusion. FFR-guided PCI is associated with a reduced risk of all-cause mortality and subsequent MI compared with CAG-guided PCI. At the same time, the iFR-guided PCI is not inferior to the FFR-guided method in terms of MACE rate.

Keywords: percutaneous coronary intervention, coronary angiography, fractional flow reserve, instantaneous wave-free ratio.

Relationships and Activities: none.

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

Golukhova E. Z. ORCID: 0000-0002-6252-0322, Petrosyan K. V. ORCID: 0000-0002-3370-0295, Abrosimov A. V. ORCID: 0000-0001-5907-9508, Bulaeva N. I. ORCID: 0000-0002-5091-0518, Goncharova E. S. ORCID: 0000-0003-0038-5193, Berdibekov B. Sh. * ORCID: 0000-0001-7717-4971.

*Corresponding author:
b.berdibekov@yahoo.com

Received: 31.12.2022 **Revision Received:** 06.02.2023 **Accepted:** 14.02.2023

For citation: Golukhova E. Z., Petrosyan K. V., Abrosimov A. V., Bulaeva N. I., Goncharova E. S., Berdibekov B. Sh. Impact of assessment of fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio on clinical outcomes of percutaneous coronary intervention: a systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1S):5325. doi:10.15829/1560-4071-2023-5325. EDN HUTOUV

Ключевые моменты

- Фракционный резерв кровотока (ФРК)-ориентированный подход к чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) по сравнению с ЧКВ под контролем исключительно ангиографии ассоциирован со снижением риска смерти от всех причин и инфаркта миокарда.
- Стратегия ЧКВ под контролем моментального резерва кровотока не уступает стратегии реваскуляризации под контролем ФРК в отношении частоты развития серьезных неблагоприятных кардиоваскулярных событий.

Фракционный резерв кровотока (ФРК) в настоящее время является золотым стандартом определения функциональной значимости сужения при наличии пограничных стенозов в коронарных артериях (КА) [1]. На данный момент значение ФРК $\leq 0,8$ определено как пороговый показатель гемодинамической значимости сужения и отражено в существующих рекомендациях по реваскуляризации миокарда [2, 3]. Однако, как показано в исследова-

Key messages

- Fractional flow reserve (FFR)-guided percutaneous coronary intervention (PCI) versus angiography-guided PCI is associated with a reduced risk of all-cause mortality and myocardial infarction.
- PCI guided with instantaneous wave-free ratio is not inferior to FFR-guided method in terms of the rate of major adverse cardiovascular events.

ниях, имеется частое несоответствие между ангиографической и гемодинамической степенью тяжести коронарных стенозов. Так, по данным рандомизированного клинического исследования (РКИ) FAME, только 35% стенозов, оцененных визуально как 50-70%, оказались гемодинамически значимыми [4]. В подгруппе визуальной оценки сужения в диапазоне 71-90% ~20% стенозов оказались незначимыми. Только в случае визуальной оценки стеноза как >90% по диаметру достигалось достаточное соответствие данным его гемодинамической оценки (~96% совпадений). Согласно результатам данного исследования

реваскуляризация миокарда методом чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) под контролем оценки ФРК в дополнение к ангиографии по сравнению с визуальной оценкой сужения КА статистически значимо снижала частоту комбинированной конечной точки, включавшую смерть, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) и повторную реваскуляризацию в течение 1 года наблюдения. Однако в отношении отдельных компонентов первичной конечной точки в виде смертности, нефатального ИМ и повторной реваскуляризации миокарда статистически значимых различий обнаружено не было [4]. Кроме того, в большинстве последующих небольших РКИ и нескольких обсервационных исследованиях стратегия ЧКВ под контролем оценки ФРК в дополнение к ангиографии не продемонстрировала преимуществ в отношении прогноза по сравнению с визуальной оценкой сужения КА по данным коронарной ангиографии (КАГ). Отметим, что большинство данных исследований были одноцентровыми с небольшими размерами выборки и небольшим количеством событий.

Моментальный резерв кровотока (мРК) — недавно разработанный метод определения функциональной значимости сужения, который не требует введения агентов, вызывающих гиперемии, в частности аденозина, а также имеет ряд преимуществ по сравнению с ФРК [1]. Хотя существуют некоторые различия между ФРК и мРК в результатах определения функциональной значимости сужения, на данный момент согласно результатам двух многоцентровых РКИ iFR-SWEDEHEART и DEFINE-FLAIR [5, 6], статистически значимой разницы в отношении основных конечных точек в зависимости от метода определения функциональной значимости сужения КА обнаружено не было.

В свете вышеуказанных данных нами был проведен систематический обзор и метаанализ исследований, в которых проводилась реваскуляризация миокарда методом ЧКВ под контролем показателя ФРК в дополнение к ангиографии по сравнению с визуальной оценкой сужения КА исключительно по данным КАГ, а также сравнение двух методов физиологической оценки гемодинамической значимости сужений (ФРК и мРК).

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 (Medline), Google Scholar. Последний поиск данных для включения в данный анализ был проведен 15 октября 2022г. Для поиска данных в базах данных PubMed (Medline) мы использовали следующие ключевые слова: ((percutaneous

coronary intervention) OR (PCI) OR (coronary revascularization)) AND ((coronary angiography)) AND ((ffr) OR (fractional flow reserve)) AND ((ifr) OR (instantaneous free-wave ratio) OR (wave-free ratio)). Для поиска в базе данных Google Scholar использовали запрос: percutaneous coronary intervention, PCI, coronary angiography, ffr, fractional flow reserve, ifr, instantaneous free-wave ratio, wave-free ratio. 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, в частности о частоте развития конечных точек. В систематический обзор включены как РКИ, так и обсервационные исследования, в т.ч. регистры, в которых проводилось сравнение стратегии реваскуляризации миокарда методом ЧКВ по данным ФРК/мРК со стратегией реваскуляризации миокарда основанной на данных КАГ. 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. Оценка систематической ошибки (Risk of bias) проводилась в соответствии с Кокрановскими критериями оценки методологического качества РКИ (RoB 2 tool). В случае обсервационных исследований проводилась по шкале оценки качества когортных исследований Ньюкасл-Оттава [8]. 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). Графически основные результаты представлены в виде "форест" диаграммы (Forest plot). Проверка статистической неоднородности исследований осуществлялась с помощью Q-теста на основе χ^2 , 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. Дихотомические данные были проанализированы с использованием критерия Мантеля-Хензеля и были представлены в виде отношения шансов (ОШ)



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

с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). Модель случайных эффектов была принята при $P < 0,1$ в тесте χ^2 и $I^2 > 40\%$, модель фиксированного эффекта при $P \geq 0,1$ в тесте χ^2 и $I^2 \leq 40\%$. В качестве исходных значений для метаанализа показателей выживаемости использовались значения скорректированного (полученного для многофакторной модели, adjusted) отношения рисков (ОР). В данном случае метаанализ проводился по модели случайных эффектов, с применением метода обратной дисперсии. Эффект считался статистически значимым при $p < 0,05$. Возможное наличие систематических ошибок, связанных с преимущественным опубликованием положительных результатов исследований, анализировали с помощью визуальной оценки воронкообразной диаграммы (Funnel plot). Оценка публикационного смещения также проводилась с помощью теста Эггера.

Результаты

Результаты поиска литературы. В результате поиска по ключевым словам в базе данных PubMed (Medline), Google Scholar всего найдено 184 публикации. Число публикаций после удаления дубликатов составило 165. После анализа заголовков и их аннотаций поставленной цели соответствовали 39 публикаций. Полнотекстовый скрининг прошли 23 публикации. Таким образом, окончательно в наш обзор было

включено 14 исследований, процесс отбора релевантных исследований показан на рисунке 1.

Общая характеристика исследований

Общее количество пациентов в РКИ [4, 9-13], включенных в данный анализ, составило — 2193. Средний возраст пациентов составил 64,2 года. Средняя продолжительность периода наблюдения составила 28 мес. В трех обсервационных ретроспективных исследованиях [14-16] общее количество пациентов составило 2313 пациентов. Учитывая, что обсервационные исследования подвержены влиянию вмешивающихся факторов (конфаундеров), указанные ретроспективные исследования были исключены из объединенного анализа. Однако мы провели анализ результатов последних крупных регистров [17-19] в отношении влияния на прогноз стратегии реваскуляризации с оценкой ФРК в дополнение к ангиографии, общее количество пациентов в данных регистрах составило 176462 пациента. Данные о дизайне исследования, исходных характеристиках пациентов обобщены в таблицах 1 и 2.

Сравнительный анализ стратегии реваскуляризации под контролем ФРК по сравнению со стратегией реваскуляризации миокарда под контролем КАГ по данным РКИ

Во всех включенных 6 РКИ [4, 9-13] сообщались данные о частоте развития больших сердечно-сосудистых неблагоприятных событий (MACE — major adverse cardiac events). Общее количество пациентов составило — 2193. Продолжительность наблюдения в среднем составила 28 мес. В течение периода наблюдения конечная точка в виде MACE составила — 306 случаев (13,9%). Метаанализ показал тенденцию к меньшей частоте развития MACE в группе пациентов с ЧКВ под контролем ФРК по сравнению с пациентами с реваскуляризацией миокарда под контролем КАГ (ОШ: 0,78; 95% ДИ: 0,61-1,00; $p=0,05$) (рис. 2). В отношении отдельных компонентов MACE, данные о смерти от всех причин были представлены в пяти исследованиях, общее количество пациентов в данных исследованиях составило — 1964. Метаанализ показал отсутствие статистически значимой разницы между группами в частоте развития смерти от всех причин (ОШ: 0,86; 95% ДИ: 0,51-1,44; $p=0,57$) (рис. 2). В четырех исследованиях сообщались данные о частоте развития ИМ, общее количество пациентов в данных исследованиях составило — 1895, продолжительность наблюдения — 12 мес. В каждом из вышеуказанных исследований статистически значимой разницы между частотой развития ИМ в зависимости от стратегии реваскуляризации миокарда (ФРК-ЧКВ и КАГ-ЧКВ) обнаружено не было. Однако объединенный их анализ выявил меньшую частоту развития ИМ в группе пациентов с ЧКВ под контролем ФРК по сравнению с пациентами с реваскуляризацией миокарда под контролем КАГ, данные

различия были статистически значимыми (ОШ: 0,70; 95% ДИ: 0,50-0,99; $p=0,04$) (рис. 2). Данные о частоте незапланированной повторной реваскуляризации были представлены лишь в двух исследованиях, общее количество пациентов в данных исследованиях составило 1325, продолжительность наблюдения — 12 мес. Статистически значимой разницы между группами в частоте повторной реваскуляризации миокарда обнаружено не было (ОШ: 0,69; 95% ДИ: 0,46-1,04; $p=0,08$) (рис. 2). Отметим, что при оценке однородности исследований во всех случаях был получен статистически незначимый результат: $p>0,1$; и индекс гетерогенности $I^2=0\%$, что предполагает низкую гетерогенность включенных в данный анализ исследований.

Риск систематической ошибки во включенных исследованиях

При визуальной оценке воронкообразной диаграммы для MACE отмечается некоторая правосторонняя асимметрия, которая свидетельствует о системной ошибке публикации (рис. 3). Данное заключение было подтверждено количественными результатами теста Эггера: $t=1,93$; $p=0,06$. В отношении смертности от всех причин и ИМ при визуальной оценке воронкообразных диаграмм наличие выраженной асимметрии обнаружено не было (рис. 3). При оценке теста Эггера для ИМ получен статистически незначимый результат, $t=0,52$; $p=0,33$. Однако для показателя смертности от всех причин при оценке теста Эггера получен статистически значимый результат, $t=3,70$; $p=0,02$.

Таблица 1

Общая характеристика исследований, включенных в систематический обзор

Первый автор	Год	Дизайн	Пациенты	Длительность наблюдения, мес.	Критерии включения	Критерии исключения
ФРК против КАГ						
Tonino [4]	2009	РКИ	509/496	12	ИБС (стеноз $>50\%$ по крайней мере в двух крупных эпикардиальных коронарных артериях), которые требовали реваскуляризации на основании ангиографических и клинических данных	Недавний ИМнST (<5 дней); ОКСбнST с пиковым уровнем креатининкиназы >1000 ЕД/л; АКШ в анамнезе; кардиогенный шок; крайне извитые или кальцинированные КА; ожидаемая продолжительность жизни <2 лет; беременность
Puymirat [14]	2012	Ретроспективное	222/495	60	Стабильная или нестабильная стенокардия с малым диаметром коронарных сосудов (диаметром <3 мм)	Пациенты с ЧКВ и диаметром сосудов ≥ 3 мм; стентирование шунта; ИМнST или ИМбнST
Chen [9]	2015	РКИ	160/160	12	Безболевого ишемия миокарда, стабильная или нестабильная стенокардия с бифуркационным поражением КА (стеноз $\geq 50\%$ как в главном сосуде, так и в боковой ветви, каждый с референтным диаметром от $\geq 2,5$ до $\leq 4,5$ мм)	ИМ в течение 1 мес.; ФВ ЛЖ $<30\%$; АКШ в анамнезе; дистальное поражение трифуркации ЛКА с нереканализированной хронической тотальной окклюзией; кальциноз КА, требующая ротационной атерэктомии; плановое хирургическое вмешательство, требующее прерывания антитромбоцитарной терапии в течение 6 мес. после ЧКВ; СКФ <40 мл/мин/1,73 м ² ; тромбоциты $<10 \times 10^9$ /л; дисфункция печени; беременность; ожидаемая продолжительность жизни <1 года; отсутствие информированного согласия
Layland [10]	2015	РКИ	176/174	12	Пациенты с клиническим диагнозом недавнего ИМбнST и по крайней мере с одним фактором риска, которые подходили для рандомизации, если экстренное инвазивное лечение планировалось в течение 72 ч после эпизода ишемии миокарда или если имела место история рецидивирующих ишемических симптомов в течение 5 дней	Наличие симптомов ишемии без медикаментозной терапии, нестабильность гемодинамики, ИМнST, непереносимость антиагрегантов, ожидаемая продолжительность жизни <1 года

Таблица 1. Продолжение

Первый автор	Год	Дизайн	Пациенты	Длительность наблюдения, мес.	Критерии включения	Критерии исключения
Park [11]	2015	РКИ	114/115	60	Промежуточный стеноз КА	Ангиографически значимое поражение ствола ЛКА; кардиогенный шок; ХБП; ожидаемая продолжительность жизни <2 лет; АВ-блокада 2-3 степени; противопоказания к аденозину
De Backer [15]	2016	PSM	695/695	48	Коронарный стеноз <50% или >89%	Предшествующее АКШ; ожидаемая продолжительность жизни <1 года; нестабильная гемодинамика
Zhang [12]	2016	РКИ	110/110	12	ИМбпST в возрасте старше 65 лет	Кардиогенный шок или нестабильность гемодинамики; непереносимость антиагрегантов; техническая невозможность для ЧКВ; чрезмерно извитые или кальцинированные КА; ожидаемая продолжительность жизни <1 года
Huang [16]	2017	Ретроспективное	101/105	14	Промежуточный стеноз КА	–
Quintella [13]	2019	РКИ	34/35	60	Пациенты в возрасте 21 года и старше со стабильным многососудистым поражением или на 7-е сут. после ОКС, по крайней мере с одним умеренным стенозом (>60%) без выраженной дисфункции ЛЖ и с неотложной интенсивной терапией по поводу ишемии были разделены на две группы	–
Parikh [17]	2020	Обсервационное исследование (Регистр)	2967/15022	12	Ангиографически промежуточные стенозы (визуально определяемые как стеноз от 40% до 69%)	Пациенты со стенозами КА ≥70%, включая хронические тотальные окклюзии и/или с ОКС
Völz [18]	2020	Обсервационное исследование (Регистр)	3367/20493	56	Стабильная стенокардия	АКШ в анамнезе
Hong [19]	2022	Обсервационное исследование (Регистр)	5116/129497	36	Стабильная стенокардия	Острый ИМ, включая ИМпST или ИМбпST, АКШ в анамнезе
мПК против ФРК						
Davies [5]	2017	РКИ	1147/1179	12	Промежуточный стеноз КА	Тандемный стеноз, предшествующее АКШ, выраженный стеноз ствола ЛКА, тотальная окклюзия КА, рестеноз, нестабильность гемодинамики, противопоказания к введению аденозина, сильно кальцинированные или извитые сосуды, тяжелые сопутствующие заболевания с неблагоприятным прогнозом, беременность, тяжелые клапанные пороки сердца, недавний ИМнST
Göteborg [6]	2017	РКИ	1012/1007	12	Стабильная или нестабильная стенокардия, ИМбпST	Предшествующее АКШ; ожидаемая продолжительность жизни <1 года; нестабильная гемодинамика

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМнST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, КА — коронарная артерия, КАГ — коронарная ангиография, ЛЖ — левый желудочек, ЛКА — левая коронарная артерия, мПК — моментальный резерв кровотока, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, ФРК — фракционный резерв кровотока, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ — фракция выброса, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 2

Общая характеристика пациентов, включенных в систематический обзор

Автор, год	Метод для показаний к ЧКВ	Пациенты	Возраст±SD	ИМТ (кг/м ²)	Мужчины (%)	АГ (%)	СД (%)	ПИКС (%)	Многососудистое поражение КА (%)	ОКСбпST
Tonino, et al. 2009 [4]	ФРК	509	64,6±10,3	–	384 (75,4)	312 (61,3)	123 (24,2)	187 (36,7)	509 (100)	150 (29,4)
	КАГ	496	64,2±10,2	–	360 (72,6)	327 (65,9)	125 (25,2)	180 (36,3)	496 (100)	178 (35,9)
Puymirat, et al. 2012 [14]	ФРК	222	71,6±9,8	26,6±4,3	129 (58)	130 (59)	58 (26)	–	38 (17)	23 (10)
	КАГ	495	71,7±10,6	27,0±4,4	336 (68)	323 (65)	163 (33)	–	46 (9)	103 (21)
Chen, et al. 2015 [9]	ФРК	160	65,2±9,6	–	121 (75,6)	116 (72,5)	48 (30,0)	12 (7,5)	112 (69,8)	98 (61,7)
	КАГ	160	65,4±9,2	–	116 (72,5)	106 (68,3)	43 (26,9)	19 (11,9)	110 (68,8)	99 (61,9)
Layland, et al. 2015 [10]	ФРК	176	62,3±11,0	–	133 (75,6)	78 (44,3)	26 (14,8)	22 (12,5)	51 (29,0)	176 (100)
	КАГ	174	61,6±11,1	–	127 (73,0)	81 (46,6)	26 (14,9)	24 (13,8)	55 (31,6)	174 (100)
Park, et al. 2015 [11]	ФРК	114	62±10	–	83 (72,8)	73 (64)	30 (26)	22 (19)	72 (63)	58 (51)
	КАГ	115	63±10	–	87 (75,7)	65 (57)	39 (34)	20 (17)	66 (57)	55 (48)
De Backer, et al. 2016 [15]	ФРК	695	64,6±10,5	28,3±10,6	511 (73,5)	465 (66,9)	179 (25,8)	238 (34,2)	199 (28,7)	–
	КАГ	695	64,7±10,3	27,7±7,9	507 (72,9)	477 (68,6)	164 (23,6)	237 (34,1)	202 (29,1)	–
Zhang, et al. 2016 [12]	ФРК	110	70±3,7	–	75 (68,2)	81 (73,6)	40 (36,4)	24 (21,8)	–	110 (100)
	КАГ	110	70±3,4	–	78 (70,9)	83 (75,5)	36 (32,7)	23 (20,9)	–	110 (100)
Huang, et al. 2017 [16]	ФРК	101	66±9	–	74 (73)	76 (75)	35 (35)	15 (15)	73 (72)	–
	КАГ	105	61±11	–	82 (78)	72 (69)	39 (37)	23 (22)	72 (69)	–
Quintella, et al. 2019 [13]	ФРК	34	62,7±8,4	–	25 (73,5)	25 (73,5)	12 (35,3)	8 (23,5)	34 (100)	14 (57,1)
	КАГ	35	59,5±9,4	–	22 (62,8)	26 (74,3)	12 (34,3)	7 (20,0)	35 (100)	13 (42,8)
Parikh, et al. 2020 [17]	ФРК	2967	65,7±9,6	30,9±6,0	2624 (77,9)	2561 (76,1)	755 (22,4)	1053 (31,3)	1984 (66,8)	0 (0)
	КАГ	15022	67,0±9,8	30,6±6,3	15421 (75,4)	15285 (74,6)	4500 (21,9)	5694 (27,8)	9715 (64,7)	0 (0)
Völz, et al. 2020 [18]	ФРК	3367	65±8,4	–	2866 (96,6)	2631 (88,7)	1294 (43,6)	686 (23,1)	1,589 (47,7)	0 (0)
	КАГ	20493	66±8,9	–	14615 (97,3)	13431 (89,4)	6731 (44,8)	3284 (21,9)	8,824 (43,2)	0 (0)
Hong, et al. 2022 [19]	ФРК	5116	65,7±10,0	–	3557 (69,5)	3745 (73,2)	2643 (51,7)	–	–	1887 (36,9)
	КАГ	129497	66,9±10,3	–	85144 (65,7)	92735 (71,6)	63666 (49,2)	–	–	63302 (48,9)
Davies, et al. 2017 [5]	мРК	1250	65,2±10,6	–	929 (74,3)	884 (70,7)	376 (30,1)	376 (30,1)	519 (41,5)	186 (15,0)
	ФРК	1242	65,5±10,8	–	962 (77,5)	873 (70,3)	382 (30,8)	358 (28,8)	505 (40,7)	184 (14,7)
Göteborg, et al. 2017 [6]	мРК	1007	67,4±9,2	27,6±4,3	766 (75,2)	710 (69,7)	213 (20,9)	335 (32,9)	368 (36,1)	387 (38,4)
	ФРК	1012	67,6±9,6	27,6±4,3	756 (74,2)	730 (71,6)	232 (22,8)	337 (33,1)	364 (35,7)	386 (37,9)

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарная артерия, КАГ — коронарная ангиография, мРК — моментальный резерв кровотока, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, ФРК — фракционный резерв кровотока, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Анализ методом метарегрессии

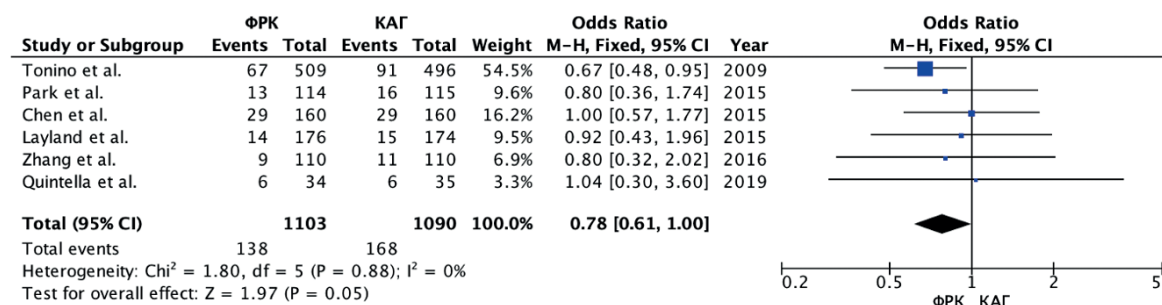
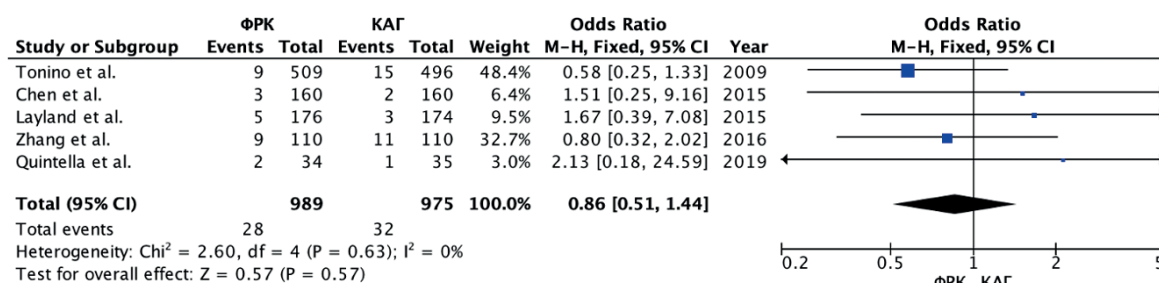
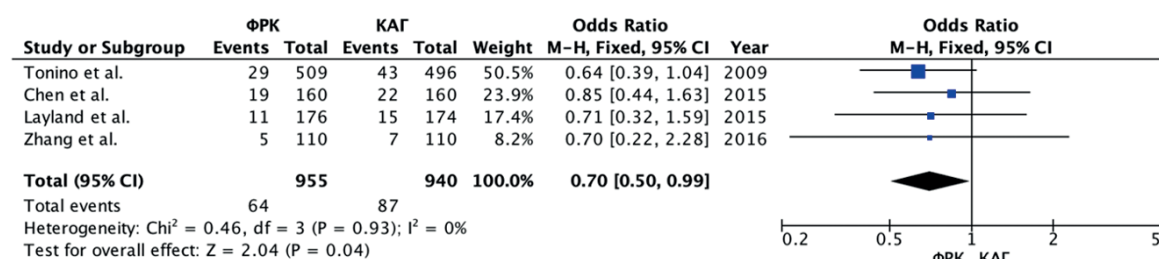
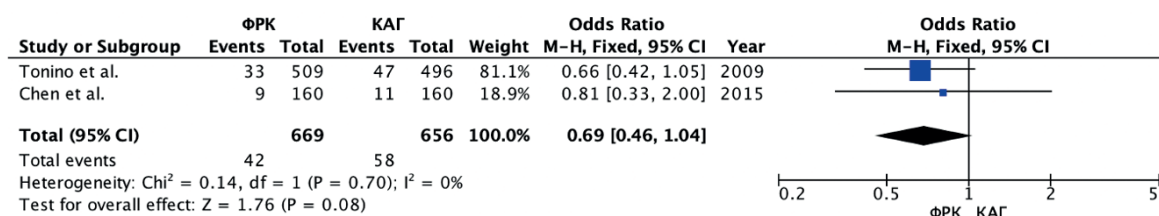
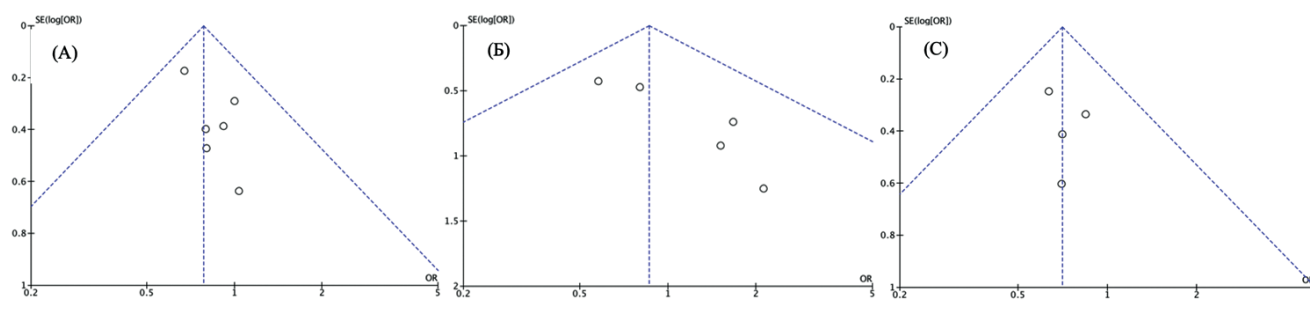
Анализ методом метарегрессии не выявил каких-либо доказательств модификации эффекта частоты острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (ОКСбпST) во включенных исследованиях на развитие ИМ, MACE, смертности от всех причин, $Q=0,09$, $p=0,77$; $Q=0,71$, $p=0,40$; и $Q=0,52$, $p=0,47$, соответственно. Диаграммы анализа методом метарегрессии ОР ИМ и MACE в зависимости от частоты ОКСбпST представлены на рисунках 4 и 5, соответственно.

Сравнительный анализ стратегии реваскуляризации миокарда под контролем ФРК по сравнению со стратегией реваскуляризации под контролем КАГ по данным крупных регистров

Как уже отмечалось, недавно проведены три крупных регистра [17–19], в которых общее количе-

ство пациентов в группе пациентов со стратегией реваскуляризации миокарда методом ЧКВ под контролем ФРК составило 11450, в группе же КАГ составило — 165012.

В отличие от вышеуказанных РКИ в данных регистрах общее включенное количество пациентов и частота развития конечной точки позволила определить в качестве основной первичной конечной точки — смертность от всех причин. Кроме того, в исследовании Völz S, et al. [18] были представлены данные о риске развития рестеноза или тромбоза стента в зависимости от стратегии реваскуляризации миокарда. В исследовании Parikh RV, et al. [17] кроме данных о риске общей смертности были представлены данные о риске развития ИМ, повторной реваскуляризации миокарда и комбинированной точки, включающей вышеуказанные события. Наконец,

Большие сердечно-сосудистые неблагоприятные события (MACE)**Смертность от всех причин****Инфаркт миокарда****Незапланированная повторная реваскуляризация миокарда****Рис. 2.** "Форест" диаграмма ОШ для конечных точек в зависимости от ФПК-ЧКВ в сравнении с КАГ-ЧКВ.**Сокращения:** КАГ — коронарная ангиография, ФПК — фракционный резерв кровотока.**Рис. 3.** Воронкообразная диаграмма (funnel plot): (А) MACE; (Б) смертность от всех причин; (С) ИМ.

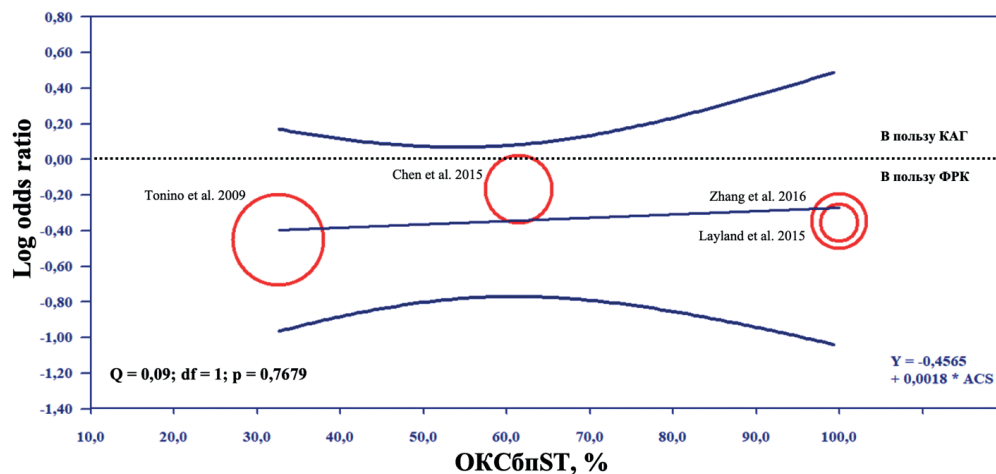


Рис. 4. Анализ методом метарегрессии по модели случайных эффектов: ассоциация между долей ОКСбнST во включенных исследованиях с развитием ИМ после реваскуляризации миокарда.

Примечание: отрицательные значения log OR означают преимущества в отношении ИМ, связанные с применением ФРК. Размер кружка соответствует обратной дисперсии log OR и, таким образом, связан с весом отдельного исследования. Кривые линии представляют 95% ДИ.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронарная ангиография, ОКСбнST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ФРК — фракционный резерв кровотока.

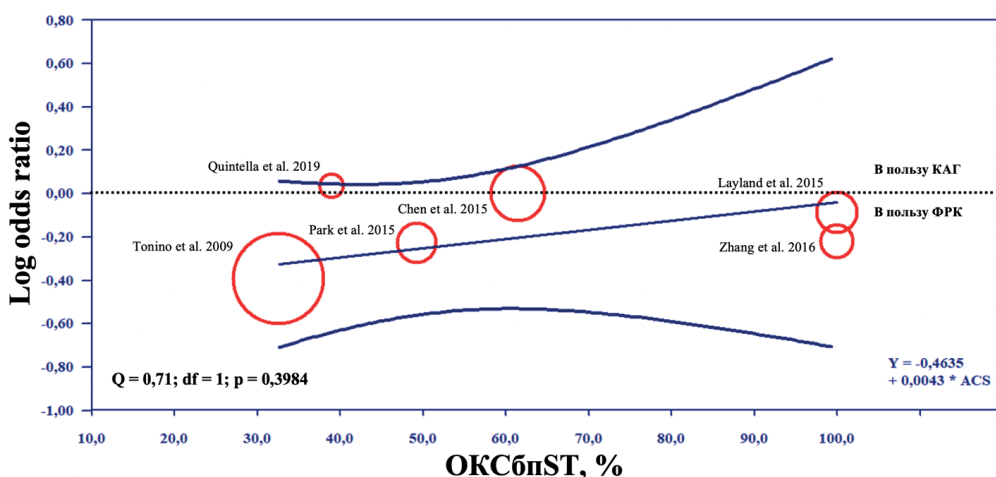


Рис. 5. Анализ методом метарегрессии по модели случайных эффектов: ассоциация между долей ОКСбнST во включенных исследованиях с развитием MACE после реваскуляризации миокарда.

Примечание: отрицательные значения log OR означают преимущества в отношении MACE, связанные с применением ФРК. Размер кружка соответствует обратной дисперсии log OR и, таким образом, связан с весом отдельного исследования. Кривые линии представляют 95% ДИ.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, КАГ — коронарная ангиография, ОКСбнST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ФРК — фракционный резерв кровотока, MACE — major adverse cardiac events.

в недавно опубликованном регистре Hong D, et al. [19] были представлены данные о риске развития ИМ, незапланированной реваскуляризации миокарда и сочетания ИМ и смертности в зависимости от стратегии реваскуляризации миокарда (табл. 3).

В вышеуказанных исследованиях были представлены данные ОР, полученные в результате многофакторного регрессионного анализа Кокса (табл. 4). Данные значения ОР в зависимости от конечной точки исследования в дальнейшем были объединены в метаанализе. Метаанализ показал, что стратегия реваскуляризации миокарда методом ЧКВ со стен-

тированием КА, ориентированная на ФРК, была ассоциирована со статистически значимо меньшим риском смерти от всех причин (ОР: 0,74; 95% ДИ: 0,63–0,87; $p=0,0003$) по сравнению со стратегией реваскуляризации миокарда, ориентированной лишь на данные КАГ (рис. 6). При оценке теста Эггера получен статистически незначимый результат, $t=2,33$; $p=0,129$.

Тем не менее первые два регистра SCAAR и VA не смогли показать конкретные результаты, которые могли бы способствовать снижению смертности при ФРК-ориентированном подходе [17, 18]. ИМ как

Таблица 3

Основные конечные точки исследований, включенных в систематический обзор

Автор, год	Метод для проведения ЧКВ	Пациенты	Смертность от всех причин (%)	ИМ (%)	Незапланированная повторная реваскуляризация (%)	MACE (%)
Tonino, et al. 2009 [4]	ФРК	509	9 (1,8)	29 (5,7)	33 (6,5)	67 (13,2)
	КАГ	496	15 (3,0)	43 (8,7)	47 (9,5)	91 (18,3)
Puymirat, et al. 2012 [14]	ФРК	222	3 (1,4)	NR	10 (4,5)	13 (5,9)
	КАГ	479	13 (2,7)	NR	59 (12,3)	90 (18,8)
Chen, et al. 2015 [9]	ФРК	160	3 (1,9)	19 (11,9)	9 (5,6)	29 (18,1)
	КАГ	160	2 (1,3)	22 (13,8)	11 (6,9)	29 (18,1)
Layland, et al. 2015 [10]	ФРК	176	5 (2,8)	11 (6,2)	–	14 (8,0)
	КАГ	174	3 (1,7)	15 (8,6)	–	15 (8,6)
Park, et al. 2015 [11]	ФРК	114	–	–	–	13 (11,4)
	КАГ	115	–	–	–	16 (13,9)
De Backer, et al. 2016 [15]	ФРК	695	110 (15,8)	217 (31,2)	254 (36,5)	255 (36,7)
	КАГ	695	191 (27,5)	210 (30,2)	231 (33,2)	236 (34,0)
Zhang, et al. 2016 [12]	ФРК	110	9 (8,2)	5 (4,5)	–	9 (8,2)
	КАГ	110	11 (10,0)	7 (6,4)	–	11 (10,0)
Huang, et al. 2017 [16]	ФРК	101	1 (1)	0 (0)	–	3 (3)
	КАГ	105	0 (0)	1 (1)	–	6 (6)
Quintella, et al. 2019 [13]	ФРК	34	2 (5,8)	–	–	6 (17,6)
	КАГ	35	1 (2,8)	–	–	6 (17,1)
Parikh, et al. 2020 [17]	ФРК	2967	82 (2,8)	19 (0,64)	112 (3,8)	203 (6,8)
	КАГ	15022	890 (5,9)	111 (0,79)	510 (3,4)	1403 (9,3)
Völz, et al. 2020 [18]	ФРК	3367	275 (8,2)	–	–	–
	КАГ	20493	2916 (14,2)	–	–	–
Hong, et al. 2022 [19]	ФРК	5116	205 (5,8)	64 (1,6)	586 (15,7)	–
	КАГ	129497	7532 (7,7)	2115 (2,2)	15147 (15,2)	–
Davies, et al. 2017 [5]	мРК	1148	22 (1,9)	31 (2,7)	46 (4,0)	78 (6,8)
	ФРК	1182	13 (1,1)	28 (2,4)	63 (5,3)	83 (7,0)
Götberg, et al. 2017 [6]	мРК	1012	15 (1,5)	22 (2,2)	47 (4,6)	68 (6,7)
	ФРК	1007	12 (1,2)	17 (1,7)	46 (4,6)	61 (6,1)

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронарная ангиография, мРК — моментальный резерв кровотока, ФРК — фракционный резерв кровотока, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, MACE — major adverse cardiac events.

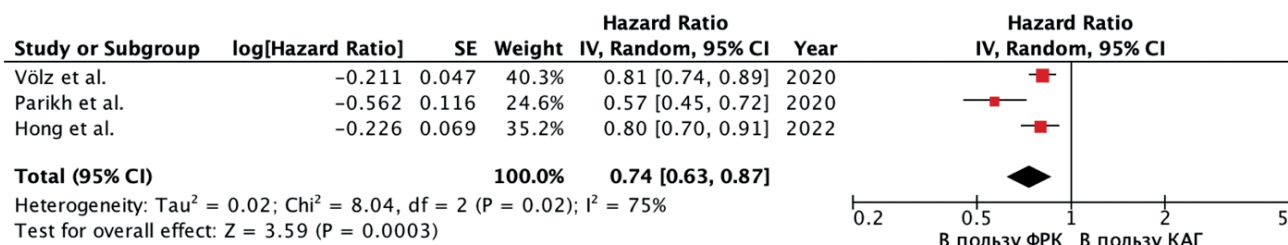
Таблица 4

ОР по данным многофакторного регрессионного анализа по методу Кокса

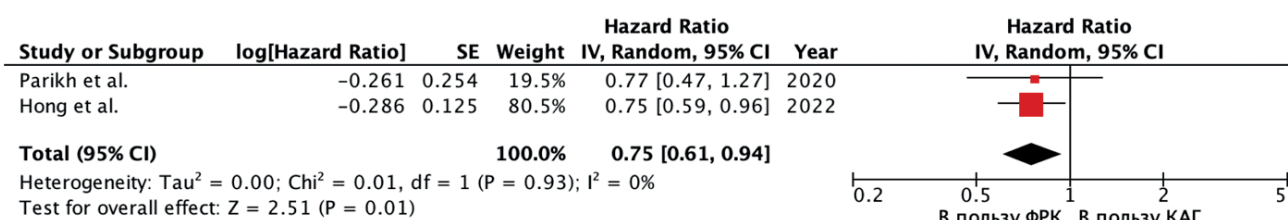
Исследование	Конечная точка	ОР	95% ДИ	p	Log OP	SE
Völz, et al. 2020 [18]	Смерть от всех причин	0,81	0,73-0,89	<0,001	-0,211	0,047
	Рестеноз или тромбоз стента	0,74	0,57-0,96	0,022	–	–
	Рестеноз стента	0,71	0,54-0,94	0,016	–	–
	Тромбоз стента	0,98	0,45-2,14	0,958	–	–
Parikh, et al. 2020 [17]	Смерть от всех причин	0,57	0,45-0,71	<0,0001	-0,562	0,116
	ИМ	0,77	0,47-1,27	0,31	-0,261	0,254
	Повторная реваскуляризация миокарда	1,04	0,84-1,28	0,74	0,039	0,107
	Композитная точка: смертность от всех причин, ИМ, повторная реваскуляризация миокарда	0,80	0,69-0,93	0,004	-0,223	0,076
	Инсульт	0,68	0,38-1,21	0,19	–	–
Hong, et al. 2022 [19]	Смерть от всех причин	0,798	0,698-0,913	0,001	-0,226	0,069
	ИМ	0,751	0,587-0,959	0,022	-0,286	0,125
	Незапланированная повторная реваскуляризация миокарда	0,996	0,918-1,080	0,922	-0,004	0,041
	Смерть или спонтанный ИМ	0,773	0,685-0,872	<0,001	-0,257	0,062

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ОР — отношение рисков.

Смертность от всех причин



Инфаркт миокарда



Повторная реваскуляризация миокарда

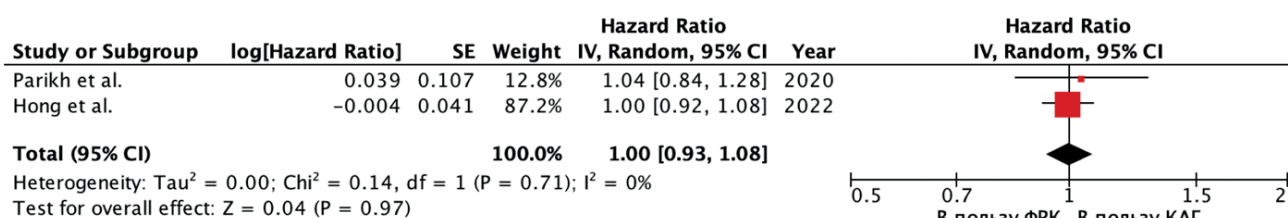


Рис. 6. "Форест" диаграмма клинических исходов после ЧКВ под контролем ФРК по данным регистров.

Сокращения: КАГ — коронарная ангиография, ФРК — фракционный резерв кровотока.

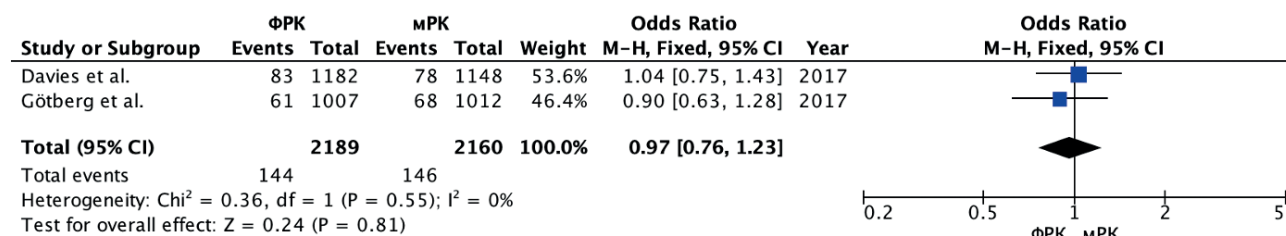
ключевой исход, который мог бы повлиять на смертность, не изучался в регистре SCAAR [18], и не различался в зависимости от применения ФРК в регистре VA [17] (0,64% vs 0,79% для ФРК-ЧКВ и КАГ-ЧКВ, соответственно; ОР: 0,77; 95% ДИ: 0,47-1,27; $p=0,31$). Только в недавнем крупнейшем регистре Hong D, et al. удалось продемонстрировать статистически значимо меньший риск развития ИМ при ФРК-ЧКВ (ОР: 0,75; 95% ДИ: 0,59-0,96; $p=0,02$) по сравнению с КАГ-ЧКВ [19].

Метаанализ двух последних исследований [17, 19] показал, что ФРК ориентированный подход к реваскуляризации миокарда ассоциирован со статистически значимо меньшим риском развития ИМ (ОР: 0,75; 95% ДИ: 0,61-0,94; $p=0,01$) (рис. 6). При оценке однородности исследований был получен статистически незначимый результат: $p=0,93$; и индекс гетерогенности $I^2=0\%$. В то же время статистически значимой связи между риском повторной реваскуляризации миокарда в зависимости от подхода ФРК-ЧКВ или КАГ-ЧКВ обнаружено не было (ОР: 1,00; 95% ДИ: 0,93-1,08; $p=0,97$) (рис. 6).

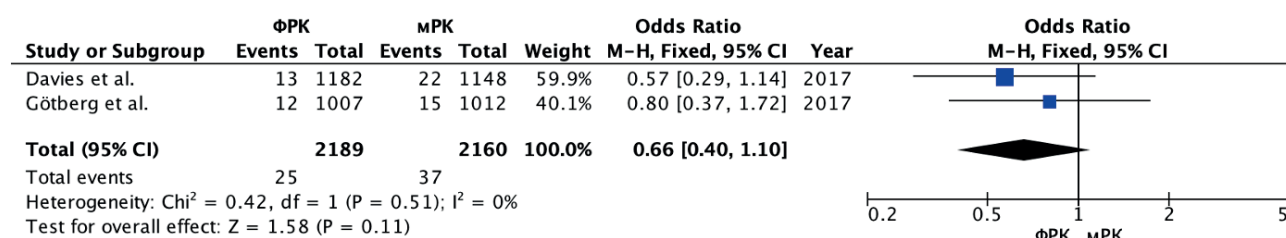
Сравнительный анализ стратегии реваскуляризации под контролем МРК по сравнению со стратегией реваскуляризации миокарда под контролем ФРК

В рандомизированных исследованиях DEFINE-FLAIR [5] и iFR-SWEDEHEART [6] проводилось сравнение стратегии реваскуляризации миокарда методом ЧКВ под контролем МРК по сравнению со стратегией под контролем ФРК в отношении развития неблагоприятных исходов в течение 12 мес. Первичной конечной точкой в исследованиях являлась комбинированная конечная точка (MACE), включающая смертность от всех причин, нефатальный ИМ и незапланированную реваскуляризацию миокарда в течение 12 мес. после процедуры. Основными вторичными конечными точками были частота каждого компонента первичной конечной точки в течение 12 мес. после ЧКВ. Метаанализ показал отсутствие статистически значимой разницы между группами в частоте развития комбинированной конечной точки (MACE) (ОШ: 0,97; 95% ДИ: 0,76-1,23; $p=0,81$). Не было обнаружено также статистически значимой разницы между группами

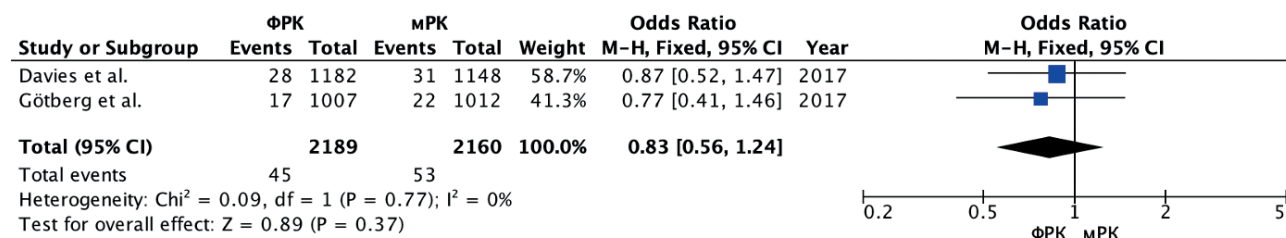
Большие сердечно-сосудистые неблагоприятные события (MACE)



Смертность от всех причин



Инфаркт миокарда



Незапланированная повторная реваскуляризация миокарда

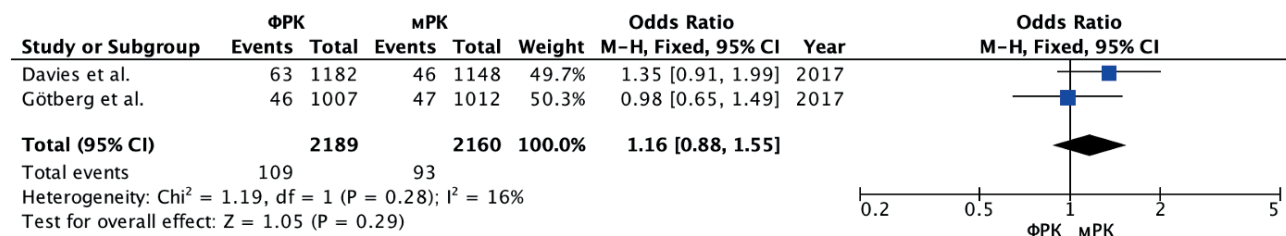


Рис. 7. "Форест" диаграмма клинических исходов в течение 12 мес. после ЧКВ под контролем ФРК или МРК.

Сокращения: МРК — моментальный резерв кровотока, ФРК — фракционный резерв кровотока.

в частоте развития каждого компонента первичной конечной точки, а именно развития смерти от всех причин (ОШ: 0,66; 95% ДИ: 0,40-1,10; $p=0,11$), ИМ (ОШ: 0,83; 95% ДИ: 0,56-1,24; $p=0,37$) и незапланированной реваскуляризации миокарда (ОШ: 1,16; 95% ДИ: 0,88-1,55; $p=0,29$) (рис. 7).

Таким образом, согласно данным двух крупных рандомизированных исследований стратегия реваскуляризации миокарда под контролем МРК продемонстрировала аналогичный клинический результат

по сравнению со стратегией под контролем ФРК у пациентов с хроническим и ОКСбпСТ в течение 12 мес. наблюдения.

Обсуждение

В нашем исследовании в результате объединенного анализа данных РКИ в группе пациентов с ЧКВ под контролем ФРК в дополнение к ангиографии отмечалась статистически значимо меньшая частота ИМ по сравнению с визуальной оценкой сужений

КА исключительно по данным ангиографии. Кроме того, в отношении MACE и повторной реваскуляризации миокарда также отмечалась тенденция к меньшей частоте событий в группе ФРК-ЧКВ ($p < 0,1$).

За последние несколько лет опубликованы ряд метаанализов, однако они показали противоречивые результаты, так, в 2018г Verardi R, et al. проведен сетевой метаанализ для оценки эффективности и безопасности стратегии ФРК и МРК по сравнению с КАГ. Авторами показано, что через 12 мес. показатели MACE и смертности от всех причин не отличались между группами. В то же время у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) как ФРК, так и МРК снижали риск последующего ИМ по сравнению с КАГ [20].

В метаанализе Baumann S, et al., опубликованном в 2019г, не было обнаружено значимых различий в отношении основных конечных точек: MACE (ОШ: 0,78; 95% ДИ: 0,59-1,04; $I^2=73\%$), смертности от всех причин (ОШ: 0,74; 95% ДИ: 0,46-1,18; $I^2=74\%$), ИМ (ОШ: 0,93; 95% ДИ: 0,81-1,07; $I^2=0\%$) и незапланированной повторной реваскуляризации (ОШ: 0,71; 95% ДИ: 0,41-1,23; $I^2=79\%$) [21]. Однако данный метаанализ включал также три небольших ретроспективных обсервационных исследования, что вероятнее всего привело к высокой гетерогенности ($I^2 > 70\%$) и указывало на необходимость осторожной интерпретации объединенной оценки ОШ для всех исследований.

В нашем исследовании мы провели метаанализ отдельных РКИ, исключив при этом ретроспективные исследования из объединенного анализа с целью исключения влияния конфаундеров и уменьшения гетерогенности исследований. Так, при оценке однородности исследований в отношении всех четырех конечных точек нами был получен статистически незначимый результат: $p > 0,1$; и индекс гетерогенности $I^2=0\%$, что предполагает низкую гетерогенность включенных в анализ исследований.

В систематическом обзоре и метаанализе, опубликованном в декабре 2022г [22], авторами не было обнаружено различий в отношении смертности от всех причин, ИМ или незапланированной реваскуляризации миокарда. Тем не менее число пациентов, перенесших плановую реваскуляризацию с помощью ЧКВ со стентированием КА или коронарного шунтирования, было статистически значимо ниже при использовании стратегии под контролем ФРК по сравнению со стратегией под контролем КАГ ($p < 0,001$). Кроме того, следует отметить, что, в случае проведения ЧКВ со стентированием КА, среднее количество имплантированных стентов было статистически значимо ниже также при использовании стратегии реваскуляризации под контролем ФРК (средневзвешенная разница -0,45 (95% ДИ от -0,70 до -0,20), $p=0,004$). Однако в данный анализ были включены 8 РКИ, из которых в двух исследованиях реваскуля-

ризация миокарда проводилась исключительно с помощью коронарного шунтирования [23, 24]. Кроме того, были включены и два РКИ с участием пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST и многососудистым поражением КА, перенесших успешное ЧКВ инфаркт-связанной артерии, которым проводилась полная реваскуляризация миокарда под контролем ФРК, либо КАГ [22, 25]. Возможно, вышеуказанными факторами обусловлены различия результатов данного метаанализа с результатами нашего исследования. Напомним, что в наш метаанализ были включены пациенты со стабильной ИБС или ОКСбпST, которые подвергались реваскуляризации миокарда исключительно или в большей степени методом ЧКВ со стентированием КА.

Другой отличительной чертой нашего исследования являлся проведенный анализ методом метарегрессии, поскольку в РКИ наряду с пациентами со стабильной ИБС были включены и пациенты ОКСбпST, причем частота включения данных пациентов в исследования варьировалась. Анализ не выявил каких-либо доказательств модификации эффекта частоты ОКСбпST во включенных исследованиях на развитие ИМ, MACE, смертности от всех причин.

РКИ по-прежнему остаются "золотым стандартом" в иерархии исследований доказательной медицины. Однако они характеризуются строгими критериями включения и исключения, что, с одной стороны, позволяет минимизировать риск влияния неконтролируемых факторов (систематических ошибок) на результат РКИ, а с другой — ограничивает применение полученных результатов в отношении всей популяции. Это обусловлено тем, что целые группы пациентов, которые присутствуют в реальной клинической практике, не проходят жесткие критерии включения и исключения РКИ [26]. Медицинские регистры дополняют информацию, полученную в РКИ, представляют объективные данные по эффективности и безопасности терапии у пациентов, не вошедших в РКИ по критериям исключения. Как уже отмечалось, в течение последних нескольких лет опубликованы результаты крупных регистров в отношении влияния на прогноз и экономическую эффективность стратегии реваскуляризации с оценкой ФРК в дополнение к ангиографии. Мы впервые провели метаанализ на основании вышеуказанных регистров и показали, что стратегия реваскуляризации миокарда, ориентированная на ФРК, была ассоциирована со статистически значимо меньшим риском смерти от всех причин. При анализе факторов, которые могли бы способствовать снижению смертности при ФРК-ориентированном подходе, нами было обнаружено, что данный подход ассоциирован со статистически значимо меньшим риском развития ИМ. В то же время статистически значимой связи между

риском повторной реваскуляризации миокарда в зависимости от подхода ФРК-ЧКВ или КАГ-ЧКВ обнаружено не было.

Наконец, еще одним аспектом нашего метаанализа была оценка разницы между ЧКВ под контролем мРК и под контролем ФРК. В 2017г опубликованы результаты двух многоцентровых РКИ iFR-SWEDEHEART и DEFINE-FLAIR [5, 6], согласно которым статистически значимой разницы в отношении основных конечных точек в зависимости от метода определения функциональной значимости сужения КА обнаружено не было. Наш метаанализ также продемонстрировал отсутствие статистически значимой разницы между группами в частоте развития комбинированной конечной точки — MACE, и в частоте развития каждого компонента первичной конечной точки, а именно развития смерти от всех причин, ИМ и незапланированной реваскуляризации миокарда. Таким образом, согласно данным двух крупных рандомизированных исследований стратегия реваскуляризации миокарда под контролем мРК продемонстрировала аналогичный клинический результат по сравнению со стратегией под контролем ФРК в течение 12 мес. Тем не менее вопрос об эффективности и безопасности данной стратегии в отдаленном периоде (>12 мес.) оставался неясным. Однако совсем недавно в JAAC опубликованы результаты 5-летнего наблюдения за пациентами из исследования iFR-SWEDEHEART [27]. Авторами показано, что частота первичной комбинированной конечной точки через 5 лет статистически значимо не различалась между группами, и составила 21,5% в группе мРК и 19,9% в группе ФРК (ОР: 1,09; 95% ДИ: 0,90-1,33). Частота смерти от всех причин (9,4% vs 7,9%; ОР: 1,20; 95% ДИ: 0,89-1,62), нефатального ИМ (5,7% vs 5,8%; ОР: 1,00; 95% ДИ: 0,70-1,44) и незапланированной реваскуляризации миокарда (11,6%

vs 11,3%; ОР: 1,02; 95% ДИ: 0,79-1,32) также не различались между двумя группами.

Ограничения исследования. Во-первых, в наш систематический обзор и метаанализ включено небольшое количество исследований. Во-вторых, критерии включения и исключения в исследованиях в большинстве случаев различались, в частности частота ОКС/бПСТ и количество поражений КА в исследованиях было различным. Кроме того, регистры как вариант обсервационных исследований также восприимчивы к влиянию конфаундеров и систематической ошибке отбора.

Заключение

В соответствии с проведенным систематическим обзором и метаанализом на основании РКИ показано, что ФРК-ориентированный подход к ЧКВ у пациентов с ИБС ассоциирован с уменьшением риска ИМ по сравнению с визуальной оценкой сужения КА исключительно по данным КАГ. Кроме того, данные реальной клинической практики на основе крупных регистров показали, что ФРК-ориентированный подход к ЧКВ ассоциирован с уменьшением риска смертности, и в основе этого лежит прежде всего снижение риска ИМ. Стратегия реваскуляризации миокарда под контролем мРК продемонстрировала аналогичный клинический результат по сравнению со стратегией под контролем ФРК.

Результаты нашего анализа подтверждают текущие клинические рекомендации о том, что ФРК/мРК следует использовать для оценки функциональной значимости сужения при наличии пограничных стенозов в КА с целью принятия решений о необходимости реваскуляризации миокарда.

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

Литература/References

- Golukhova EZ, Petrosian KV, Abrosimov AV, Losev VV. Current state of practical application of invasive methods for assessing intracoronary physiology. *Creative Cardiology*. 2020;14(3):272-9. (In Russ.) Голухова Е.З., Петросян К.В., Абросимов А.В., Лосев В.В. Современное состояние практического применения инвазивных методов оценки интракоронарной физиологии. *Креативная кардиология*. 2020;14(3):272-9. doi:10.24022/1997-3187-2020-14-3-272-279.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
- Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(3):e4-e17. doi:10.1161/CIR.0000000000001039.
- Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009;360(3):213-24. doi:10.1056/NEJMoa0807611.
- Davies JE, Sen S, Dehbi HM, et al. Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI. *N Engl J Med*. 2017;376(19):1824-34. doi:10.1056/NEJMoa1700445.
- Göteborg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir LJ, et al. Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI. *N Engl J Med*. 2017;376(19):1813-23. doi:10.1056/NEJMoa1616540.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev*. 2021;10(1):89. doi:10.1186/s13643-021-01626-4.
- 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(9):603-5. doi:10.1007/s10654-010-9491-z.
- Chen SL, Ye F, Zhang JJ, et al. Randomized Comparison of FFR-Guided and Angiography-Guided Provisional Stenting of True Coronary Bifurcation Lesions: The DKCRUSH-VI Trial (Double Kissing Crush Versus Provisional Stenting Technique for Treatment of Coronary Bifurcation Lesions VI). *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(4):536-46. doi:10.1016/j.jcin.2014.12.221.
- Layland J, Oldroyd KG, Curzen N, et al. Fractional flow reserve vs. angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-segment elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation FAMOUS-NSTEMI randomized trial. *Eur Heart J*. 2015;36(2):100-11. doi:10.1093/eurheartj/ehu338.
- Park SH, Jeon KH, Lee JM, et al. Long-Term Clinical Outcomes of Fractional Flow Reserve-Guided Versus Routine Drug-Eluting Stent Implantation in Patients With Intermediate Coronary Stenosis: Five-Year Clinical Outcomes of DEFER-DES Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(12):e002442. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002442.
- Zhang Z, Li K, Tian J. Efficacy and safety outcomes of fractional flow reserve in guiding clinical therapy of non-ST-segment elevation myocardial infarction compared with angiography alone in elderly Chinese patients. *Clin Interv Aging*. 2016;11:1751-4. doi:10.2147/CIA.S123735.
- Quintella EF, Ferreira E, Azevedo VMP, et al. Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness Analysis of FFR Compared with Angiography in Multivessel Disease Patient. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(1):40-7. doi:10.5935/abc.20180262.

14. Puymirat E, Peace A, Mangiacapra F, et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided percutaneous coronary revascularization in patients with small-vessel disease. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5(1):62-8. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.966937.
15. De Backer O, Biasco L, Lønborg J, et al. Long-term outcome of FFR-guided PCI for stable coronary artery disease in daily clinical practice: a propensity score-matched landmark analysis. *EuroIntervention.* 2016;11(11):e1257-66. doi:10.4244/EIJV11I11A247.
16. Huang CL, Jen HL, Huang WP, et al. The Impact of Fractional Flow Reserve-Guided Coronary Revascularization in Patients with Coronary Stenoses of Intermediate Severity. *Acta Cardiol Sin.* 2017;33(4):353-61. doi:10.6515/acs20170202b.
17. Parikh RV, Liu G, Plomondon ME, et al. Utilization and Outcomes of Measuring Fractional Flow Reserve in Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(4):409-19. doi:10.1016/j.jacc.2019.10.060.
18. Völz S, Dworeck C, Redfors B, et al. Survival of Patients With Angina Pectoris Undergoing Percutaneous Coronary Intervention With Intracoronary Pressure Wire Guidance. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(22):2785-99. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.018.
19. Hong D, Lee SH, Shin D, et al. Prognosis and Medical Cost of Measuring Fractional Flow Reserve in Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Asia.* 2022;2:590-603. doi:10.1016/j.jacasi.2022.04.006.
20. Verardi R, Fioravanti F, Barbero U, et al. Network meta-analysis comparing iFR versus FFR versus coronary angiography to drive coronary revascularization. *J Interv Cardiol.* 2018;31(6):725-30. doi:10.1111/joic.12551.
21. Baumann S, Mueller KSE, Hetjens S, et al. One-year clinical outcome of angiography, fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio guided percutaneous coronary intervention: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2019;17(3):1939-51. doi:10.3892/etm.2019.7156.
22. Maznyczka AM, Matthews CJ, Blaxill JM, et al. Fractional Flow Reserve versus Angiography-Guided Management of Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of Contemporary Randomised Controlled Trials. *J Clin Med.* 2022;11(23):7092. doi:10.3390/jcm11237092.
23. Thuesen AL, Riber L, Veien KT, et al. Fractional Flow Reserve Versus Angiographically-Guided Coronary Artery Bypass Grafting. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;72:2732-43. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.043.
24. Toth GG, De Bruyne B, Kala P, et al. Graft patency after FFR-guided versus angiography-guided coronary artery bypass grafting: The GRAFFITI trial. *EuroIntervention.* 2019;15:e999-e1005. doi:10.4244/EIJ-D-19-00463.
25. Puymirat E, Cayla G, Simon T, et al. Multivessel PCI Guided by FFR or Angiography for Myocardial Infarction. *N. Engl. J. Med.* 2021;385:297-308. doi:10.1056/NEJMoa2104650.
26. Schastlivtsev IV, Navasardyan AR, Lobastov KV. Registers, Their Place in Scientific Hierarchy and Clinical Significance on the Example of the RIETE Register. *Flebologiya.* 2022;16(3):227-37. (In Russ.) Счастливцев И.В., Навасардян А.Р., Лобастов К.В. Регистры, их место в иерархии исследований и значение для клинициста на примере регистра RIETE. *Флебология.* 2022;16(3):227-37. doi:10.17116/flebo202216031227.
27. Götteberg M, Berntorp K, Rylance R, et al. 5-Year Outcomes of PCI Guided by Measurement of Instantaneous Wave-Free Ratio Versus Fractional Flow Reserve. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(10):965-74. doi:10.1016/j.jacc.2021.12.030.



Детерминанты прогноза и тактика ведения пациентов с легочной гипертензией, ассоциированной с патологией левых камер сердца: систематический обзор

Ляпина И. Н.¹, Теплова Ю. Е.¹, Мартынюк Т. В.²

Пациенты с легочной гипертензией (ЛГ), ассоциированной с заболеваниями левых отделов сердца, обычно характеризуются сложным коморбидным статусом и посткапиллярным компонентом ЛГ. Присутствие и идентификация комбинированного пост-/прекапиллярного компонента ЛГ у когорты пациентов с заболеванием левых отделов сердца отражается в виде более выраженных структурно-функциональных нарушений правого желудочка, обусловленных более высоким легочным сосудистым сопротивлением, что, в свою очередь, отражается в виде нарушения толерантности к физическим нагрузкам и наличием фенотипа ЛГ, схожего с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ). Обнаружение комбинированного компонента ЛГ имеет решающее значение, поскольку это может влиять на прогноз и принципы лечения пациентов.

В обзоре представлены современные маркеры прогноза больных ЛГ, ассоциированной с патологией левых отделов сердца, которые могут быть использованы в клинической практике. Проанализированы результаты рандомизированных клинических исследований и пилотных работ, посвященных расширению терапевтических возможностей лечения пациентов ЛГ группы 2 с использованием в т.ч. препаратов ЛАГ-специфической терапии. Обсуждены перспективы лечения данной когорты пациентов.

Ключевые слова: легочная гипертензия, ассоциированная с заболеваниями левых отделов сердца, смешанная пост-/прекапиллярная легочная гипертензия, маркеры прогноза, перспективы лечения.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия.

Ляпина И. Н.* — к.м.н., с.н.с. лаборатории реабилитации отдела клинической кардиологии, врач-кардиолог центра легочной артериальной гипертензии консультативно-диагностического отделения, ORCID: 0000-0002-4649-5921, Теплова Ю. Е. — аспирант по специальности кардиология, лаборант-исследователь лаборатории пороков сердца отдела хирургии сердца и сосудов, ORCID: 0000-0001-7549-8075, Мартынюк Т. В. — д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: нет.

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

ДГД — диастолический градиент давления, ДИ — доверительный интервал, ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии, ДТ6МХ — дистанция в тесте 6-минутной ходьбы, Ед Вуда — единицы Вуда, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ЕРО — Европейское респираторное общество, КПНТ — кардиопульмональное нагрузочное тестирование, КПОС — катетеризация правых отделов сердца, ЛА — легочная артерия, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОШ — отношение шансов, ПЖ — правый желудочек, РСДЛА — расчетное систолическое давление в легочной артерии, СН — сердечная недостаточность, СННФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, срдЛА — среднее давление в легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ЭхоКГ — эхокардиография, BNP — мозговой натрийуретический пептид, DLCO — диффузионная способность легких по монооксиду углерода, FАС ПЖ — фракционное изменение площади правого желудочка, GDF-15 — фактор дифференцировки роста-15, Ме — медиана, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца, sST2 — стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, TAPSE — систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана, PETCO₂ — парциальное давление углекислого газа в конце выдоха, sLR11 — растворимый рецептор липопroteина низкой плотности с 11 лиганд-связывающими повторами, VE/VCO₂ slope — вентиляционный эквивалент по углекислому газу, VO₂peak — пиковое потребление кислорода.

Рукопись получена 14.06.2022

Рецензия получена 13.11.2022

Принята к публикации 31.01.2023



Для цитирования: Ляпина И. Н., Теплова Ю. Е., Мартынюк Т. В. Детерминанты прогноза и тактика ведения пациентов с легочной гипертензией, ассоциированной с патологией левых камер сердца: систематический обзор. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1S):5115. doi:10.15829/1560-4071-2023-5115. EDN UKCWJA

Determinants of prognosis and management of patients with pulmonary hypertension due to left heart disease: a systematic review

Lyapina I. N.¹, Teplova Yu. E.¹, Martynyuk T. V.²

Patients with pulmonary hypertension (PH) associated with left heart disease usually have a complex comorbidity status and a postcapillary component of PH. The presence and identification of a combined post-/precapillary PH in a cohort of patients with left heart disease is reflected in the more pronounced structural and functional right ventricular changes due to higher pulmonary vascular resistance. Patients with combined post-/precapillary PH have reduced exercise tolerance and PH phenotype similar to pulmonary arterial hypertension. Detection of combined PH is critical as it may influence the prognosis and management of patients. This review presents modern prognosis markers for patients with PH due to left heart disease, which can be used in clinical practice. The results of randomized clinical trials and pilot studies on the expansion of treatment options in group 2 patients, including the use of PAH-specific agents, were analyzed. The prospects for the treatment of this cohort of patients are discussed.

Keywords: pulmonary hypertension due to left heart disease, combined post-/precapillary pulmonary hypertension, prognostic markers, treatment prospects.

Relationships and Activities: none.

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo;

²E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Lyapina I. N.* ORCID: 0000-0002-4649-5921, Teplova Yu. E. ORCID: 0000-0001-7549-8075, Martynyuk T. V. ORCID: none.

*Corresponding author: zaviirina@mail.ru

Received: 14.06.2022 Revision Received: 13.11.2022 Accepted: 31.01.2023

disease: a systematic review. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1S):5115. doi:10.15829/1560-4071-2023-5115. EDN UKCWJA**For citation:** Lyapina I. N., Teplova Yu. E., Martynyuk T. V. Determinants of prognosis and management of patients with pulmonary hypertension due to left heart

Ключевые моменты

- Представлены современные маркеры прогноза больных с легочной гипертензией, ассоциированной с заболеваниями левых отделов сердца, основанные на параметрах структурно-функционального состояния правого желудочка, гемодинамических и функциональных характеристиках, показателей комплексной оценки функции дыхания, биомаркеров крови, которые потенциально могут быть использованы в клинической практике.
- Продemonстрирован анализ результатов пилотных и рандомизированных исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности препаратов ЛАГ-специфической терапии для пациентов с легочной гипертензией на фоне патологии левых отделов сердца.

Более частой причиной повышения давления в малом круге кровообращения является развитие посткапиллярной легочной гипертензии (ЛГ) на фоне патологии левых отделов сердца в основном приобретенного характера, что составляет >80% от всех этиологических факторов возникновения ЛГ [1-3].

Согласно национальным рекомендациям и рекомендациям Евразийской ассоциации кардиологов гемодинамически ЛГ на фоне патологии левых отделов сердца представлена следующими характеристиками: значением среднего давления в легочной артерии (ЛА) ≥ 25 мм рт.ст. и давления заклинивания ЛА (ДЗЛА) ≥ 15 мм рт.ст. согласно данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС) [1, 2]. При этом в обновленных рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Европейского респираторного общества (ЕРО), вышедших в августе 2022г, снижено пороговое значение среднего давления в ЛА (срДЛА), как одного из гемодинамических критериев ЛГ, с 25 мм рт.ст. до уровня срДЛА > 20 мм рт.ст. [3].

Точно определить распространенность ЛГ в популяции не представляется возможным. По некоторым данным частота встречаемости ЛГ в мире составляет 1% населения и среди лиц старше 65 лет возрастает до 10% [4].

По данным трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) у 60% пациентов с систолической и у 83% пациентов с диастолической дисфункцией левого

Key messages

- We presented modern prognosis markers for patients with pulmonary hypertension due to left heart disease, based on right ventricular structural and functional parameters, hemodynamic and functional characteristics, respiratory function data, blood biomarkers that can potentially be used in clinical practice.
- An analysis of the results of pilot and randomized studies on the evaluation of efficacy and safety of PAH-specific agents for patients with pulmonary hypertension due to left heart disease was demonstrated.

желудочка (ЛЖ) наблюдаются признаки ЛГ с уровнем расчетного систолического давления в ЛА (РСДЛА) > 35 мм рт.ст. [5]. Распространенность ЛГ среди пациентов с сердечной недостаточностью (СН) и сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ (СНнФВ) варьирует в пределах 40-75%, в то время как среди пациентов с СН и сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ) в пределах 36-83% пациентов [6].

Существует два гемодинамических варианта ЛГ на фоне патологии левых отделов сердца, которые представлены в виде изолированной посткапиллярной ЛГ (легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) ≤ 3 единиц Вуда (Ед Вуда) и диастолический градиент давления (ДГД) < 7 мм рт.ст. [1, 2], согласно обновленным рекомендациям ЕОК/ЕРО — ЛСС ≤ 2 Ед Вуда [3]) и смешанной пост-/прекапиллярной ЛГ (ЛСС > 3 Ед Вуда и ДГД ≥ 7 мм рт.ст. [1, 2], согласно обновленным рекомендациям ЕОК/ЕРО — ЛСС > 2 Ед Вуда).

Идентификация смешанного варианта ЛГ при учете критерия ДГД ≥ 7 мм рт.ст. наблюдается у 22,6% пациентов с СНсФВ и у 18,8% лиц с СНнФВ [7].

При смешанной пост-/прекапиллярной ЛГ хроническое повышение давления в левом предсердии у пациентов с патологией левых отделов сердца индуцирует более выраженное ремоделирование легочного сосудистого русла с повышением ЛСС и последующим развитием дисфункции правого желудочка (ПЖ), что практически не характерно для изолированной посткапиллярной ЛГ [8, 9]. Именно поэтому для пациентов с комбинированным пост-/прекапиллярным компонентом ЛГ свойственно более выраженное нарушение толерантности к физическим на-

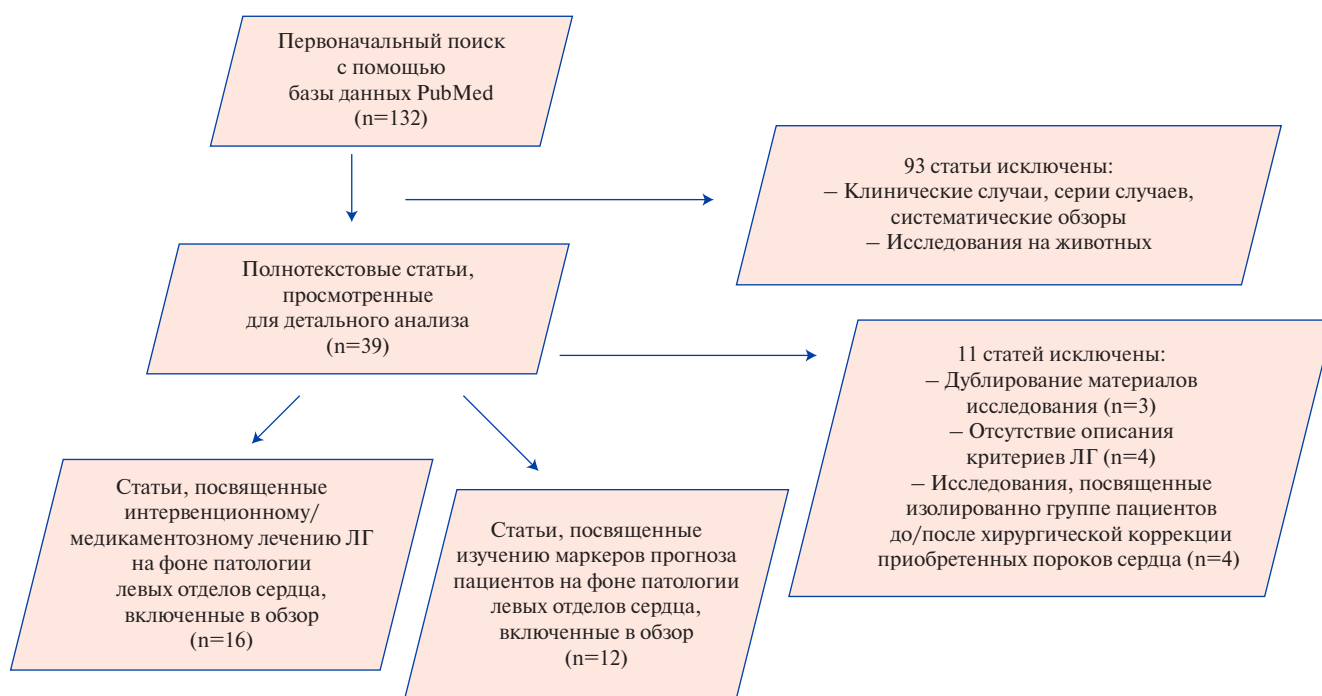


Рис. 1. Алгоритм отбора публикаций для систематического обзора.

Сокращение: ЛГ — легочная гипертензия.

грузкам и наличие фенотипа ЛГ, схожего с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) [10, 11].

Присутствие и идентификация прекапиллярного компонента дополнительно к посткапиллярной ЛГ имеет решающее значение, поскольку это может влиять на прогноз и принципы лечения пациентов [9, 12–14].

Целью данного обзора является изучение основных маркеров прогноза летальности, ухудшения течения СН и повторных госпитализаций у пациентов с ЛГ на фоне заболеваний левых отделов сердца, а также роли специфической терапии в лечении данной когорты пациентов.

Методологические подходы

Алгоритм поиска информации был разработан в соответствии с требованиями и положениями отчетности для систематических обзоров (PRISMA) в базе данных PubMed (132 статьи) и включал поиск исследований с использованием поисковых запросов, ключевых слов (в т.ч. используя медицинские предметные заголовки — MeSH) и логических операторов. Согласно поставленной цели поиска, тезисы докладов, протоколы заседаний, книги, клинические случаи и серии случаев не использовались. Английский язык был установлен в качестве языкового ограничения. Два автора независимо друг от друга изучили заголовки и аннотации публикаций на соответствие критериям включения, возникшие разногласия решали путем переговоров или с при-

влечением третьего автора. Первоначально фильтр исследований проводился с помощью проверки заголовков и/или аннотаций, исключения обзоров, дублирующихся публикаций, описанных клинических случаев. Вторым этапом проводился отбор исследований после прочтения полнотекстовой рукописи. Исследования считались приемлемыми, если в них были представлены: 1) выборки взрослых пациентов с ЛГ на фоне патологии левых отделов сердца (с посткапиллярной ЛГ или смешанной пост-/прекапиллярной ЛГ) с описанием клинико-инструментальных характеристик пациентов, данных о прогнозе и исходах заболевания; 2) исследования, демонстрирующие динамику состояния пациентов с ЛГ группы 2 на фоне применяемых методов интервенционного или ЛАГ-специфического лечения (неоднократный прием препарата).

Ключевые слова в базе данных PubMed: ((pulmonary hypertension) and (left heart disease)) or (pulmonary hypertension, associated with left heart disease) or (postcapillary pulmonary hypertension) or (combined precapillary and postcapillary pulmonary hypertension) or ((heart failure preserved/reduced ejection fraction) and (pulmonary hypertension)).

Последний поиск осуществлялся 28 сентября 2022г.

Критерии включения/исключения. В систематический обзор включены только те исследования, в которых присутствовало полноценное описание результатов клинико-инструментальных методов

исследования, динамики и исходов течения заболевания; в обзор не включались исследования, посвященные изучению эффекта ЛАГ-специфической терапии изолированно у пациентов с приобретенным пороком сердца до/после его хирургической коррекции. Также были исключены исследования на животных, обзоры, клинические случаи и серии случаев. Следует подчеркнуть, что количество включенных в исследования пациентов и установленный диагноз ЛГ неинвазивным методом исследования (т.е. с помощью ЭхоКГ) не являлись определяющими факторами отбора.

При первичном отборе с использованием вышеописанных поисковых запросов было получено 132 публикации (PubMed) (рис. 1).

Для каждого исследования, посвященного изучению безопасности и эффективности применения интервенционных методов/ЛАГ-специфической терапии, для лечения пациентов с ЛГ на фоне патологии левых отделов сердца, регистрировались следующие данные: первый автор и/или название исследования, исследуемая популяция, количество включенных пациентов, возраст, пол, тип патологии левых камер сердца и величина ФВ ЛЖ, характеристики ЛГ и метод ее определения, интервенционный метод/препарат и длительность терапии, конечные точки, достижение конечных точек исследования. Любые разногласия разрешались путем обсуждения.

Всего после удаления повторяющихся статей, обзоров, клинических случаев, осталось 31 исследование, посвященное интервенционному и/или медикаментозному лечению пациентов с ЛГ на фоне патологии левых отделов сердца. Два независимых исследователя просмотрели полнотекстовые варианты оставшихся публикаций, после коллегиального обсуждения и привлечения третьего эксперта проведен анализ 16 статей, вошедших в данный систематический обзор. После отбора также проведен анализ 12 оригинальных исследований, посвященных изучению маркеров прогноза пациентов с патологией левых отделов сердца и ЛГ (рис. 1).

Детерминанты прогноза пациентов при ЛГ на фоне заболеваний левых отделов сердца

Основные маркеры прогноза пациентов с ЛГ на фоне патологии левых отделов сердца представлены на рисунке 2.

Функция ПЖ как предиктор прогноза (по данным трансторакальной ЭхоКГ)

Функция ПЖ — одна из основных детерминант статуса и прогноза пациентов с ЛГ.

В течение медианы (Me) 2 лет уровень выживаемости пациентов с СНсФВ и наличием дисфункции ПЖ составляет 56% при сравнении с пациентами без нарушений функции ПЖ (93%) [15]. Продemonстрировано, что наличие дисфункции ПЖ

при СНсФВ более характерно для пациентов мужского пола, с сопутствующей фибрилляцией предсердий, почечной дисфункцией и наличием коронарной патологии [15].

В ряде работ описан вклад динамики систолической функции ПЖ в прогноз пациентов с СНсФВ [15, 16]. Результаты метаанализа автора Gorter TM, et al. продемонстрировали, что снижение значения показателя систолической функции ПЖ по данным трансторакальной ЭхоКГ — систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана (TAPSE) на 5 мм ассоциируется с увеличением риска госпитализаций по поводу СН на 38% (95% доверительный интервал (ДИ) 1,21-1,58; $p < 0,0001$) ($n=919$) и риска летального исхода на 26% (95% ДИ 1,16-1,38; $p < 0,0001$) ($n=1156$) у пациентов с СНсФВ. Величина TAPSE, свидетельствующая о дисфункции ПЖ, составляет < 17 мм [16].

В исследовании Melenovsky V, et al. наличие дисфункции ПЖ в виде уменьшения показателя фракционного изменения площади ПЖ (FAC ПЖ) $< 35\%$ у пациентов с СНсФВ ассоциировалось с увеличением риска летального исхода от всех причин в 2,2 раза после поправки на уровень РСДЛА по данным трансторакальной ЭхоКГ (95% ДИ 1,4-3,5; $p=0,001$). Нижняя граница нормы для показателя FAC ПЖ составляет 35% [15].

Данные метаанализа Gorter TM, et al. свидетельствуют о повышении риска госпитализации по поводу СН на 9% (95% ДИ 1,00-1,19; $p=0,07$) ($n=869$) и повышении риска летального исхода на 16% при снижении значения FAC ПЖ на 5% у пациентов с СНсФВ (95% ДИ 1,08-1,24; $p < 0,0001$) ($n=965$) [16].

Такой показатель, как сердечно-сосудистое соотношение ПЖ-ЛА, оцененное как отношение TAPSE к РСДЛА по данным ЭхоКГ, было изучено в ряде исследований у пациентов с СН [17, 18]. Данный показатель представлен как мощный предиктор выживаемости у пациентов с СН. Значение TAPSE/РСДЛА $< 0,35$ мм/мм рт.ст. ассоциируется с десятикратным увеличением риска летального исхода у пациентов с СН, отношение шансов (ОШ) 10,3 (95% ДИ 5,4-19,8; $p < 0,05$) [17]. Спустя 4 года наблюдения у пациентов с СНсФВ при величине TAPSE/РСДЛА $< 0,35$ мм/мм рт.ст. уровень выживаемости составляет 62%, тогда как при уровне от 0,35 до 0,50 мм/мм рт.ст. — 88,4%, а при уровне $> 0,65$ мм/мм рт.ст. — 100% [18].

Параметры магнитно-резонансной томографии сердца как предикторы прогноза

Проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца позволяет детально оценить структурные изменения сердца, верифицируя имеющуюся патологию левых камер сердца, как причину ЛГ, так и выраженность структурных и функциональных изменений ПЖ. МРТ сердца может быть также полезно

Маркеры прогноза пациентов с ЛГ на фоне заболеваний левых отделов сердца

Функция ПЖ

Систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (TAPSE) (норма ≥ 17 мм) (ЭхоКГ)

Снижение TAPSE на 5 мм — $\uparrow$ риска госпитализаций по поводу СН на 38% (95% ДИ 1,21-1,58; $p<0,0001$) и риска летального исхода на 26% (95% ДИ 1,16-1,38; $p<0,0001$) у пациентов с СНсФВ [15].

Фракционное изменение площади ПЖ (FAC ПЖ) (норма $\geq 35\%$) (ЭхоКГ)

FAC ПЖ $<35\%$ у пациентов с СНсФВ — $\uparrow$ риска летального исхода от всех причин в 2,2 раза (95% ДИ 1,4-3,5; $p=0,001$) [15].

Сердечно-сосудистое сопряжение ПЖ-легочной артерии: TAPSE/PCDLA (норма $\geq 0,35$ мм/мм рт.ст.) (ЭхоКГ)

TAPSE/PCDLA $<0,35$ мм/мм рт.ст. — $\uparrow$ риска летального исхода у пациентов с СН в 10,3 раза (95% ДИ 5,4-19,8; $p<0,05$) [17].

Гемодинамические показатели (КПОС)

У пациентов с СНсФВ
уровень транспульмонального градиента давления ≥ 12 мм рт.ст. — $\uparrow$ риска летального исхода/повторной госпитализации по поводу декомпенсации СН в 1,41 раза (95% ДИ 1,27-1,56; $p<0,001$);
уровень ЛСС ≥ 3 Ед Вуда $\uparrow$ в 1,54 раза (95% ДИ 1,39-1,72; $p<0,001$);
уровень ДГД ≥ 7 мм рт.ст. $\uparrow$ в 1,44 раза (95% ДИ 1,25-1,66; $p<0,001$) [7].

Показатели функционального статуса согласно КПНТ

Для пациентов с СН $VO_2\text{ peak} > 20$ мл/кг/мин, $VE/VCO_2\text{ slope} < 30$, $PETCO_2$ в покое ≥ 33 мм рт.ст. и его повышение на 3-8 мм рт.ст. в течение КПНТ — свобода от нежелательных событий $\geq 90\%$ в течение 4-х лет.
 $VO_2\text{ peak} < 10$ мл/кг/мин, $VE/VCO_2\text{ slope} \geq 45$, $PETCO_2$ в покое < 33 мм рт.ст. и его повышение < 3 мм во время КПНТ — риск развития нежелательных событий превышает 50% в течение 4 лет наблюдения.

Показатель комплексной оценки функции дыхания

Диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DLCO) $< 45\%$ — независимый предиктор смертности для пациентов с СНсФВ, ОШ 6,6 (95% ДИ 2,6-16,9; $p<0,001$) [28].

Биомаркеры крови

Уровень sST2 > 35 нг/мл у пациентов с СН связан с высоким риском госпитализаций или смерти в течение одного года, ОШ 1,005 (95% ДИ 1,001-1,009; $p=0,04$) [23].
БСЖК — уровень для пациентов с ЛГ, ассоциированной с патологией левых отделов сердца (медиана 4900 нг/мл), превышает уровень БСЖК для пациентов с ЛАГ (медиана 2980 нг/мл) [24].
Уровень GDF-15 может идентифицировать пациентов с ЛГ на фоне патологии левых отделов сердца (медиана 2270,97 пг/мл), уровень для ЛАГ (1365 пг/мл), для группы контроля (514 пг/мл) [24].
Уровень suPAR может идентифицировать пациентов с ЛГ на фоне патологии левых отделов сердца (6621 пг/мл), уровень для ЛАГ (4496 пг/мл), для группы контроля (2227 пг/мл) [24].
При уровне галектина-3 $< 20,4$ нг/мл риск летального исхода в течение 4-х лет составил 16%, при уровне галектина-3 от 20,4 до 30,2 — 34,6% и при уровне $> 30,2$ нг/мл — 48% у пациентов объединенной группы ЛГ на фоне СНсФВ и ЛАГ [26].
Уровень sLR11 у пациентов с СНсФВ и наличием ЛГ (уровень sLR 1114,4 $\pm$ 4,3 нг/мл), у пациентов с СН без ЛГ (9,9 $\pm$ 3,9 нг/мл). Данный маркер может рассматриваться для дифференцирования пациентов с ЛГ группы 2 и без нее (чувствительность 78%, специфичность 90%; AUC=0,85, 95% ДИ 0,72-0,98) [27].

Рис. 2. Маркеры прогноза пациентов с ЛГ на фоне заболеваний левых отделов сердца.

Сокращения: БСЖК — белок, связывающий жирные кислоты, ДГД — диастолический градиент давления, Ед Вуда — единицы Вуда, КПНТ — кардиопульмональное нагрузочное тестирование, КПОС — катетеризация правых отделов сердца, ЛАГ — легочная гипертензия, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, ОШ — отношение шансов, ПЖ — правый желудочек, PCDLA — расчетное давление в легочной артерии, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса левого желудочка, ЭхоКГ — эхокардиография, DLCO — диффузионная способность легких по монооксиду углерода, FAC ПЖ — фракционное изменение площади правого желудочка, GDF-15 — фактор дифференцировки роста-15, sLR11 — растворимый рецептор липопротеина низкой плотности с 11 лиганд-связывающими повторами, sST2 — стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, suPAR — растворимый рецептор активатора плазминогена урокиназы, PETCO₂ — парциальное давление углекислого газа в конце выдоха, TAPSE — систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана, VE/VCO₂ slope — вентилиционный эквивалент по углекислому газу, VO₂ peak — пиковое потребление кислорода.

в верификации фенотипа смешанной пост-/прекапиллярной ЛГ. Так, по данным МРТ сердца значение конечно-систолического угла межжелудочковой перегородки (угол, формирующийся между желудочками и средней частью перегородки) коррелирует с уровнем ДГД ($r=0,74$; $p<0,001$) и ЛСС ($r=0,63$; $p<0,001$). Угол межжелудочковой перегородки по данным МРТ сердца, равный 160° , является диагностическим порогом для идентификации пациентов со смешанной пост-/прекапиллярной ЛГ (с уровнем ДГД 7 мм рт.ст. и выше) с чувствительностью 67% и специфичностью 93%. Согласно данным однофакторного анализа с использованием регрессии пропорциональных рисков по Коксу значение систолического угла межжелудочковой перегородки 160° и выше может предсказать смертность от всех причин в течение 2 лет ОШ 1,615 (95% ДИ 1,253-2,082; $p<0,001$) [19].

Гемодинамические предикторы по данным КПОС

ДЗЛА является основным гемодинамическим показателем у пациентов с ЛГ на фоне патологии левых отделов сердца, отражающим задействие венозного легочного сосудистого русла и наличием изолированно посткапиллярного компонента ЛГ (ДЗЛА ≥ 15 мм рт.ст.; ЛСС ≤ 3 Ед Вуда) или присоединением комбинированного ремоделирования как венозного, так и артериального легочного сосудистого русла с формированием смешанной пост-/прекапиллярной ЛГ (ДЗЛА ≥ 15 мм рт.ст.; ЛСС >3 Ед Вуда).

Ретроспективный анализ данных 2587 пациентов с ЛГ и СНсФВ при Ме наблюдения пациентов 1383 дня показал, что величина транспульмонального градиента давления ≥ 12 мм рт.ст., ЛСС ≥ 3 Ед Вуда и ДГД ≥ 7 мм рт.ст. были предикторами смертности и повторных госпитализаций по поводу декомпенсации СН. Так, риск летального исхода/повторной госпитализации по поводу декомпенсации СН увеличивался в 1,41 раза при уровне транспульмонального градиента давления ≥ 12 мм рт.ст. (95% ДИ 1,27-1,56; $p<0,001$), в 1,54 раза при уровне ЛСС ≥ 3 Ед Вуда (95% ДИ 1,39-1,72; $p<0,001$) и в 1,44 раза при уровне ДГД ≥ 7 мм рт.ст. (95% ДИ 1,25-1,66; $p<0,001$), соответственно [7].

Значение давления в правом предсердии является компонентом, отражающим волюмический статус пациентов с СНсФВ, повышение которого напрямую связано с присоединением и правожелудочковой СН.

Измерение сердечного индекса ПЖ для пациентов с патологией левых отделов сердца ЛГ при инвазивном исследовании также является важным для понимания выраженности дисфункции ПЖ, напрямую являющейся зеркалом функционального статуса и прогноза пациентов с ЛГ.

Параметры функционального статуса как детерминанты прогноза

Патофизиологические механизмы непереносимости физической нагрузки при СН многофакторны

и включают как нарушения сердечного и легочного резервов, так и снижение перфузии и/или функции периферических и дыхательных скелетных мышц.

Продemonстрировано, что дистанция в тесте 6-минутной ходьбы (ДТ6МХ) <300 м является независимым прогностическим маркером смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СНнФВ II-III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), однако акцентируется внимание на важности учета именно динамики величины ДТ6МХ [20].

Общепризнанным золотым стандартом определения физического состояния пациентов с СН является метод кардиопульмонального нагрузочного тестирования (КПНТ), с помощью которого неинвазивно проводится оценка механизмов, ограничивающих физическую работоспособность. Для пациентов как с СНсФВ, так и с СНнФВ при проведении КПНТ значение пикового потребления кислорода (VO_{2peak}) >20 мл/кг/мин, вентиляционного эквивалента по углекислому газу (VE/VCO_2 slope) <30 , парциального давления углекислого газа в конце выдоха ($PETCO_2$) в покое ≥ 33 мм рт.ст. и его повышение на 3-8 мм рт.ст. в течение КПНТ ассоциируются с наилучшим прогнозом пациентов с СН на протяжении 4 лет со свободой от нежелательных событий $\geq 90\%$. При значении $VO_{2peak} = 16-20$ мл/кг/мин, VE/VCO_2 slope 30-35,9, $PETCO_2$ в покое ≥ 33 мм рт.ст. и его повышении на 3-8 мм рт.ст. по данным КПНТ, в течение 1-4 лет свобода от нежелательных событий пациентов с СН составляет $\geq 75\%$. Величина $VO_{2peak} = 10-15,9$ мл/кг/мин, VE/VCO_2 slope 36-44,9, $PETCO_2$ в покое ≥ 33 мм рт.ст. и его повышение на 3-8 мм рт.ст. во время КПНТ у пациентов с СН ассоциируется со свободой от нежелательных событий $\geq 50\%$ в период 1-4 года наблюдения. Более неблагоприятный прогноз имеют пациенты с СН и величиной $VO_{2peak} <10$ мл/кг/мин, VE/VCO_2 slope ≥ 45 , $PETCO_2$ в покое <33 мм рт.ст. и его повышении менее, чем на 3 мм во время КПНТ, риск развития нежелательных событий у данных пациентов превышает 50% в течение 1-4 лет наблюдения [21].

Биомаркеры крови как детерминанты прогноза

Биомаркеры СН, ремоделирования сердца и миокардиального напряжения

Мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-терминальный фрагмент предшественника BNP (NT-proBNP) являются универсальными маркерами для диагностики и прогнозирования исходов ряда сердечно-сосудистых патологий. Известно, что повышение уровня NT-proBNP напрямую коррелирует с проявлениями правожелудочковой СН и риском летального исхода у пациентов с ЛГ.

Например, для пациентов с ЛАГ существуют три страты, разделяющие данных пациентов на наличие низкого/среднего/высокого риска летальности в те-

чение года с учетом комплексной оценки критериев, также включающих и уровень BNP/NT-proBNP. Уровни BNP <50 нг/л и/или NT-proBNP <300 нг/л соответствуют низкому риску летального исхода в течение года. BNP в пределах 50-300 нг/л и/или NT-proBNP в пределах 300-1400 нг/л, согласно национальным рекомендациям, соответствуют промежуточному риску летального исхода [1]. В обновленных рекомендациях ЕОК и ЕРО изменен диапазон данных маркеров для промежуточного риска: BNP в пределах 50-800 нг/л и/или NT-proBNP в пределах 300-1100 нг/л [3]. Уровни BNP >300 нг/л и/или NT-proBNP >1400 нг/л, согласно национальным рекомендациям [1], и BNP >800 нг/л и/или NT-proBNP >1100 нг/л, согласно европейским рекомендациям по диагностике и лечению ЛГ, соответствуют высокому риску.

При этом уровень данных маркеров разграничивает наличие хронической (BNP $\geq$ 35 пг/мл и NT-proBNP $\geq$ 125 пг/мл) (с поправкой при наличии фибрилляции предсердий) или острой СН (BNP $\geq$ 100 пг/мл и NT-proBNP $\geq$ 300 пг/мл) [22]. Однако установленного диапазона уровня BNP и NT-proBNP в рамках стратификации риска прогрессирования заболевания и летальности именно для пациентов с ЛГ группы 2 пока не существует. Интерпретация уровня NT-proBNP при любом сердечно-сосудистом заболевании должна проводиться в совокупности с клиническим статусом, учетом коморбидной патологии.

Помимо семейства натрийуретических пептидов еще одним многообещающим биомаркером у пациентов с ЛГ является стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (sST2). sST2 представляет собой биомаркер, который экспрессируется в сердечных фибробластах и кардиомиоцитах, подвергнутых механической деформации, и играет роль в ремоделировании и фиброзе при СН. Повышение sST2 и NT-proBNP у пациентов с ЛГ вызвано дисфункцией и повышением давления наполнения ПЖ, более выраженным миокардиальным напряжением с последующей дилатацией ПЖ, что определяет тяжесть и прогноз пациентов с ЛГ. Уровень sST2 >35 нг/мл у пациентов с СН связан с более высоким риском нежелательных явлений, определяемых как госпитализация или смерть в течение одного года, по сравнению с субъектами с уровнем sST2 ниже этого значения [23].

Еще одним перспективным маркером для верификации типа ЛГ и ее тяжести является белок, связывающий жирные кислоты сердечного типа, который экспрессируется в цитозоле кардиомиоцитов, являясь маркером повреждения кардиомиоцитов. У пациентов с ЛГ белок, связывающий жирные кислоты, был изучен в работе Mirna M, et al. Более высокий уровень которого (как индикатора ранней ишемии миокарда среди всех форм ЛГ) был выявлен

именно у пациентов с ЛГ, ассоциированной с патологией левых отделов сердца (группа 2) и в группе ЛГ (Me 4900 нг/мл), ассоциированной с патологией легких (группа 3), в то время как у пациентов с ЛАГ его уровень был в 1,6 раз ниже (Me 2980 нг/мл) [24].

Маркеры воспаления

Появляется все больше доказательств того, что воспалительные процессы занимают важную роль в ремоделировании легочного сосудистого русла у пациентов с ЛГ. Однако воспалительный компонент может также отражать ответ, вызванный определенной степенью ишемии и повышенного симпатического возбуждения вследствие ограниченного сердечного выброса у пациентов с ЛГ.

Ниже представлены относительно новые и нешироко известные маркеры для пациентов с ЛГ группы 2.

Фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15) является членом суперсемейства трансформирующих факторов роста бета. GDF-15 экспонируется в различных типах клеток в ответ на повреждение ткани, ишемию или стресс. GDF-15 представляет собой маркер воспаления, но также участвует в регуляции клеточного восстановления и клеточного роста [25]. Выявление более высокого уровня GDF-15 для пациентов с ЛГ на фоне патологии левых отделов сердца (группа 2 ЛГ) (Me 2270,97 пг/мл для группы 2 ЛГ vs 1365 пг/мл для пациентов с ЛАГ vs 514 пг/мл для группы контроля) может быть обусловлено выраженным ремоделированием миокарда и гибелью кардиомиоцитов, т.к. в исследование были включены и пациенты с СНнФВ на фоне ишемической кардиомиопатии как причины ЛГ группы 2 [24].

В исследовании Mirna M, et al. для пациентов с ЛГ группы 2 также было характерно более выраженное повышение уровня растворимого рецептора активатора плазминогена урокиназы (suPAR) (6621 пг/мл для группы 2 ЛГ vs 4496 пг/мл для пациентов с ЛАГ vs 2227 пг/мл для группы контроля). Он представляет собой маркер воспаления и повреждения органов, вовлекаемый также и в процесс ремоделирования миокарда [24].

Еще одним перспективным к изучению маркером для пациентов с ЛГ является галектин-3, который представляет собой бета-галактозид-связывающий лектин, экспрессируемый в воспалительных клетках (макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы и тучные клетки) и эндотелиальных клетках в ответ на повреждение тканей. Галектин-3 считается медиатором воспалительных процессов и фиброза, и его активность приводит к усилению неблагоприятного ремоделирования сердца. В исследовании Mazurek JA, et al. продемонстрирована взаимосвязь уровня данного маркера со смертностью пациентов с ЛГ различного генеза. В данную работу были включены пациенты (n=37) с ЛАГ и с ЛГ группы 2 на фоне СНсФВ.

Ме уровня галектина-3 для пациентов с ЛАГ составила 22,33 нг/мл и 28,94 нг/мл для пациентов с ЛГ группы 2 ($p=0,07$). Результаты данного исследования продемонстрировали взаимосвязь уровня галектина-3 со смертностью в течение 4-х лет пациентов объединенной группы ЛАГ и ЛГ группы 2, которая составила 16% при уровне галектина-3 $<20,4$ нг/мл, 34,6% от 20,4 до 30,2 и 48% при уровне $>30,2$ нг/мл [26]. Однако изолированно для пациентов с ЛГ на фоне патологии левых отделов сердца данный маркер не изучался.

Свою роль в тяжести пациентов с ЛГ группы 2 продемонстрировал растворимый рецептор липопротеина низкой плотности с 11 лиганд-связывающими повторами (sLR11) — маркер пролиферации гладкомышечных клеток и эндотелиальной дисфункции. В одноцентровое пилотное исследование было включено 34 пациента с СНсФВ и наличием митральной регургитации. Из них у 10 пациентов с ЛГ уровень sLR11 был значимо выше ($14,4 \pm 4,3$ нг/мл), чем у пациентов без ЛГ ($9,9 \pm 3,9$ нг/мл), $p=0,002$. Нежелательные явления спустя 5 лет у пациентов с повышенным уровнем данного маркера были представлены 5-ю госпитализациями (25%) и 2-мя летальными исходами (10%), тогда как нежелательных событий не наблюдалось у пациентов с нормальным уровнем sLR11. Авторами предложено, что данный маркер может рассматриваться для дифференцирования пациентов с ЛГ и без нее (чувствительность 78%, специфичность 90%; AUC=0,85, 95% ДИ 0,72-0,98), для определения тяжести митральной регургитации и ЛГ [27]. Основными ограничениями использования данного маркера могут быть наличие сопутствующей ишемической болезни сердца/нестабильной стенокардии, т.к. sLR11 также используется для прогнозирования течения ишемической болезни сердца.

Показатель комплексной оценки функции дыхания

Маркером прогноза для пациентов с ЛГ на фоне патологии левых отделов сердца является и показатель диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO), демонстрирующий способность легких транспортировать газ через альвеолярно-капиллярный барьер. Изменения в легочных капиллярах и посткапиллярных венах могут вызывать функциональные изменения легких, в частности нарушение DLCO. Наличие сопутствующей хронической обструктивной болезни легких, сочетание эмфиземы и фиброза легких может также являться дополнительными причинами снижения DLCO у пациентов и с патологией левых камер сердца, однако нарушения механики дыхания и легочных объемов могут и отсутствовать, как и зависимость нарушений диффузионной способности легких от тяжести ЛГ [28].

В исследовании Hooper MM, et al. было включено 52 пациента с СНсФВ со снижением DLCO $<45\%$ от

прогнозируемого значения и 56 пациентов с СНсФВ с уровнем DLCO $\geq 45\%$ от прогнозируемого значения. Наличие выраженного снижения DLCO $<45\%$ наиболее часто характеризовало пациентов мужского пола ОШ 2,71 (95% ДИ 1,05-6,88; $p=0,039$) с курением в анамнезе ОШ 5,01 (95% ДИ 1,91-13,1; $p<0,001$). Значение DLCO $<45\%$ является независимым предиктором смертности для пациентов с СНсФВ, ОШ 6,6 (95% ДИ 2,6-16,9; $p<0,001$). Уровень 3-х летней выживаемости пациентов с СНсФВ и DLCO $<45\%$ в 3 раза уступает выживаемости пациентов с DLCO $\geq 45\%$ (36,5% vs 87,8%, соответственно; $p<0,001$) [28]. Поэтому выполнение исследования функции внешнего дыхания, диффузионной способности легких при ЛГ группы 2 помогает диагностировать патологию легких и оценить степень ее тяжести, что необходимо для понимания ее вклада в тяжесть и характер имеющейся ЛГ.

Перспективы лечения

В соответствии с действующими европейскими рекомендациями по диагностике и лечению ЛГ 2022г, а также рекомендациями Минздрава России 2020г, лечение пациентов с ЛГ, ассоциированной с патологией левых отделов сердца, направлено на устранение структурно-функциональных нарушений левых камер сердца как основной причины развития ЛГ группы 2 (клапанная патология, диастолическая/систолическая дисфункция ЛЖ, обструкция выходного отдела ЛЖ и т.д.), а также прием медикаментозной терапии, одобренной для пациентов с СНсФВ и СНсФВ [1, 3, 22, 29].

За последнее десятилетие продолжают поиски новых путей лечения пациентов с СН и ЛГ с испытанием как новых медикаментозных препаратов, так и интервенционных вмешательств (табл. 1).

Интервенционное лечение

В исследовании CHAMPION (The Long-Term Safety and Clinical Efficacy of a Wireless Pulmonary Artery Pressure Monitoring System — CardioMEMS Heart Sensor) при имплантации во время КПОС системы с микроэлектромеханическим датчиком для динамического контроля давления в легочной артерии у пациентов с СН и ФВ ЛЖ $\geq 40\%$ ($n=550$) в течение периода наблюдения 17,6 мес. была достигнута стабильность клинического статуса со снижением частоты госпитализаций на 50% по поводу СН. Именно ежедневная оценка гемодинамики малого круга кровообращения с динамическим контролем давления в легочной артерии и подбор необходимых доз диуретической терапии, применение в ряде случаев вазодилаторов позволило стабилизировать гемодинамический статус пациентов [30].

В многоцентровом нерандомизированном исследовании REDUCE-LAP-HF имплантация устройства, создающего межпредсердный шунт, у пациен-

тов с СН и ФВ ЛЖ >40% (n=64), имеющих срДЛА 25 мм рт.ст., явилась безопасной и повлияла на уменьшение индексированного конечно-диастолического объема ЛЖ, ДЗЛА, улучшение систолической функции ПЖ, как следствие функционального статуса и качества жизни пациентов [31].

Денервация легочных артерий при ЛГ до сих пор остается не до конца изученным направлением, применяющимся в единичных Федеральных центрах страны в основном в рамках научных направлений для пациентов с хронической тромбоэмболической ЛГ в дополнении к хирургическому лечению [32], а также у кардиохирургических пациентов с приобретенными пороками сердца и ЛГ [33]. Российскими авторами был проведен анализ 8 исследований, посвященных денервации легочной артерии при ЛГ различного генеза, в т.ч. ЛГ группы 2 в мировой практике. Продemonстрировано, что метод денервации ЛА способствовал снижению срДЛА, динамика которого составила -8,59 (95% ДИ -10,96 — -6,23) мм рт.ст., и увеличению дистанции ДТ6МХ, прирост которой составил 60,0 (95% ДИ 35,74-84,27) метров у обобщенной группы пациентов с ЛГ [34].

Эффект денервации ЛА был изучен на отдельной группе пациентов с СН II-IV ФК (NYHA) и смешанной пост-/прекапиллярной ЛГ (n=98) в исследовании PADN-5. В данном исследовании проводилось сравнение эффективности двух подходов: в первой группе проводилась денервация ЛА, во второй — терапия силденафилом 60 мг в сут. и имитация проведения денервации ЛА у пациентов со смешанной пост-/прекапиллярной ЛГ на фоне стандартной медикаментозной терапии СН. Спустя 6 мес. в группе денервации ЛА наблюдалась значимая и более выраженная динамика ДТ6МХ, как и выраженное снижение ЛСС, в данной группе клиническое ухудшение на протяжении 6 мес. наблюдалось в 2,4 раза реже по сравнению с пациентами в группе силденафила и имитации денервации [35].

Необходимо проведение крупных многоцентровых исследований, посвященных изучению как краткосрочного, так и пролонгированного эффекта денервации ЛА у пациентов различной этиологии и тяжести ЛГ.

Медикаментозное лечение

Возможность применения специфической терапии, доказавшей свое лечение у пациентов с ЛАГ, таких как антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы-5, стимуляторы растворимой гуанилатциклазы или простациклины, является спорным и не до конца решенным вопросом. Однако результаты уже проведенных исследований говорят о риске со стороны безопасности, как и об отсутствии ожидаемой эффективности от ЛАГ-специфической терапии для пациентов с ЛГ при патологии левых отделов сердца. До сих пор нет многоцентрового ис-

следования, которое доказывало бы безопасность и пользу лечения ЛАГ-специфическими препаратами пациентов данной группы.

Еще в 1997г первой попыткой применения легочных вазодилататоров для пациентов с ЛГ на фоне патологии левых отделов сердца явилось рандомизированное исследование FIRST (The Flolan International Randomized Survival Trial). В рамках данного исследования оценивался эффект инфузионной терапии эпопростенолом у пациентов с застойной СНнФВ III-IV ФК (NYHA). Продemonстрировано влияние эпопростенола на улучшение сердечного индекса и снижение ДЗЛА, однако исследование было досрочно прекращено ввиду увеличения летальных исходов при использовании эпопростенола у пациентов с ЛГ группы 2 [36].

Эффект терапии силденафилом у пациентов как с СНсФВ, так и СНнФВ весьма спорный ввиду полученных разносторонних результатов в проведенных исследованиях [37-44] (табл. 1).

В работе Lewis GD, et al. у пациентов с ЛГ и СНнФВ с ФВ ЛЖ <40% спустя 12 нед. приема силденафила в дозе от 25 до 75 мг 3 раза/сут. было продemonстрировано значимое улучшение функционального статуса и снижение ЛСС у 17 пациентов с СН [37].

Пролонгированный эффект силденафила в дозе 50 мг 3 раза изучался в работе Guazzi M, et al. у 16 пациентов с ЛГ и СН с ФВ ЛЖ <45%. Было продemonстрировано значимое улучшение пикового потребления кислорода по данным КПНТ с 9,6 до 13,2 мл/мин/кг и уменьшение величины вентиляционного эквивалента по углекислому газу с 41,1 до 31,5 в дополнении к улучшению гемодинамических характеристик, представленных в динамике срДЛА с 34,8 до 24 мм рт.ст. и уровня ЛСС с 360 до 255 дин/с/см⁻⁵ спустя год лечения силденафилом по сравнению с группой плацебо (p<0,01) [38].

Впервые проведенное многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование SilHF продemonстрировало отсутствие эффекта силденафила в дозе до 40 мг 3 раза/сут. на клинический и функциональный статус, качество жизни пациентов с СНнФВ (n=45) по сравнению с плацебо (n=24) спустя 24 нед. лечения [39].

В свою очередь, у 22 пациентов с СНсФВ и смешанной пост-/прекапиллярной ЛГ терапия дженерическим силденафилом в дозе 50 мг 3 раза/сут. в течение 6 мес. продemonстрировала значимый эффект на функциональный статус, улучшение систолической функции ПЖ, снижение ДЗЛА и давления в правом предсердии [40].

В работе Hoendermis ES, et al. было отмечено отсутствие эффекта терапии силденафилом на динамику функционального статуса и гемодинамических параметров малого круга у пациентов с СНсФВ.

Таблица 1

Результаты исследований, посвященных изучению эффекта и безопасности интервенционных и медикаментозных методов лечения (ЛАГ-специфические препараты), для пациентов с ЛГ, ассоциированной с патологией левых отделов сердца

Исследование	Популяция исследования	Исследуемое устройство/препарат	Конечные точки	Результат
Интервенционные методы лечения				
CHAMPION [30]	550 пациентов с СН: из них 119 с ФВ ЛЖ ≥40% (среднее значение 50,6%) (из них 66 пациентов с ФВ ЛЖ ≥50%); 430 пациентов с ФВ ЛЖ <40% (среднее значение 23,3%). У пациентов с ФВ ЛЖ ≥40% в группе лечения (n=62) Ме срДЛА 26 мм рт.ст., ДЗЛА 14 мм рт.ст.; в группе контроля срДЛА 24 мм рт.ст. ДЗЛА 13,5 мм рт.ст. (n=57) по данным КПОС. Для пациентов с ФВ ЛЖ <40% Ме срДЛА составила 29 мм рт.ст., ДЗЛА 19 мм рт.ст. по данным КПОС.	Имплантация во время КПОС системы с микроэлектромеханическим датчиком контроля ДЛА выполнена всем 550 пациентам: в "группу лечения" с ежедневным контролем кривых давления включены пациенты: n=62 с СН с ФВ ЛЖ ≥40% (из них n=35 с ФВ ЛЖ ≥50%) и 208 пациентов с ФВ ЛЖ <40%. В "группу контроля" с отсутствием контроля кривых давления включены пациенты: n=57 ФВ ЛЖ ≥40% (из них n=31 с ФВ ЛЖ ≥50%) и 222 пациента с ФВ ЛЖ <40%.	Первичная конечная точка — госпитализация по поводу СН.	Через 6 мес. пациенты с СН с ФВ ЛЖ ≥40% из "группы лечения" (n=62) на 46% реже госпитализировались по поводу СН по сравнению с пациентами группы контроля (n=57), ОШ 0,54 (95% ДИ 0,38-0,70; p<0,0001) (11 госпитализаций в группе лечения/19 госпитализаций в группе контроля). Через 6 мес. пациенты с ФВ ЛЖ <40% в "группе лечения" (n=208) на 24% реже госпитализировались по поводу СН (n=222), ОШ 0,76 (95% ДИ 0,61-0,91; p=0,008) (73 госпитализации в группе лечения/101 госпитализация в группе контроля). Через 17,6 мес. у пациентов с СН с ФВ ЛЖ ≥40% частота госпитализаций в группе лечения была на 50% реже по сравнению с группой контроля, ОШ 0,50 (95% ДИ 0,35-0,70; p<0,0001) Через 17,6 мес. у пациентов с СН с ФВ ЛЖ <40% частота госпитализаций в группе лечения была на 26% реже по сравнению с группой контроля, ОШ 0,74 (95% ДИ 0,63-0,89; p=0,001) (153 госпитализации в группе лечения/220 в группе контроля).
REDUCE-LAP-HF [31]	Пациенты (n=64) с СН с ФВ ЛЖ >40% II-IV ФК (NYHA) со средним возрастом 69 лет со средним ДЗЛА 17 мм рт.ст. и срДЛА 25 мм рт.ст. по данным КПОС и отсутствием явлений тяжелой правожелудочковой СН (центральное венозное давление <14 мм рт.ст. и TAPSE >1,4 см).	Через венозный доступ имплантация устройства, создающего межпредсердный шунт (n=64).	Первичные конечные точки: перипроцедурная безопасность вмешательства и безопасность в виде оценки цереброваскулярных и сердечно-сосудистых событий через 6 и 12 мес. после имплантации. Вторичные конечные точки: госпитализации по поводу СН в течение 1 года, а также изменения ЭхоКГ и гемодинамических параметров, функционального статуса, качества жизни.	В течение 6 мес. наблюдения ни у одного пациента не было периперационных или серьезных неблагоприятных сердечных или цереброваскулярных событий, включая смерть, инсульт, инфаркт миокарда, легочную или системную эмболию, или необходимость в кардиохирургическом вмешательстве по поводу осложнений, связанных с устройством. 17 госпитализаций по причине СН в течение года. 1-летняя выживаемость =95% (в течение одного года 3 смерти: пневмония и почечная недостаточность, инсульт; причина неизвестна). Динамика функционального статуса: ДТ6МХ спустя год увеличилась с 331±90 м до 363±93 м; (p=0,001). Значимое улучшение качества жизни. Улучшение TAPSE с 2,0±0,4 см до 2,2±0,4 см спустя год (p<0,05). Увеличение СВ ПЖ с 5,2 до 6,7 л/мин спустя год (p<0,05) и снижение градиента ДЗЛА/срДПП с 10 до 7 мм рт.ст.
PADN-5 [35]	Пациенты со смешанной пост-/прекапиллярной ЛГ (n=98) без приема ЛАГ-специфической терапии, 61,2% пациенты с СНсФВ и 38,8% пациенты с СНсФВ со срДЛА ≥25 мм рт.ст., ДЗЛА >15 мм рт.ст. и ЛСС >3,0 Ед Вуда.	Группа денервации ЛА (n=48) и группа приема силденафила + имитация денервации ЛА (n=50).	Первичной конечной точкой было увеличение ДТ6МХ при 6-мес. наблюдении. Вторичной конечной точкой было изменение ЛСС. Основной конечной точкой безопасности было возникновение тромбозов/эмболии легочной артерии.	Через 6 мес. среднее увеличение ДТ6МХ составило 83 м в группе денервации и 15 м в группе силденафила 66 м (95% ДИ: 38,2-98,8 м; p<0,001). На фоне денервации уровень ЛСС был значимо ниже 4,2±1,5 Ед Вуда, чем в группе силденафила (6,1±2,9 Ед Вуда; p=0,001). В группе денервации реже наблюдалось клиническое ухудшение (16,7%) по сравнению с группой силденафила (40%), p=0,014. В конце исследования было зарегистрировано 7 смертей от всех причин и 2 случая тромбозов/эмболии легочной артерии.

Таблица 1. Продолжение

Исследование	Популяция исследования	Исследуемое устройство/препарат	Конечные точки	Результат
Медикаментозные методы лечения				
FIRST [36]	Пациенты с СНФВ (n=471) с Ме возраста 65 лет с ФВ ЛЖ <25% и III-IV ФК (NYHA), уровень ДЗЛА ≥15 мм рт.ст., сердечный индекс ≤2,2 л/мин, Ме системного сосудистого сопротивления 20,76 Ед Вуда, Ме срдЛА в группе эпипростенола 38 мм рт.ст./в группе плацебо 40 мм рт.ст. по данным КПОС.	Эпипростенол (n=237) или стандартная медикаментозная терапия СН (n=234).	Первичные: смерть; серьезное событие как потребность в искусственной вентиляции легких, инотропных препаратах или механической поддержке кровообращения. Вторичные: ДТ6МХ, качество жизни, динамика клинического статуса спустя 3 мес.	Выявлено значимое увеличение сердечного индекса, снижение ДЗЛА и ЛСС в группе терапии эпипростенолом в дозе Ме 4,0 нг/кг/мин. Досрочное прекращение исследования из-за повышенной смертности от острой СН в группе лечения эпипростенолом.
Lewis GD, et al. [37]	СНФВ (n=34) с Ме возраста 54 года для группы силденафила и 62 года для группы плацебо. ФВ ЛЖ <40% и ФК II-IV (NYHA), уровень срдЛА >25 мм рт.ст. со средней величиной ЛСС >4 Ед Вуда по данным КПОС.	Силденафил 25-75 мг 3 раза/сут. (n=17) или плацебо (n=17) в течение 12 нед.	Первичная: VO ₂ reak Вторичная: ДТ6МХ, ЛСС.	В группе лечения силденафилом увеличился уровень VO ₂ reak, ДТ6МХ, снизилось ЛСС.
Guazzi M, et al. [38]	СНФВ (n=32) со средним возрастом для группы силденафила 66 лет/для группы плацебо 68 лет, с ФВ ЛЖ <45%, срдЛА 25-35 мм рт.ст. по данным КПОС, Ме ЛСС 4,5 Ед Вуда.	Силденафил 50 мг 3 раза/сут. (n=16) или плацебо (n=16) в течение 1-го года.	Параметры кардиопульмонального теста через 6 и 12 мес. Гемодинамика малого круга кровообращения через 6 и 12 мес.	В группе лечения значимое увеличение VO ₂ reak и уменьшением величины вентиляционного эквивалента по углекислому газу. Значимое снижение ДЛА и ЛСС, повышение СВ в группе лечения.
SIHF [39]	СНФВ (n=69) с Ме возраста 68 лет, Ме ФВ ЛЖ 29%, РСДЛА ≥40 мм рт.ст. по данным ЭхоКГ (Ме 45 мм рт.ст.). Без оценки параметров катеризации правых отделов сердца.	Силденафил до 40 мг 3 раза/сут. (n=45) или плацебо (n=24) в течение 24 нед.	Первичные конечные точки: улучшение клинического статуса пациента и динамика ДТ6МХ через 24 нед.	На фоне силденафила не выявлено значимой динамики клинической картины, качества жизни и ДТ6МХ.
Guazzi M, et al. [40]	СНФВ со смешанной пост-/прекапиллярной ЛГ (n=44) со средним возрастом 72,5 года и ФВ ЛЖ >50% ФК II-IV (NYHA) с срдЛА >40 мм рт.ст., среднее ДЗЛА 22 мм рт.ст., среднее ЛСС 3,88 Ед Вуда для группы силденафила и 3,27 Ед Вуда для группы плацебо по данным трансторакальной ЭхоКГ.	Силденафил 50 мг 3 раза/сут. (n=22) или плацебо (n=22) в течение 52 нед.	Первичные: гемодинамика малого круга кровообращения, функция ПЖ (TAPSE). Вторичная: качество жизни.	Значимое снижение срдПП, срдЛА, ДЗЛА и ЛСС; улучшение функции ПЖ, СВ и качества жизни.
Noendernis ES, et al. [41]	СНФВ с изолированной посткапиллярной ЛГ (n=52), возраст 74±10 лет. ФВ ЛЖ ≥45%, срдЛА >25 мм рт.ст., ДЗЛА >15 мм рт.ст., Ме ЛСС 4 Ед Вуда (ЛСС >3 Ед Вуда у 45% включенных пациентов) по данным КПОС.	Силденафил 20 мг 3 раза/сут. (n=26) или плацебо (n=26) в течение 12 нед.	Динамика срдЛА, ДЗЛА, СВ, VO ₂ reak.	Значимой динамики не выявлено.

Таблица 1. Продолжение

Исследование	Популяция исследования	Исследуемое устройство/препарат	Конечные точки	Результат
RELAX trial [42]	СНСФВ (n=216) с Ме возраста 69 лет, Ме ФВ ЛЖ 60% и уровнем РСДЛА 41 мм рт.ст. по данным ЭхоКГ (без оценки параметров катетеризации правых отделов сердца).	Силденафил (n=113) 20 мг 3 раза/сут. в течение 12 нед. с увеличением дозы до 60 мг 3 раза/сут. в течение 12 нед. или плацебо (n=103).	Первичная конечная точка: Изменение VO ₂ reak через 24 нед. лечения. Вторичные конечные точки: DT6MX и комплексная оценка клинического статуса (время до смерти/до сердечно-сосудистой или кардиоренальной госпитализации/изменения качества жизни участников без сердечно-сосудистой или кардиоренальной госпитализации спустя 24 нед).	Значимой динамики клинического статуса и качества жизни не выявлено. Ухудшение почечной функции в группе силденафила.
Kramer T, et al. [43]	Хроническая СНСФВ и смешанная пост-/прекапиллярная ЛГ (n=40). Средний возраст пациентов 73 года. Ме срдЛА 46,2 мм рт.ст., Ме ДЗЛА 21,2 мм рт.ст., Ме ЛГД 5,5±7,2 мм рт.ст., ЛСС Ме 6,2±3,0 Ед Вуда.	Силденафил 20 мг 3 раза/сут. >1 года	Динамика DT6MX, уровня NT-proBNP, функции ПЖ по данным двумерной ЭхоКГ, частота госпитализаций по поводу СН.	Повышение DT6MX, снижение уровня NT-proBNP, улучшение функции ПЖ в виде увеличения TAPSE; снижение частоты госпитализаций по поводу СН.
Belyavskiy E, et al. [44]	СНСФВ, превалируют пациенты со смешанной пост-/прекапиллярной ЛГ (n=50) с РСДЛА 40 мм рт.ст. по данным ЭхоКГ (без оценки параметров катетеризации правых отделов сердца).	Силденафил (n=30) 25 мг 3 раза/сут. в течение 3 мес. с дальнейшим увеличением дозы до 50 мг 3 раза/сут. в течение 3 мес. или плацебо (n=20).	Динамика функционального статуса и функции ПЖ.	Увеличение DT6MX, снижение СДЛА, давления наполнения ПЖ и ЛЖ, гипертрофии ЛЖ; улучшение функции ПЖ, диастолической функции ЛЖ, и ФК СН (NYHA).
LEPHT [45]	СНСФВ (n=201) Ме возраста 58,1 год. ФВ ЛЖ <40% с ФК II-IV (NYHA) и срдЛА ≥25 мм рт.ст. по данным КПОС. Среднее значение ЛСС для группы плацебо, групп приема риоцигуата по 0,5 мг, 1 мг и 2 мг 3 раза/сут. составило 3,81 Ед Вуда, 3,43 Ед Вуда, 2,78 и 3,64 Ед Вуда, соответственно.	Риоцигуат в 4-х параллельных группах в дозе 0,5, 1 или 2 мг 3 раза/сут. (n=132) или плацебо (n=69) в течение 16 нед.	Первичные конечные точки: динамика срдЛА. Вторичные конечные точки: параметры гемодинамики.	Первичная конечная точка не была достигнута: в группе приема риоцигуата 2,0 мг значимых различий в динамике уровня срдЛА по сравнению с группой плацебо не выявлено. Однако в группе лечения риоцигуатом 2 мг наблюдался значимый прирост сердечного индекса и снижение ЛСС по сравнению с плацебо.
BADDHY [48]	СНСФВ (n=20); средний возраст 68,1 для группы бозентана/67,4 года для группы плацебо. ФВ ЛЖ ≥50%, срдЛА >25 мм рт.ст., ДЗЛА >15 мм рт.ст. по данным КПОС; дисфункция ПЖ по данным ЭхоКГ. Значение ЛСС не указано.	Бозентан 125 мг в сут. в течение первого месяца с увеличением дозы после до 250 мг в сут. (n=9) или плацебо (n=11) в течение 12 нед.	Динамика DT6MX, СДЛА и давление в правом предсердии по данным ЭхоКГ.	Острая СН у 3 пациентов в группе бозентана, в группе плацебо у 1 пациента. В группе плацебо незначительная тенденция к увеличению DT6MX.

Таблица 1. Продолжение

Исследование	Популяция исследования	Исследуемое устройство/препарат	Конечные точки	Результат
ENABLE [49]	СНсФВ (n=1613) средний возраст для группы бозентана 67,5/средний возраст в группе плацебо 66,9 лет; ФВ ЛЖ <35%, ФК III-IV (NYHA) с Me DT6MX <375 м. Оценка катетеризации правых отделов сердца не проводилась. Два пациента исключены из анализа в связи с нежеланием дальнейшего участия в исследовании (итого 1611 пациентов).	Бозентан (n=804) 125 мг в сут. в течение первого месяца с увеличением дозы после до 250 мг в сут. или плацебо (n=807) в течение Me 1,5 года.	Первичная конечная точка: динамика клинического статуса через 9 мес.; смерть от любой причины или госпитализация по поводу СН.	Бозентан не влиял на клинический статус пациентов спустя 9 мес. В группе бозентана наблюдалась задержка жидкости в течение первых 2-4 нед. лечения. 321 пациент в группе плацебо и 312 пациентов в группе бозентана умерли или были госпитализированы по поводу СН.
MELODY-1 [50]	СНсФВ и СНнФВ (n=63) ФВ ЛЖ ≥35% с ФК II-IV (NYHA) со смешанной пост-/прекапиллярной ЛГ (срДЛА ≥25 мм рт.ст., ДЗЛА >15 мм рт.ст., ДГД ≥7 мм рт.ст., ЛОС >3 Ед Вуда по данным КПОС).	Мацитентан 10 мг (n=31) или плацебо (n=32) в течение 12 нед.	Первичные точки: безопасность и переносимость (задержка жидкости, ухудшение класса NYHA). Изменение гемодинамики, NT-proBNP, DT6MX.	У 7 пациентов группы мацитентана наблюдалась задержка жидкости/у 4 в группе плацебо. Существенных различий между группами ни в одной из конечных точек исследования выявлено не было.

Сокращения: ДГД — диастолический градиент давления, ДИ — доверительный интервал, ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии, ДЛА — давление в легочной артерии, DT6MX — дистанция в тесте 6-минутной ходьбы, Ед Вуда — единицы Вуда, КПОС — катетеризация правых отделов сердца, ЛА — легочная артерия, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ЛОС — легочное сосудистое сопротивление, ОШ — отношение шансов, ПЖ — правый желудочек, РСДЛА — расчетное систолическое давление в легочной артерии, СВ — сердечный выброс, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса левого желудочка, срДЛА — среднее давление в легочной артерии, срДП — среднее давление в правом предсердии, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ЭхоКГ — эхокардиография, Ме — медиана, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца, TAPSE — систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана, VO₂peak — пиковое потребление кислорода.

На фоне лечения силденафилом в течение 12 нед. в дозе 20 мг 3 раза/сут. (n=26) по сравнению с плацебо (n=26) у пациентов с СНсФВ (ФВ ЛЖ ≥45%) не выявлено значимой динамики уровня срДЛА, величины сердечного выброса, уровня ДЗЛА и VO₂peak [41]. В рандомизированном исследовании RELAX на большей когорте пациентов с СНсФВ с Ме ФВ ЛЖ 60% (при недоказанном инвазивным методом наличия ЛГ) также было показано отсутствие эффекта терапии силденафилом в дозе до 60 мг 3 раза (n=113) по сравнению с плацебо (n=103) на динамику клинико-функционального статуса и качества жизни пациентов спустя 12 нед. лечения [42]. Однако в данных исследованиях не были выделены отдельно пациенты со смешанной пост-/прекапиллярной ЛГ.

Позже проведенные исследования, преимущественно включающие пациентов со смешанной пост-/прекапиллярной ЛГ и СНсФВ, показали достоверное улучшение функционального статуса и функции ПЖ как на фоне краткосрочного приема (3 мес.), так и через год после терапии силденафилом в разных дозовых режимах [43, 44] (табл. 1).

В рандомизированном исследовании LEPNT изучался эффект терапии стимулятором растворимой гуанилатциклазы — риоцигуатом у 201 пациента с ЛГ и систолической дисфункцией ЛЖ. В течение 16 нед. терапия риоцигуатом в разных дозовых режимах не оказала эффект на динамику гемодинамических параметров малого круга кровообращения [45].

Представитель группы стимуляторов растворимой гуанилатциклазы — верицигуат также изучался у пациентов с СНнФВ, так и СНсФВ, однако критерий наличия ЛГ не являлся ключевым при включении пациентов с СН в исследования. Так, в исследовании SOCRATES-REDUCED [46] у включенных в исследование пациентов с СН с ФВ ЛЖ <45% (n=351) оценивалась безопасность и эффект терапии верицигуатом в разных дозовых режимах (от 1,25 до 10 мг в сут.) в течение 12 нед. На фоне терапии верицигуатом в максимальной дозе 10 мг у 4,4% пациентов наблюдались синкопальные состояния, у 15,4% имела место значимая гипотония. Значимой динамики уровня NT-proBNP на фоне 12 нед. терапии верицигуатом выявлено не было, однако авторы это связывают с наличием включенных пациентов с фибрилляцией предсердий, дополнительно вносящей свой вклад в отсутствие положительной динамики биомаркера миокардиального напряжения. При этом выявлено, что прием более высоких доз риоцигуата отражался на более выраженном снижении уровня NT-proBNP.

В 2021г в европейских рекомендациях по лечению СН для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по причине СН терапия верицигуатом может быть рассмотрена для лечения пациентов с II-IV ФК по NYHA с ухудшением течения СНнФВ

(II B) [22]. В исследовании SOCRATES-PRESERVED [47] 12-недельная терапия верицигуатом в дозе 10 мг у пациентов с СНсФВ имела хороший профиль переносимости, значимо не влияя на динамику артериального давления, однако не оказывала эффекта ни на динамику уровня NT-proBNP, ни на уменьшение объема ЛП. При этом у пациентов с СНсФВ терапия верицигуатом значимо улучшила качество жизни пациентов, что воодушевило исследователей к дальнейшему изучению более длительной терапии верицигуатом у данной когорты пациентов с СН [47].

Переходя к другому классу препаратов специфической терапии, доказавшей свой эффект на пациентах с ЛАГ, важно осветить результаты исследований, посвященные изучению безопасности и эффективности терапии препаратами группы антагонистов эндотелиновых рецепторов у пациентов с ЛГ на фоне патологии левых отделов сердца.

Эффект терапии бозентаном в дозе 250 мг в сут. на протяжении 12 нед. изучался в пилотном одноцентровом исследовании BADDHY у 9 пациентов с СНсФВ. Терапия бозентаном не повлияла на улучшение функционального статуса пациентов и динамику уровня РСДЛА по данным ЭхоКГ, вызывая явления острой СН у 3-х пациентов в группе лечения [48].

Длительный прием терапии бозентана в дозе 250 мг в сут. в исследовании ENABLE спустя 9 мес. лечения не оказал положительного влияния на исход пациентов с СНсФВ (ФВ ЛЖ <35%) III-IV ФК (NYHA), при этом вызывая выраженную декомпенсацию СН несмотря на интенсификацию диуретической терапии. Данное исследование было прекращено досрочно [49].

Проспективное многоцентровое исследование MELODY-1 (Macitentan in Subjects With Combined Pre- and Postcapillary Pulmonary Hypertension (CpcPH) Due to Left Ventricular Dysfunction) было единственным исследованием, имеющим критерии включения пациентов именно со смешанной пост-/прекапиллярной ЛГ при наличии заболевания левых отделов сердца [50]. За первый месяц наблюдения в данном исследовании терапия мацитентаном в дозе 10 мг привела к повышению риска задержки жидкости на 10,1% у пациентов со смешанной пост-/прекапиллярной ЛГ при сравнении с плацебо. Задержку жидкости, вероятнее всего, можно объяснить недостаточным медикаментозным нивелированием и компенсацией посткапиллярного компонента, и его превалированием над прекапиллярным компонентом ЛГ на момент инициации терапии мацитентаном. Спустя 3 мес. приема мацитентана отсутствовали достоверные изменения значения ЛСС, среднего давления в правом предсердии и ДЗЛА по сравнению с плацебо.

До сих пор научный мир находится в ожидании результатов многоцентровых исследований SERENADE

(Macitentan is an Effective and Safe Treatment for Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Pulmonary Vascular Disease) и SOPRANO (Macitentan in Patients With Pulmonary Hypertension After Left Ventricular Assist Device Implantation), посвященных изучению эффективности и переносимости терапии мацитентаном 10 мг у пациентов со смешанной пост-/прекапиллярной ЛГ на фоне ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ¹ и у пациентов со смешанной пост-/прекапиллярной ЛГ, после имплантации вспомогательного устройства для поддержки ЛЖ (Left Ventricular Assist Device)².

Учитывая отсутствие явных доказательств положительного эффекта ЛАГ-специфической терапии для пациентов с ЛГ группы 2 согласно данным проведенных пилотных работ и единичных многоцентровых исследований, при этом продемонстрированного высокого риска развития отека легких, в современных национальных клинических рекомендациях назначение патогенетической терапии ЛАГ пациентам с ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца противопоказано [1]. Однако рекомендации ЕОК и ЕРО по диагностике и лечению ЛГ рекомендуют предпринимать индивидуальный подход к выбору терапии пациентов с патологией левых камер сердца, имеющих смешанную пост-/прекапиллярную ЛГ с выраженным прекапиллярным компонентом в виде повышения ЛСС ≥ 5 Ед Вуда. В этом случае препаратом выбора для таких пациентов является ингибитор фосфодиэстеразы типа 5 — тадалафил или силденафил (зарегистрированной на территории Российской Федерации). Данным пациентам принятие решения о назначении силденафила должно осуществляться только на фоне подобранной максимальной многокомпонентной медикаментозной терапии СН в стенах экспертного центра по проблеме ЛГ, где будет осуществлено комплексное обследование с КПОС [3].

Таким образом, возможность применения в клинической практике легочных вазодилататоров из группы ЛАГ-специфической терапии для пациентов с патологией левых отделов остается спорным. Однако в ряде случаев проводятся попытки назначения off-label ЛАГ-специфической терапии данной когорте пациентов. Ключевыми факторами, обосновывающими возможность попыток назначения легочных вазодилататоров являются: доказанный инвазивным методом диагностики комбинированный

¹ ClinicalTrials.gov. A multi-center, double-blind, placebo-controlled phase 2b study to evaluate the efficacy and safety of macitentan in subjects with heart failure with preserved ejection fraction and pulmonary vascular disease (SERENADE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03153111>. Date last updated: July, 2018.

² ClinicalTrials.gov. A prospective, multicenter, double blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to assess the efficacy and safety of macitentan in patients with pulmonary hypertension after left ventricular assist device implantation (SOPRANO). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02554903>. Date last verified: February, 2018.

пост-/прекапиллярный компонент ЛГ при устраненном/компенсированном посткапиллярном компоненте ЛГ у пациента, получающего максимальную медикаментозную терапию по поводу заболевания левых отделов сердца, находящегося в оптимальном волюмическом статусе; персонализированный подход к назначению и выбору лечения, принятие решения о назначении специфического препарата только мультидисциплинарной командой высококвалифицированных специалистов.

Заключение

Сложный фенотип пациентов с ЛГ на фоне патологии левых отделов сердца подразумевает необходимость применения комплексного подхода к оценке прогноза данной когорты пациентов с учетом их коморбидного статуса, использованием как инвазив-

ных, так и неинвазивных параметров, отражающих гемодинамический вариант ЛГ и характер структурно-функционального состояния сердца. Это позволит своевременно провести коррекцию имеющейся патологии левых отделов сердца и/или достичь медикаментозной компенсации. Попытки использования препаратов ЛАГ-специфической терапии для пациентов ЛГ группы 2 в большинстве исследований не увенчались успехом, однако продолжают исследования, посвященные более детальному изучению безопасности и эффективности современных препаратов у такого гемодинамического варианта группы 2, как смешанная пост-/прекапиллярная ЛГ.

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

Литература/References

1. Audev SN, Barbarash OL, Bautin AE, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(12):4683. (In Russ.) Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Баутин А.Е. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(12):4683. doi:10.15829/1560-4071-2021-4683.
2. Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S. et al. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eurasian heart journal. 2020;(1):78-122. (In Russ.) Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Евразийский кардиологический журнал. 2020;(1):78-122. doi: 10.38109/2225-1685-2020-1-78-122.
3. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al.; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2022;43(38):3618-731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237.
4. Hoeper MM, Ghofrani HA, Grünig E, et al. Pulmonary Hypertension. Dtsch Arztebl Int. 2017;114(5):73-84. doi:10.3238/arztebl.2017.0073.
5. Mehra P, Mehta V, Sukhija R, et al. Pulmonary hypertension in left heart disease. Arch Med Sci. 2019;15(1):262-73. doi:10.5114/aoms.2017.68938.
6. Rosenkranz S, Kramer T, Gerhardt F, et al. Pulmonary hypertension in HFpEF and HFrEF: Pathophysiology, diagnosis, treatment approaches. Herz. 2019;44(6):483-90. doi:10.1007/s00059-019-4831-6.
7. Vanderpool RR, Saul M, Nouraei M, et al. Association between hemodynamic markers of pulmonary hypertension and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. JAMA Cardiol. 2018;3:298-306. doi:10.1001/jamacardio.2018.0128.
8. Omote K, Sorimachi H, Obokata M, et al. Pulmonary vascular disease in pulmonary hypertension due to left heart disease: pathophysiologic implications. Eur Heart J. 2022;43(36):3417-3431. doi:10.1093/eurheartj/ehab184.
9. Riccardi M, Pagnesi M, Sciatti E, et al. Combined pre- and post-capillary pulmonary hypertension in left heart disease. Heart Fail Rev. 2023;28(1):137-148. doi:10.1007/s10741-022-10251-9.
10. Dragu R, Rispler S, Habib M, et al. Pulmonary arterial capacitance in patients with heart failure and reactive pulmonary hypertension. Eur J Heart Fail. 2015;17(1):74-80. doi:10.1002/ejhf.192.
11. Caravita S, Faini A, Deboeck G, et al. Pulmonary hypertension and ventilation during exercise: Role of the pre-capillary component. J Heart Lung Transplant. 2017;36(7):754-62. doi:10.1016/j.jhealeun.2016.12.011.
12. Alamri AK, Ma CL, Ryan JJ. Left heart disease-related pulmonary hypertension. Cardiol Clin. 2022;40(1):69-76. doi:10.1016/j.ccl.2021.08.007.
13. Hoeper MM, Lam CSP, Vachiery JL, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a plea for proper phenotyping and further research. Eur Heart J. 2017;38(38):2869-73. doi:10.1093/eurheartj/ehw597.
14. Shah SJ, Borlaug BA, Kitzman DW, et al. Research priorities for heart failure with preserved ejection fraction: national heart, lung, and blood institute working group summary. Circulation. 2020;141(12):1001-26. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041886.
15. Melenovsky V, Hwang SJ, Lin G, et al. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J. 2014;35(48):3452-62. doi:10.1093/eurheartj/ehu193.
16. Gorter TM, Hoendermis ES, van Veldhuisen DJ, et al. Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2016;18(12):1472-87. doi:10.1002/ejhf.630.
17. Guazzi M, Bandera F, Pelissero G, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2013;305(9):H1373-81. doi:10.1152/ajpheart.00157.2013.
18. Guazzi M, Naeije R, Arena R, et al. Echocardiography of right ventriculoarterial coupling combined with cardiopulmonary exercise testing to predict outcome in heart failure. Chest. 2015;148(1):226-34. doi:10.1378/chest.14-2065.
19. Johns CS, Wild JM, Rajaram S, et al. Identifying At-Risk Patients with Combined Pre- and Postcapillary Pulmonary Hypertension Using Interventricular Septal Angle at Cardiac MRI. Radiology. 2018;289(1):61-8. doi:10.1148/radiol.2018180120.
20. Guazzi M, Dickstein K, Vicenzi M, Arena R. Six-minute walk test and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure: a comparative analysis on clinical and prognostic insights. Circ Heart Fail. 2009;2(6):549-55. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.881326.
21. Guazzi M, Bandera F, Ozemek C, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing: What Is Its Value? J Am Coll Cardiol. 2017;70(13):1618-36. doi:10.1016/j.jacc.2017.08.012.
22. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
23. Plácido R, Cortez-Dias N, Robalo Martins S, et al. Prognostic stratification in pulmonary hypertension: A multi-biomarker approach. Rev Port Cardiol. 2017;36(2):111-25. doi:10.1016/j.repc.2016.08.005.
24. Mirna M, Rohm I, Jirak P, et al. Analysis of Novel Cardiovascular Biomarkers in Patients With Pulmonary Hypertension (PH). Heart Lung Circ. 2020;29(3):337-44. doi:10.1016/j.hlc.2019.03.004.
25. May BM, Pimentel M, Zimmerman LJ, Rohde LE. GDF-15 as a Biomarker in Cardiovascular Disease. Arq Bras Cardiol. 2021;116(3):494-500. doi:10.36660/abc.20200426.
26. Mazurek JA, Horne BD, Saeed W, et al. Galectin-3 Levels Are Elevated and Predictive of Mortality in Pulmonary Hypertension. Heart Lung Circ. 2017;26(11):1208-15. doi:10.1016/j.hlc.2016.12.012.
27. Joki Y, Konishi H, Ebinuma H, et al. Circulating sLR11 levels predict severity of pulmonary hypertension due to left heart disease. PLoS One. 2021;16(12):e0261753. doi:10.1371/journal.pone.0261753.
28. Hoeper MM, Meyer K, Rademacher J, et al. Diffusion capacity and mortality in patients with pulmonary hypertension due to heart failure with preserved ejection fraction. JACC Heart Fail. 2016;4(6):441-9. doi:10.1016/j.jchf.2015.12.016.
29. Aleevskaya AM, Vyborov ON, Gramovich VV, Martynyuk TV. Problematic aspects of pulmonary hypertension due to left heart disease: focus on combined postcapillary and precapillary pulmonary hypertension. Therapeutic Archive. 2020;92(9):54-62. (In Russ.) Алеевская А.М., Выборов О.Н., Грамович В.В., Мартынюк Т.В. Проблемные аспекты легочной гипертензии вследствие патологии левых отделов сердца: фокус на комбинированную пост-/прекапиллярную форму. Терапевтический архив. 2020;92(9):54-62. doi:10.26442/00403660.2020.09.000450.
30. Adamson PB, Abraham WT, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery pressure monitoring guides management to reduce decompensation in heart failure with preserved ejection fraction. Circ Heart Fail. 2014;7(6):935-44. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001229.
31. Kaye DM, Hasenfuß G, Neuzil P, et al. One-year outcomes after transcatheter insertion of an interatrial shunt device for the management of heart failure with preserved ejection fraction. Circ Heart Fail. 2016;9(12):e003662. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003662.

32. Chernyavskiy AM, Edemskiy AG, Novikova NV, et al. Radiofrequency Pulmonary Artery Ablation for Treatment of Residual Pulmonary Hypertension After Pulmonary Endarterectomy. *Kardiologiya*. 2018;58(4):15-21. (In Russ.) Чернявский А. М., Едемский А. Г., Новикова Н. В. и др. Применение радиочастотной абляции легочной артерии при лечении резидуальной легочной гипертензии после легочной эндартерэктомии. *Кардиология*. 2018;58(4):15-21. doi:10.18087/cardio.2018.4.10105.
33. Trofimov NA, Medvedev AP, Babokin VY, et al. Circular Sympathetic Pulmonary Artery Denervation in Cardiac Surgery Patients With Mitral Valve Defect, Atrial Fibrillation and High Pulmonary Hypertension. *Kardiologiya*. 2020;60(1):35-42. (In Russ.) Трофимов Н. А., Медведев А. П., Бабокин В. Е. и др. Циркулярная симпатическая денервация легочных артерий у кардиохирургических пациентов с пороком митрального клапана, фибрилляцией предсердий и высокой легочной гипертензией. *Кардиология*. 2020;60(1):35-42. doi:10.18087/cardio.2020.1.n771.
34. Korobchenko LE, Goncharova NS, Condori Leandro HI, et al. Pulmonary artery denervation for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2021;27(6):628-41. (In Russ.) Коробченко Л. Е., Гончарова Н. С., Кондори Леандро Э. И. и др. Денервация легочной артерии при легочной гипертензии: систематический обзор и мета-анализ клинических исследований. *Артериальная гипертензия*. 2021;27(6):628-41. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-6-628-641.
35. Zhang H, Zhang J, Chen M, et al. Pulmonary Artery Denervation Significantly Increases 6-Min Walk Distance for Patients With Combined Pre- and Post-Capillary Pulmonary Hypertension Associated With Left Heart Failure: The PADN-5 Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(3):274-84. doi:10.1016/j.jcin.2018.09.021.
36. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J*. 1997;134(1):44-54. doi:10.1016/S0002-8703(97)70105-4.
37. Lewis GD, Shah R, Shahzad K, et al. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2007;116(14):1555-62. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.16373.
38. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, et al. Phosphodiesterase 5 inhibition with sildenafil reverses exercise oscillatory breathing in chronic heart failure: a long-term cardiopulmonary exercise testing placebo-controlled study. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(1):82-90. doi:10.1093/eurjhf/hfr147.
39. Cooper TJ, Cleland JGF, Guazzi M, et al. Effects of sildenafil on symptoms and exercise capacity for heart failure with reduced ejection fraction and pulmonary hypertension (the SiHF study): a randomized placebo-controlled multicentre trial. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(7):1239-48. doi:10.1002/ehf.2527.
40. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation*. 2011;124(2):164-74. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983866.
41. Hoendermis ES, Liu LC, Hummel YM, et al. Effects of sildenafil on invasive haemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2565-73. doi:10.1093/eurheartj/ehv336.
42. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309:1268-77. doi:10.1001/jama.2013.2024.
43. Kramer T, Dumitrescu D, Gerhardt F, et al. Therapeutic potential of phosphodiesterase type 5 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction and combined post- and pre-capillary pulmonary hypertension. *Int. J. Cardiol*. 2019;283:152-8. doi:10.1016/j.ijcard.2018.12.078.
44. Belyavskiy E, Ovchinnikov A, Potekhina A, et al. Phosphodiesterase 5 inhibitor sildenafil in patients with heart failure with preserved ejection fraction and combined pre- and postcapillary pulmonary hypertension: A randomized open-label pilot study. *BMC Cardiovasc. Disord*. 2020;20:408. doi:10.1186/s12872-020-01671-2.
45. Bonderman D, Ghio S, Felix SB, et al. Left ventricular systolic dysfunction associated with pulmonary hypertension Riociguat trial (LEPHT) study group. Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: a phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study. *Circulation*. 2013;128(5):502-11. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001458.
46. Gheorghade M, Greene SJ, Butler J, et al.; SOCRATES-REDUCED Investigators and Coordinators. Effect of Vericiguat, a Soluble Guanylate Cyclase Stimulator, on Natriuretic Peptide Levels in Patients With Worsening Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: The SOCRATES-REDUCED Randomized Trial. *JAMA*. 2015;314(21):2251-62. doi:10.1001/jama.2015.15734.
47. Pieske B, Maggioni AP, Lam CSP, et al. Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: results of the SOLuble guanylate Cyclase stimulator in heart failure patientS with PRESERVED EF (SOCRATES-PRESERVED) study. *Eur Heart J*. 2017;38(15):1119-27. doi:10.1093/eurheartj/ehw593.
48. Koller B, Steringer-Macherbauer R, Ebner CH, et al. Pilot Study of Endothelin Receptor Blockade in Heart Failure with Diastolic Dysfunction and Pulmonary Hypertension (BADDHY-Trial). *Heart Lung Circ*. 2017;26(5):433-41. doi:10.1016/j.hlc.2016.09.004.
49. Packer M, McMurray JJV, Krum H, et al. ENABLE investigators and committees. Long-term effect of endothelin receptor antagonism with bosentan on the morbidity and mortality of patients with severe chronic heart failure: primary results of the ENABLE Trials. *JACC Heart Fail*. 2017;5(5):317-26. doi:10.1016/j.jchf.2017.02.021.
50. Vachiéry JL, Delcroix M, Al-Hiti H, et al. Macitentan in pulmonary hypertension due to left ventricular dysfunction. *Eur Respir J*. 2018;51(2):1701886. doi:10.1183/13993003.01886-2017.



Индекс глобальной функции левого желудочка: диагностическая и прогностическая значимость при сердечно-сосудистых заболеваниях

Капустина А. Ю.^{1,2}, Алёхин М. Н.^{1,2}

Индекс глобальной функции (ИГФ) левого желудочка (ЛЖ) — новый показатель для оценки функции ЛЖ, учитывающий основные компоненты ремоделирования сердца, полученный с помощью магнитно-резонансной томографии и эхокардиографии. Проанализированы работы с оценкой нормальных значений ИГФ ЛЖ. В обзоре приводятся данные о диагностической и прогностической эффективности ИГФ ЛЖ при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, таких как сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, кардиомиопатии и амилоидоз. Также представлены примеры расчета ИГФ ЛЖ у пациентов в норме и при перечисленных патологиях.

Ключевые слова: левый желудочек, функция, индекс глобальной функции, фракция выброса, ремоделирование левого желудочка, эхокардиография.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Центральная клиническая больница с поликлиникой УД Президента РФ, Москва; ²ФГБУ ДПО Центральная государственная медицинская академия УД Президента РФ, Москва, Россия.

Капустина А. Ю.* — врач функциональной диагностики, ассистент кафедры терапии кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, ORCID: 0000-0002-7072-9783, Алёхин М. Н. — зав. отделением функциональной диагностики, д.м.н., профессор кафедры терапии кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, ORCID: 0000-0002-9725-7528.

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

ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИГФ — индекс глобальной функции, ИМ — инфаркт миокарда, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса, ФР — фактор риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 15.09.2022

Рецензия получена 20.09.2022

Принята к публикации 16.12.2022



Для цитирования: Капустина А. Ю., Алёхин М. Н. Индекс глобальной функции левого желудочка: диагностическая и прогностическая значимость при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1S):5225. doi:10.15829/1560-4071-2023-5225. EDN XBVHPI

Left ventricular global function index: diagnostic and prognostic value in cardiovascular diseases

Kapustina A. Yu.^{1,2}, Alekhin M. N.^{1,2}

Left ventricular global function index (LVGFI) is a novel indicator for assessing LV function, considering the main components of cardiac remodeling, obtained using magnetic resonance imaging and echocardiography. Works with the assessment of normal LVGFI values were analyzed. The review provides data on the diagnostic and prognostic efficacy of LVGFI in various cardiovascular diseases, such as heart failure, myocardial infarction, cardiomyopathy, and amyloidosis. Examples of LVGFI calculation in healthy patients and in those with listed pathologies are also presented.

Keywords: left ventricle, function, global function index, ejection fraction, left ventricular remodeling, echocardiography.

Relationships and Activities: none.

¹Central Clinical Hospital with a polyclinic of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow; ²Central State Medical Academy

of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Kapustina A. Yu.* ORCID: 0000-0002-7072-9783, Alekhin M. N. ORCID: 0000-0002-9725-7528.

*Corresponding author:
nast.capustina@yandex.ru

Received: 15.09.2022 **Revision Received:** 20.09.2022 **Accepted:** 16.12.2022

For citation: Kapustina A. Yu., Alekhin M. N. Left ventricular global function index: diagnostic and prognostic value in cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1S):5225. doi:10.15829/1560-4071-2023-5225. EDN XBVHPI

Ключевые моменты

- Продемонстрирована возможность применения нового показателя для оценки функции левого желудочка — индекс глобальной функции для оценки прогноза различных сердечно-сосудистых заболеваний.

Key messages

- We demonstrated the potential of a novel indicator of left ventricular function — global function index for assessing the prognosis of various cardiovascular diseases.

В большинстве европейских стран отмечается снижение частоты возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), за последнее время выявлены основные факторы риска (ФР) развития этих заболеваний. Однако они все еще остаются ведущей причиной заболеваемости и смертности. В связи с этим не теряет актуальности поиск новых ФР и усиление профилактики ССЗ [1]. Современные визуализирующие методики занимают важное место в диагностике, выборе метода лечения и прогнозе пациентов с ССЗ [2].

Оценка систолической функции левого желудочка (ЛЖ) остается важной проблемой при принятии клинических решений и стратификации риска при различных ССЗ [3]. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ на сегодняшний день является наиболее важным и широко используемым эхокардиографическим (ЭхоКГ) показателем для оценки сердечной недостаточности (СН). Важно также отметить, что ФВ ЛЖ является основным критерием включения в большинство рандомизированных клинических исследований, связанных с кардиологией [4].

Однако, несмотря на важность и широкое использование ФВ ЛЖ, существует ряд ограничений её использования в оценке функции сердца при СН [5-8]. Во-первых, снижение ФВ ЛЖ не отражает лежащую в его основе патофизиологию процесса, т.к. причинами снижения ФВ ЛЖ могут быть различные заболевания сердца [9]. Во-вторых, на нормальные значения показателя ФВ ЛЖ влияют физиологические факторы, такие как, например, возраст и пол [10]. В-третьих, имеются ограничения непосредственно у самого ЭхоКГ метода, включающие плохую визуализацию, межисследовательскую вариабельность значений, зависимость от геометрических допущений метода Симпсона.

Кроме вышеперечисленных ограничений ФВ ЛЖ не учитывает в полной мере процесс ремоделирования собственно миокарда ЛЖ.

Патологическое ремоделирование ЛЖ тесно связано с активацией ряда нейроэндокринных, паракринных и аутокринных механизмов, которые активируются после повреждения миокарда в условиях повышенного напряжения стенки ЛЖ и нарушения гемодинамики [11]. Современные представления гласят, что последовательность этих событий — компенсаторная реакция на различные патологические воздействия, однако процесс ремоделирования кратковременно носит положительный характер [12]. Развитие любого из паттернов ремоделирования ЛЖ (концентрического ремоделирования, эксцентрической гипертрофии, концентрической гипертрофии) связано с постепенным увеличением риска развития комбинированных конечных точек [13].

Таким образом, наряду с важностью оценки объемов ЛЖ дополнительной информацией в оценке прогноза обладает оценка ремоделирования ЛЖ.

Концентрическая и эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) являются преобладающими фенотипами, связанными с ремоделированием ЛЖ у пациентов с СН [14]. Современное ЭхоКГ исследование позволяет количественно оценить массу и геометрию ЛЖ в рамках рутинного диагностического обследования [15]. Выявление увеличения массы ЛЖ является сильным независимым предиктором сердечно-сосудистого риска у взрослых [16].

Концентрическая ГЛЖ чаще наблюдается у пациентов при СН с сохраненной ФВ. Это объясняется механизмом сохранения нормальной функции скручивания миокардиальных волокон, несмотря на нарушение функции продольной и циркулярной деформации [17]. Кроме того, вклад в развитие СН с сохраненной ФВ вносит прогрессирование диастолической дисфункции ЛЖ [18].

Эксцентрическая ГЛЖ напротив чаще связана с формированием СН со сниженной ФВ, которая возникает вследствие инфаркта миокарда (ИМ), дилатационной кардиомиопатии и объемной перегрузки ЛЖ (например, при митральной или аортальной регургитации) [19]. Преобладают процессы фиброза и синтеза новых саркомеров, удлиняющих волокна миокарда [11, 20, 21], в результате чего происходит изменение геометрии ЛЖ в виде перехода от эллиптической к сферической конфигурации камеры ЛЖ с ее последующим расширением [22, 23] и потеря ориентации кардиомиоцитов с нарушением всех видов деформации миокарда ЛЖ [24, 25].

ГЛЖ увеличивает риск возникновения сердечно-сосудистых событий и является важнейшим ФР по сравнению с другими ФР заболеваемости и смертности [26]. В настоящее время ЭхоКГ является распространенным, широко используемым в повседневной диагностической практике и простым методом диагностики ГЛЖ.

Принимая во внимание вышеприведенные данные, следует отметить, что такой важнейший ЭхоКГ показатель, как ФВ ЛЖ, полностью не учитывает процесс ремоделирования ЛЖ, в т.ч. изменения массы миокарда ЛЖ.

Mewton N, et al. [27] в 2013г впервые предложили новый показатель — индекс глобальной функции (ИГФ) ЛЖ, полученный с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), который включает в себя ударный объем (УО), конечно-диастолический объем (КДО), конечно-систолический объем (КСО), а также массу миокарда ЛЖ.

ИГФ ЛЖ вычисляли по формуле:

$$\text{ИГФ ЛЖ} = \frac{\text{УО}}{\left(\frac{\text{КДО ЛЖ} + \text{КСО ЛЖ}}{2} \right) + \text{масса миокарда ЛЖ}} * 100\%,$$

где УО — ударный объем, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка.

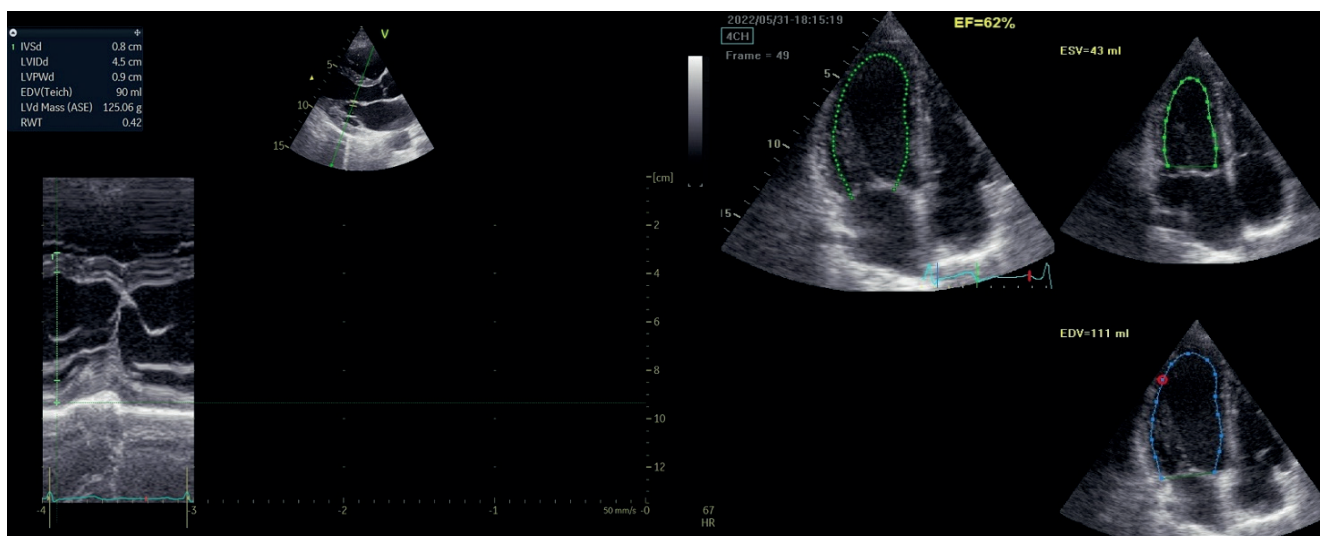


Рис. 1. Расчет массы миокарда ЛЖ и ФВ ЛЖ у здоровой пациентки.

Объем миокарда ЛЖ рассчитывался как масса миокарда ЛЖ/плотность ЛЖ, где плотность ЛЖ равнялась 1,05 г/мл.

В дальнейшем ряд исследователей также публиковали данные, включающие ИГФ ЛЖ, полученный методом МРТ при различных патологических состояниях [28–33], в т.ч. при ИМ, гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) и амилоидозе сердца. Учитывая то, что параметры необходимые для ИГФ ЛЖ, возможно получить с помощью трансторакальной ЭхоКГ, с 2019г стали появляться работы, использующие данный метод, проанализировавшие здоровых лиц, пациентов с ИМ и хронической СН (ХСН) [34–37].

Целью данного обзора является анализ возможностей и ограничений при использовании ИГФ ЛЖ в клинической практике.

Поиск литературы был выполнен с помощью электронных библиографических баз данных (Medline, PubMed, Elibrary) без ограничений по дате публикации.

ИГФ ЛЖ у здоровых лиц

Целенаправленных исследований для определения нормальных значений ИГФ ЛЖ на настоящий момент не проводилось. Существует несколько публикаций, относящихся к ИГФ ЛЖ, в которые включены группы относительно здоровых людей [27, 30, 34].

Mewton N, et al. (2013) [27] в своей работе впервые представили с помощью МРТ ИГФ ЛЖ, как новый маркер для прогноза сердечно-сосудистых событий, используя базу данных мультиэтнического исследования атеросклероза. У 4425 пациентов контрольной группы со средним возрастом 61 ± 10 лет и примерно одинаковым соотношением мужчин и женщин, ИГФ ЛЖ составил $40 \pm 7\%$.

Также в работе по дифференциальной диагностике амилоидоза и ГКМП методом МРТ [30] фигурировала контрольная группа пациентов, количественно значительно уступающая предыдущей представленной публикации. Было включено 35 относительно здоровых пациентов возраста 51 ± 9 лет с равномерным гендерным распределением с ИГФ ЛЖ $51 \pm 7,3\%$. Возможно, большие значения ИГФ ЛЖ были получены из-за более молодого возраста пациентов в группе.

ИГФ ЛЖ с помощью ЭхоКГ у относительно здоровых лиц был предложен в публикации по изучению прогностической ценности ИГФ ЛЖ в отношении СН и ССЗ у молодых лиц [34]. Проанализировав 3900 человек контрольной группы в возрасте $29,9 \pm 3,6$ лет, были получены значения ИГФ ЛЖ $34,6 \pm 6,4\%$. По-видимому, более низкие значения в сравнении с предыдущими двумя данными обусловлены различными методиками получения ИГФ ЛЖ — МРТ и ЭхоКГ.

На рисунке 1 представлены параметры для расчета и пример расчета ИГФ ЛЖ у здоровой пациентки 35 лет со следующими ЭхоКГ показателями — КДО ЛЖ 111 мл, КСО ЛЖ 43 мл, УО ЛЖ 68 мл, масса миокарда ЛЖ 147 г, ФВ ЛЖ 62%, ИГФ ЛЖ — 31%.

Таким образом, вопрос о поиске референсных значений ИГФ ЛЖ остается актуальным, в т.ч. зависимость этих значений от метода (ЭхоКГ или МРТ), возраста и пола.

ИГФ ЛЖ при СН

Mewton N, et al. (2013) [27] в мультиэтническом исследовании атеросклероза выявили значимость снижения ИГФ ЛЖ и ФВ ЛЖ в отношении развития СН наряду с увеличением массы миокарда, значений частоты сердечных сокращений, наличия сахарного диабета (СД) и повышения уровня N-концевого

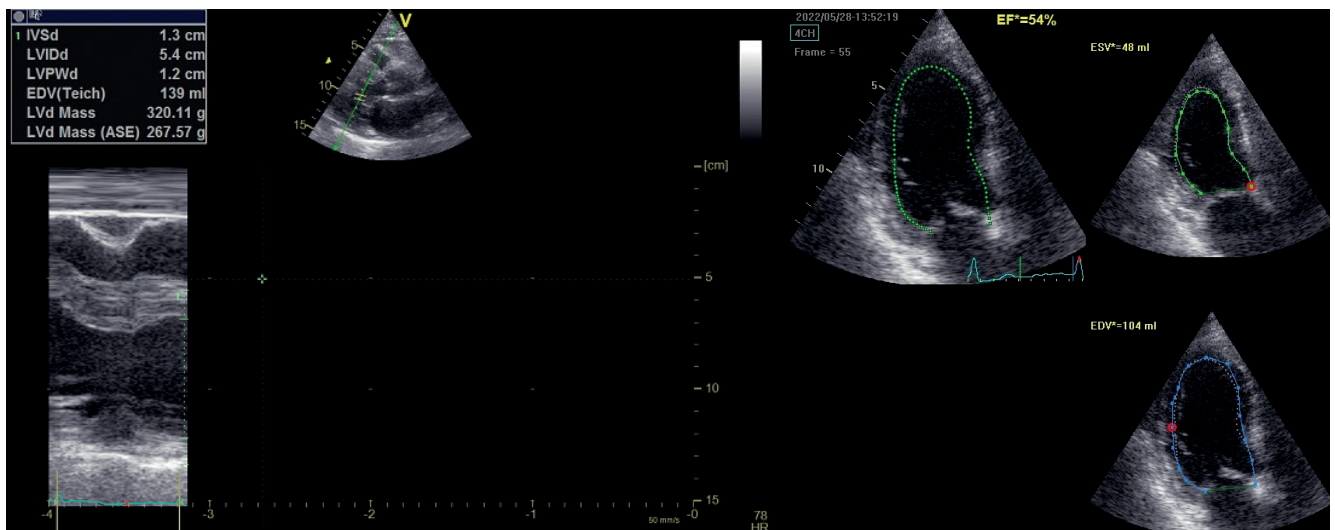


Рис. 2. Расчет массы миокарда ЛЖ и ФВ ЛЖ у пациента с небольшой зоной НЛС ЛЖ.

Примечание: КДО ЛЖ 104 мл, КСО ЛЖ 48 мл, УО ЛЖ 56 мл, масса миокарда ЛЖ 320 г, ФВ ЛЖ 54%, ИГФ ЛЖ — 16%.

Сокращения: ИГФ — индекс глобальной функции, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса, НЛС — нарушение локальной сократимости.

фрагмента промозгового натрийуретического пептида у пациентов со средним возрастом 68 ± 8 лет. Кроме этого, ИГФ ЛЖ $<35\%$ ассоциировался с увеличением риска развития СН в 1,5 раза.

В аналогичном исследовании, но у лиц молодого возраста ($29,8 \pm 3,7$ лет) [34], в течение 25 лет показали, что при ИГФ ЛЖ $<30,7\%$ существует достоверно более высокий риск развития СН. При сравнении ИГФ ЛЖ с ФВ ЛЖ первый показал лучшее прогностическое значение в отношении риска развития СН — AUC 0,80 и 0,66, соответственно.

Есть данные о значимости ИГФ ЛЖ у пациентов с ХСН с сохранной ФВ ЛЖ старше 60 лет [35], для которых ИГФ ЛЖ ниже 21,1% обладал независимой прогностической ценностью в отношении летального исхода и имел большую чувствительность и специфичность по сравнению с ФВ ЛЖ (73,3% vs 66,7% чувствительность и 70,0% vs 68,0% специфичности).

ИГФ ЛЖ при ИМ

В первую работу по исследованию ИГФ ЛЖ с помощью МРТ у пациентов с острым ИМ [28] было включено 795 пациентов, которым проводилось стентирование коронарных артерий (в течение 12 ч от возникновения симптомов) с последующим проведением повторного МРТ через неделю, период наблюдения составил 1 год. ИГФ ЛЖ $<31,2\%$ в мультифакторном анализе показал себя независимым предиктором развития неблагоприятных конечных точек (смерти от всех причин, развития повторного ИМ, СН). Подобную прогностическую ценность показала только шкала оценки риска TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction). В сравнении

с ФВ ЛЖ ИГФ ЛЖ показал большее прогностическое значение в отношении смерти от всех причин (AUC 0,73 и 0,65, соответственно, $p=0,05$).

В исследовании пациентов с острым ИМ с подъемом сегмента ST [29], включившим 200 человек, при наблюдении в течение 3,1 года анализировалась частота возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерти от всех причин, развития повторного ИМ, СН). Было выявлено 20 таких случаев, среди которых отмечались достоверно более низкие значения как ИГФ ЛЖ, так и ФВ ЛЖ в сравнении с группой без развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В ROC-анализе ИГФ ЛЖ и ФВ ЛЖ продемонстрировали также сопоставимые показатели прогнозирования — AUC 0,73 и 0,74, соответственно. Таким образом, ИГФ ЛЖ явился сильным предиктором в возникновении неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 3 лет у пациентов после ИМ, однако не превзошел ФВ ЛЖ.

В другой публикации [31] было обследовано 235 пациентов с симптомами ишемической болезни сердца и по данным МРТ выделено 3 группы — перенесших ИМ (67 пациентов), без ИМ в анамнезе, но выявленном на МРТ (48 пациентов) и без ИМ (120 пациентов). Существенных различий между 1 и 2 группами получено не было ни в отношении ФВ ЛЖ, ни в отношении ИГФ ЛЖ, но значимая разница была между суммарно 1+2 группами и 3 группой. Таким образом, была показана роль ИГФ ЛЖ как дополнительного параметра в оценке функции ЛЖ у пациентов с ИБС, что, наряду с уже приведенными данными, говорит в пользу в большей степени его прогностического значения.

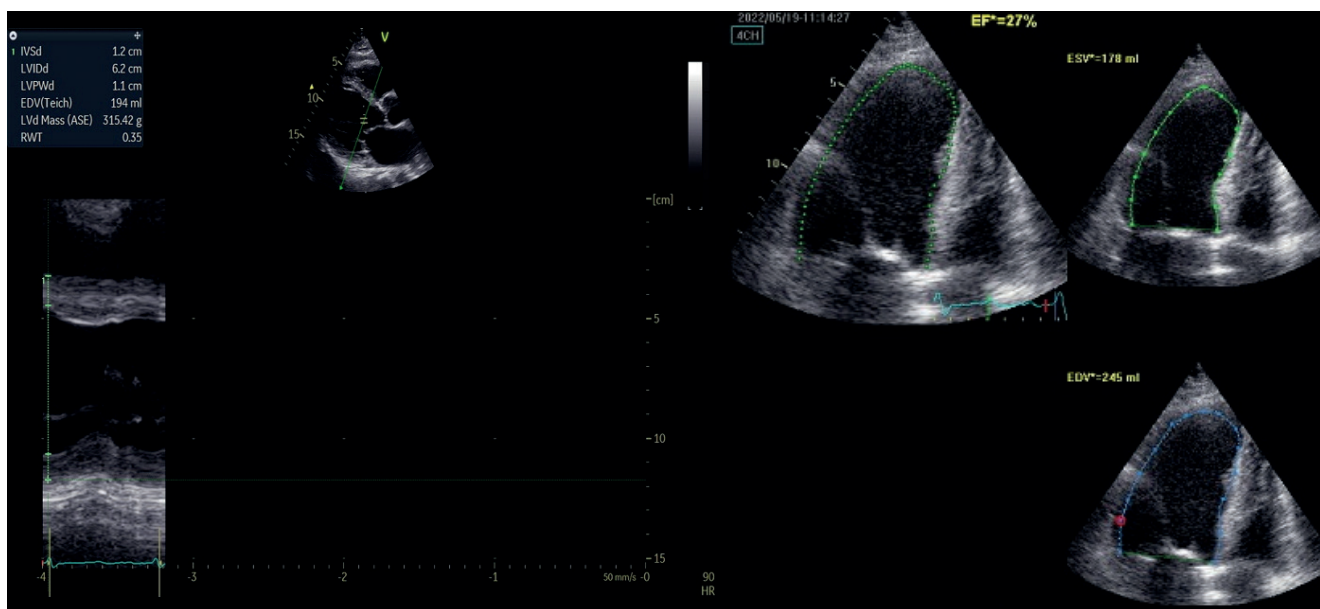


Рис. 3. Расчет массы миокарда ЛЖ и ФВ ЛЖ у пациента со сниженной ФВ ЛЖ и эксцентрической ГЛЖ.

Примечание: КДО ЛЖ 245 мл, КСО ЛЖ 178 мл, УО ЛЖ 67 мл, масса миокарда ЛЖ 398 г, ФВ ЛЖ 27%, ИГФ ЛЖ — 12%.

Сокращения: ИГФ — индекс глобальной функции, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса, НЛС — нарушение локальной сократимости.

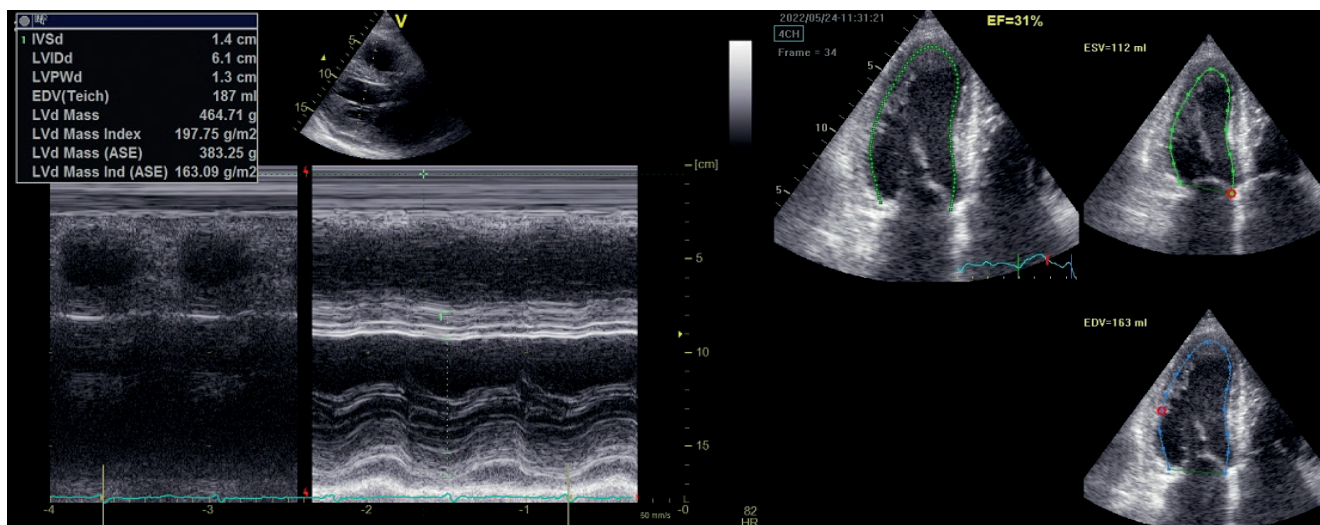


Рис. 4. Расчет массы миокарда ЛЖ и ФВ ЛЖ у пациента со сниженной ФВ ЛЖ и концентрической ГЛЖ.

Примечание: КДО ЛЖ 163 мл, КСО ЛЖ 112 мл, УО ЛЖ 51 мл, масса миокарда ЛЖ 465 г, ФВ ЛЖ 31%, ИГФ ЛЖ — 9%.

Сокращения: ИГФ — индекс глобальной функции, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса, НЛС — нарушение локальной сократимости.

В работах по оценке ИГФ ЛЖ у пациентов с острым коронарным синдромом было показано, что снижение ИГФ ЛЖ <22,6% [36] ассоциируется с неблагоприятным исходом ОКС, коррелирует с риском смерти от всех причин и риском неблагоприятных коронарных событий наряду с возрастом, наличием ИМ в анамнезе, СН, СД и периферического атеросклероза. Обращало на себя внимание отсутствие статистически достоверной разницы в значениях ФВ ЛЖ между груп-

пами выживших и умерших пациентов в отличие от ИГФ ЛЖ. Значения ИГФ ЛЖ <27% [37] являлись предиктором обструктивного поражения коронарных артерий и обладали высокой прогностической ценностью (AUC 0,80) при комбинировании с ФВ ЛЖ, глобальной продольной систолической деформацией ЛЖ, уровнем липопротеидов низкой плотности и возрастом.

На рисунке 2 представлен пример расчета ИГФ ЛЖ у пациента 73 лет с небольшой концентрической

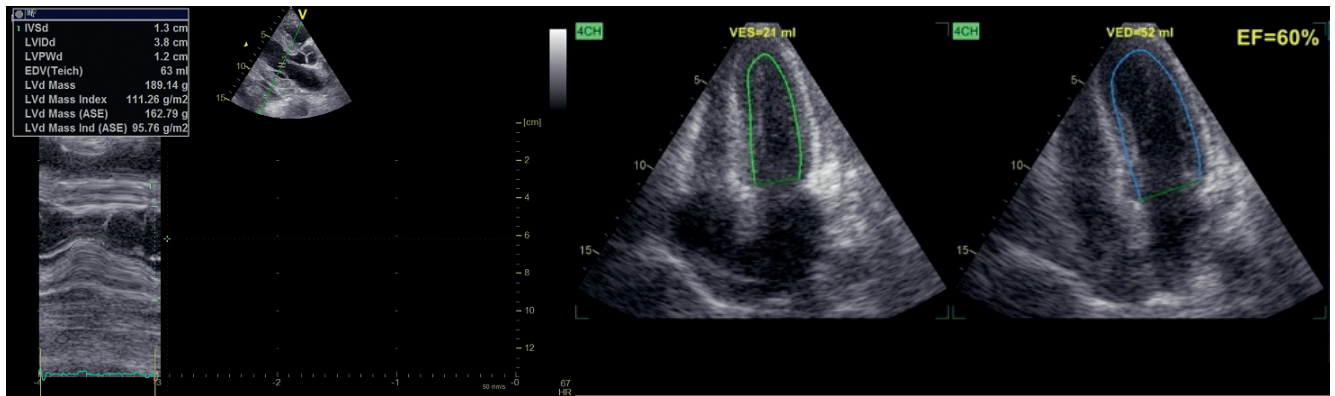


Рис. 5. Расчет массы миокарда ЛЖ и ФВ ЛЖ у пациента с амилоидозом.

Примечание: КДО ЛЖ 52 мл, КСО ЛЖ 24 мл, УО ЛЖ 28 мл, масса миокарда ЛЖ 179 г, ФВ ЛЖ 60%, ИГФ ЛЖ — 13%.

Сокращения: ИГФ — индекс глобальной функции, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса, НЛС — нарушение локальной сократимости.

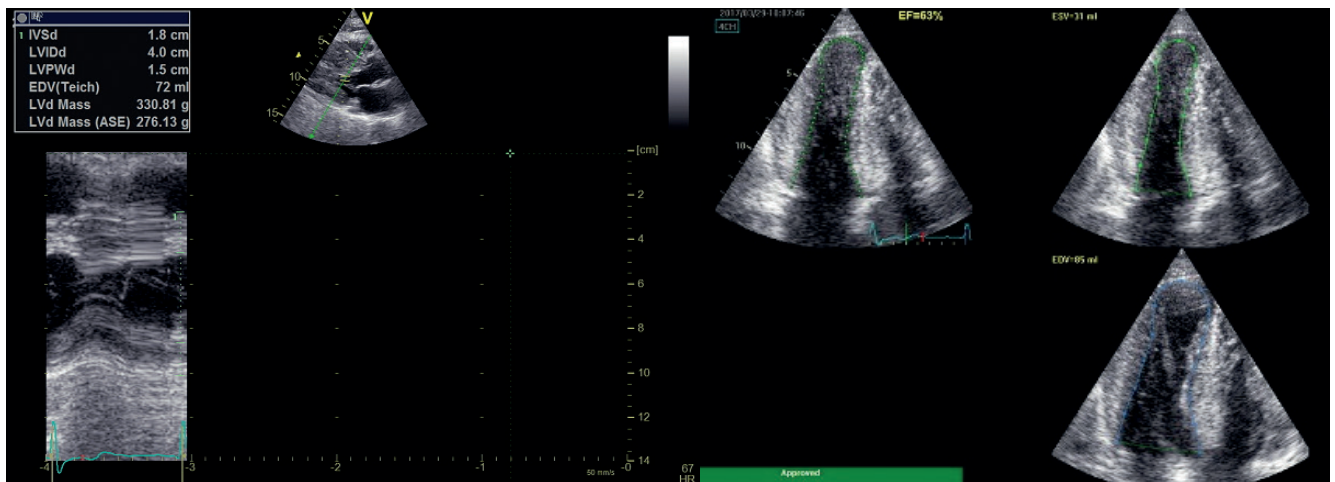


Рис. 6. Расчет массы миокарда ЛЖ и ФВ ЛЖ у пациента с ГКМП.

Примечание: КДО ЛЖ 85 мл, КСО ЛЖ 31 мл, УО ЛЖ 54 мл, масса миокарда ЛЖ 331 г, ФВ ЛЖ 63%, ИГФ ЛЖ — 15%.

Сокращения: ИГФ — индекс глобальной функции, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса, НЛС — нарушение локальной сократимости.

ГЛЖ, небольшим участком нарушения локальной сократимости ЛЖ (гипокинезия среднего передне-бокового и среднего задне-бокового сегментов) с ИМ в анамнезе, наличием СД 2 типа, гипертонической болезнью 3 степени, атеросклероза артерий нижних конечностей.

Обращает на себя внимание значительное снижение ИГФ ЛЖ при нормальной ФВ ЛЖ и нормальных объемах ЛЖ.

На рисунках 3 и 4 проиллюстрирован расчет ИГФ ЛЖ у пациентов 77 и 67 лет со сниженной ФВ ЛЖ, ГЛЖ (эксцентрической и концентрической, соответственно), с неоднократными ИМ в анамнезе, гипертонической болезнью 3 степени и многососудистым поражением коронарного русла.

Расчеты проиллюстрировали значительное снижение ИГФ ЛЖ у пациентов с низкой ФВ ЛЖ как

при эксцентрической ГЛЖ, так и при концентрической ГЛЖ.

ИГФ ЛЖ при кардиомиопатиях и амилоидозе

Особый интерес ИГФ ЛЖ вызывает у пациентов с ГКМП, т.к. ФВ не учитывает связи между массой и размерами ЛЖ. В публикации [30], включающей 90 пациентов с ГКМП и 68 пациентов с амилоидозом (66% с AL-амилоидозом), ИГФ ЛЖ продемонстрировал сопоставимые возможности с поздним накоплением гадолиния при дифференциальной диагностике амилоидоза и ГКМП, превосходящие ФВ ЛЖ.

На рисунке 5 представлен пример расчета ИГФ ЛЖ у пациента 67 лет с амилоидозом.

Как представлено на рисунке 5 ИГФ ЛЖ значительно снижен в то время, как ФВ ЛЖ и масса миокарда нормальные, а объемы ЛЖ небольшие.

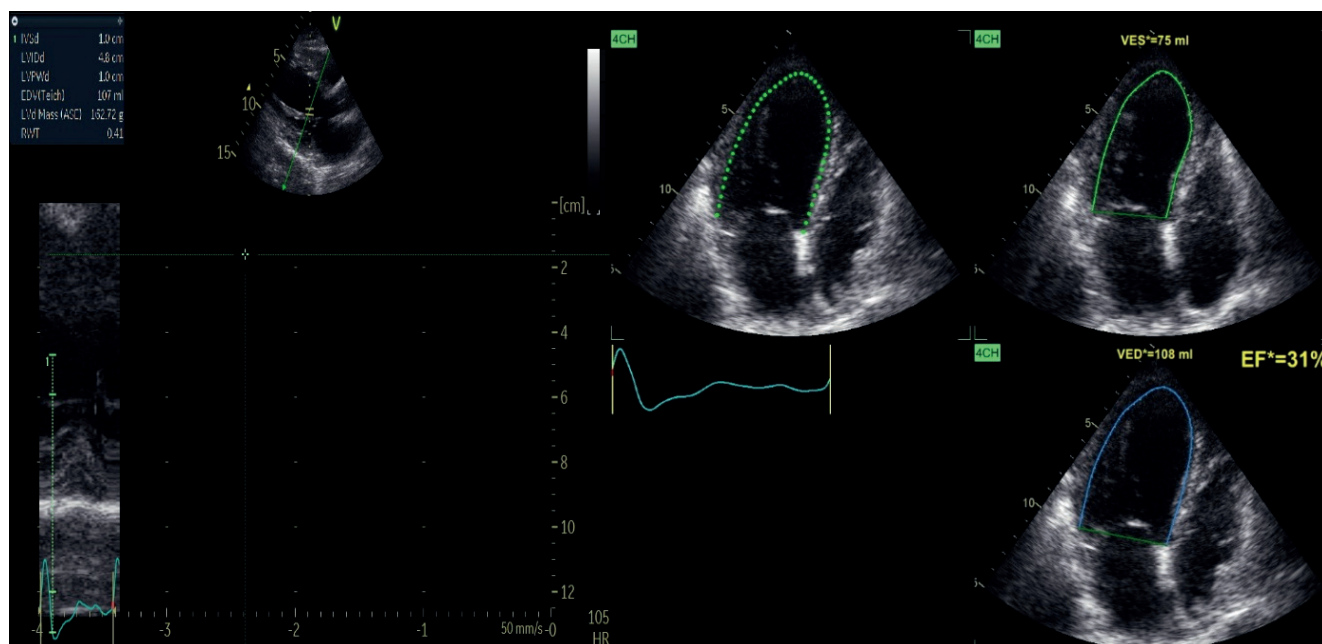


Рис. 7. Расчет массы миокарда ЛЖ и ФВ ЛЖ у пациента с кардиомиопатией такоцубо.

Примечание: КДО ЛЖ 108 мл, КСО ЛЖ 75 мл, УО ЛЖ 33 мл, масса миокарда ЛЖ 163 г, ФВ ЛЖ 31%, ИГФ ЛЖ — 10%.

Сокращения: ИГФ — индекс глобальной функции, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса, НЛС — нарушение локальной сократимости.

С большей выборкой пациентов (681 пациент) был проведен анализ ИГФ ЛЖ при ГКМП с ФВ ЛЖ $>55\%$ [33] в период наблюдения 6,1 лет. ИГФ ЛЖ $<37\%$ ассоциировался с риском развития смерти от всех причин и срабатыванием имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов.

На рисунке 6 представлены параметры расчета ИГФ ЛЖ у пациента 68 лет с ГКМП.

Из представленных расчетов видно снижение ИГФ ЛЖ при нормальной ФВ ЛЖ и нормальных объемах ЛЖ, но с увеличенной массой миокарда.

В отдельных публикациях [32] показали различия ИГФ ЛЖ у пациентов с миокардитами и кардиомиопатией такоцубо, в большей степени выражавшиеся при использовании модификации ИГФ ЛЖ, которая, однако, по мнению самих авторов, существенно усложняет расчет этого показателя.

На рисунке 7 представлены параметры расчета ИГФ ЛЖ у пациентки 68 лет с кардиомиопатией такоцубо.

Отмечается снижение ИГФ ЛЖ при нормальных объемах и массе миокарда ЛЖ, но со снижением ФВ ЛЖ.

Таким образом, ИГФ ЛЖ — показатель оценки функции ЛЖ, который может быть легко рассчитан с использованием ЭхоКГ показателей, входящих в стандартный протокол, и не требует применения каких-либо дополнительных измерений и технологий. Это является огромным преимуществом ИГФ ЛЖ для широкого использования в диагностической практике. Целесообразность его использования основана

на учете основных компонентов ремоделирования сердца. Имеются данные о его прогностической значимости в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у здоровых лиц, пациентов с ИМ, СН, ХСН с сохранной ФВ ЛЖ, ГКМП. Показана эффективность этого индекса в дифференциальной диагностике ГКМП и амилоидоза сердца.

Однако ИГФ ЛЖ имеет и ряд ограничений, свойственных ему на математическом, методическом и клиническом уровнях. Конечно, ИГФ ЛЖ математически связан с ФВ ЛЖ и имеет схожие недостатки. Например, зависимость от качества визуализации сердца при ультразвуковом исследовании является основным ограничением и для ФВ, и для ИГФ ЛЖ. Нарушение внутрисердечной гемодинамики с объемной перегрузкой ЛЖ также может существенно сказаться на значениях как ФВ, так и ИГФ ЛЖ. Несмотря на эти ограничения, дополнительная прогностическая ценность ИГФ ЛЖ и указанные выше его преимущества позволяют шире использовать его в ряде клинических ситуаций.

Оценка ИГФ ЛЖ по имеющимся данным не фигурирует в повседневной диагностической практике, не включена в действующие рекомендации и в настоящее время носит сугубо исследовательский характер. Требуются дополнительные исследования по оценке у здоровых групп людей и при различных ССЗ. Суммарно эти результаты свидетельствуют о том, что ИГФ ЛЖ, объединяющий структурные изменения и функциональное состояние ЛЖ, может быть полезным и перспективным как в прогнозировании

вании последующих сердечно-сосудистых событий, так и в качестве показателя структурно-функционального ремоделирования ЛЖ.

Литература/References

- 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(7):5155. (In Russ.) 2021 Рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2022;27(7):5155. doi:10.15829/1560-4071-2022-5155.
- Gulya MO, Mochula AV, Maltseva AN, Zavadovsky KV. Combined myocardial perfusion scintigraphy and computed tomography: diagnostic and prognostic value in coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(6):4925. (In Russ.) Гуля М.О., Мочула А.В., Мальцева А.Н., Завадовский К.В. Совмещенная перфузионная скintiграфия миокарда и компьютерная томография: диагностическая и прогностическая значимость при ишемической болезни сердца. Российский кардиологический журнал. 2022;27(6):4925. doi:10.15829/1560-4071-2022-4925.
- Baron T, Berglund L, Hedin EM, et al. Test-retest reliability of new and conventional echocardiographic parameters of left ventricular systolic function. Clin Res Cardiol. 2019;108(4):355-65. doi:10.1007/s00392-018-1363-7.
- Nauta JF, Jin X, Hummel YM, et al. Markers of left ventricular systolic dysfunction when left ventricular ejection fraction is normal. Eur J Heart Fail. 2018;20(12):1636-8. doi:10.1002/ejhf.1326.
- Bristow MR, Kao DP, Breathett KK, et al. Structural and Functional Phenotyping of the Failing Heart: Is the Left Ventricular Ejection Fraction Obsolete? JACC Heart Fail. 2017;5(11):772-81. doi:10.1016/j.jchf.2017.09.009.
- Mele D, Nardoza M, Ferrari R. Left ventricular ejection fraction and heart failure: an indissoluble marriage? Eur J Heart Fail. 2018;20(3):427-30. doi:10.1002/ejhf.1071.
- Lupón J, Bayés-Genis A. Left ventricular ejection fraction in heart failure: a clinician's perspective about a dynamic and imperfect parameter, though still convenient and a cornerstone for patient classification and management. Eur J Heart Fail. 2018;20(3):433-5. doi:10.1002/ejhf.1116.
- Konstam MA, Abboud FM. Ejection Fraction: Misunderstood and Overrated (Changing the Paradigm in Categorizing Heart Failure). Circulation. 2017;135(8):717-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025795.
- Patel RB, Vaduganathan M, Greene SJ, et al. Nomenclature in heart failure: a call for objective, reproducible, and biologically-driven terminology. Eur J Heart Fail. 2018;20(10):1379-81. doi:10.1002/ejhf.1231.
- Caballero L, Kou S, Dulgheru R, et al. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015;16(9):1031-41. doi:10.1093/ehjci/jev083.
- Konstam MA, Kramer DG, Patel AR, et al. Left ventricular remodeling in heart failure: current concepts in clinical significance and assessment. JACC Cardiovasc Imaging. 2011;4(1):98-108. doi:10.1016/j.jcmg.2010.10.008.
- Burchfield JS, Xie M, Hill JA. Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2. Circulation. 2013;128(4):388-400. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001878.
- Verma A, Meris A, Skali H, et al. Prognostic implications of left ventricular mass and geometry following myocardial infarction: the VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) Echocardiographic Study. JACC Cardiovasc Imaging. 2008;1(5):582-91. doi:10.1016/j.jcmg.2008.05.012.
- Tripodskiadis F, Giamouzis G, Boudoulas KD, et al. Left ventricular geometry as a major determinant of left ventricular ejection fraction: physiological considerations and clinical implications. Eur J Heart Fail. 2018;20(3):436-44. doi:10.1002/ejhf.1055.
- Barbieri A, Albin A, Maisano A, et al. Clinical Value of Complex Echocardiographic Left Ventricular Hypertrophy Classification Based on Concentricity, Mass, and Volume Quantification. Front Cardiovasc Med. 2021;8:667984. doi:10.3389/fcvm.2021.667984.
- Barbieri A, Bursi F, Mantovani F, et al. Prognostic impact of left ventricular mass severity according to the classification proposed by the American Society of Echocardiography/ European Association of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2011;24(12):1383-91. doi:10.1016/j.echo.2011.08.012.
- Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, et al. PARAMOUNT Investigators. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2014;63(5):447-56. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.052. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2014;64(3):335.
- Donal E, Lund LH, Oger E, et al. New echocardiographic predictors of clinical outcome in patients presenting with heart failure and a preserved left ventricular ejection fraction: a subanalysis of the Ka (Karolinska) Ren (Rennes) Study. Eur J Heart Fail. 2015;17(7):680-8. doi:10.1002/ejhf.291.
- Dunlay SM, Roger VL, Weston SA, et al. Longitudinal changes in ejection fraction in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. Circ Heart Fail. 2012;5(6):720-6. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.966366.
- Katz AM, Rolett EL. Heart failure: when form fails to follow function. Eur Heart J. 2016;37(5):449-54. doi:10.1093/eurheartj/ehv548.
- Shah AM, Mann DL. In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science. Lancet. 2011;378(9792):704-12. doi:10.1016/S0140-6736(11)60894-5.
- Ho SY. Anatomy and myoarchitecture of the left ventricular wall in normal and in disease. Eur J Echocardiogr. 2009;10(8):iii3-7. doi:10.1093/ejehoccard/jep159.
- Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, et al. Controversies in ventricular remodelling. Lancet. 2006;367(9507):356-67. doi:10.1016/S0140-6736(06)68074-4.
- Kanzaki H, Nakatani S, Yamada N, et al. Impaired systolic torsion in dilated cardiomyopathy: reversal of apical rotation at mid-systole characterized with magnetic resonance tagging method. Basic Res Cardiol. 2006;101(6):465-70. doi:10.1007/s00395-006-0603-6.
- Pacileo G, Baldini L, Limongelli G, et al. Prolonged left ventricular twist in cardiomyopathies: a potential link between systolic and diastolic dysfunction. Eur J Echocardiogr. 2011;12(11):841-9. doi:10.1093/ejehoccard/jer148.
- Movahed MR, Ramaraj R, Manrique C, et al. Left ventricular hypertrophy is independently associated with all-cause mortality. Am J Cardiovasc Dis. 2022;12(1):38-41.
- Mewton N, Opdahl A, Choi EY, et al. Left ventricular global function index by magnetic resonance imaging — a novel marker for assessment of cardiac performance for the prediction of cardiovascular events: the multi-ethnic study of atherosclerosis. Hypertension. 2013;61(4):770-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.198028.
- Eitel I, Pöss J, Jobs A, et al. Left ventricular global function index assessed by cardiovascular magnetic resonance for the prediction of cardiovascular events in ST-elevation myocardial infarction. J Cardiovasc Magn Reson. 2015;17(1):62. doi:10.1186/s12968-015-0161-x.
- Reinstadler SJ, Klug G, Feistritz HJ, et al. Prognostic value of left ventricular global function index in patients after ST-segment elevation myocardial infarction. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2016;17(2):169-76. doi:10.1093/ehjci/jev129.
- Huang S, Xu HY, Diao KY, et al. Left ventricular global function index by magnetic resonance imaging — a novel marker for differentiating cardiac amyloidosis from hypertrophic cardiomyopathy. Sci Rep. 2020;10(1):4707. doi:10.1038/s41598-020-61608-9.
- Krumm P, Zitzelsberger T, Weinmann M, et al. Cardiac MRI left ventricular global function index and quantitative late gadolinium enhancement in unrecognized myocardial infarction. Eur J Radiol. 2017;92:11-6. doi:10.1016/j.ejrad.2017.04.012.
- Diaz-Navarro RA, Kerkhof PLM. Left Ventricular Global Function Index and the Impact of its Companion Metric. Front Cardiovasc Med. 2021;8:695883. doi:10.3389/fcvm.2021.695883.
- Desai MY, Mentias A, Alashi A, et al. LV Global Function Index Provides Incremental Prognostic Value Over LGE and LV GLS in HCM. JACC Cardiovasc Imaging. 2020;13(9):2052-4. doi:10.1016/j.jcmg.2020.03.023.
- Nwabuo CC, Moreira HT, Vasconcellos HD, et al. Left ventricular global function index predicts incident heart failure and cardiovascular disease in young adults: the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2019;20(5):533-40. doi:10.1093/ehjci/jev123.
- Larina VN, Lunev VI, Alekhin MN. Left ventricular global function index: prognostic value in patients with heart failure aged 60 years and older. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(5):2404. (In Russ.) Ларина В.Н., Лунев В.И., Алехин М.Н. Индекс глобальной функции левого желудочка: прогностическое значение у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в возрасте 60 лет и старше. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(5):2404. doi:10.15829/1728-8800-2020-2404.
- Kapustina AY, Minushkina LO, Alekhin MN, et al. Left ventricular global function index as a predictor of adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. Kardiologiia. 2021;61(8):23-31. (In Russ.) Капустина А.Ю., Минушкина Л.О., Алехин М.Н. и др. Индекс глобальной функции левого желудочка в качестве прогностического фактора сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом. Кардиология. 2021;61(8):23-31. doi:10.18087/cardio.2021.8.n1508.
- Tsivanyuk MM, Geltser BI, Shakhgeldyan KI, et al. Electrocardiographic, echocardiographic and lipid parameters in predicting obstructive coronary artery disease in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(6):5036. (In Russ.) Циванюк М.М., Гельцер Б.И., Шахгельдян К.И. и др. Электрокардиографические, эхокардиографические и липидные показатели в прогнозировании обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Российский кардиологический журнал. 2022;27(6):5036. doi:10.15829/1560-4071-2022-5036.

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



Практические аспекты оказания помощи пациентам с кардиогенным шоком

Новосадов М. М.¹, Новосадов В. М.², Джигоева О. Н.^{1,3}, Драпкина О. М.¹

Кардиогенный шок является ведущей причиной смертности среди пациентов с острым коронарным синдромом, для данной патологии характерны высокие показатели внутрибольничной и годовой летальности. В отечественной литературе данные по распространенности, диагностике и лечению пациентов с кардиогенным шоком ограничены, поэтому основной целью данной публикации является повышение информированности специалистов о современных подходах к диагностике и лечению этого состояния. В данном обзоре подробно рассматриваются основные причины развития кардиогенного шока, аспекты патофизиологии, современная классификация, диагностика и алгоритмы медикаментозной и немедикаментозной терапии пациентов с истинным кардиогенным шоком.

Ключевые слова: кардиогенный шок, инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность, реваскуляризация, инотропная поддержка, механическая поддержка.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²ГБУЗ ГКБ им. В. В. Вересаева ДЗМ, Москва; ³ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова, Москва, Россия.

Новосадов М. М.* — аспирант лаборатории кардиовизуализации, ORCID: 0000-0002-7080-7438, Новосадов В. М. — врач кардиолог, ORCID: 0000-0003-3753-9328, Джигоева О. Н. — руководитель лаборатории кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии, профессор кафедры терапии и профилактической медицины, ORCID: 0000-0002-5384-3795, Драпкина О. М. — профессор, д.м.н., академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

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

АД — артериальное давление, БАП — баллонный аортальный контрапульсатор, ВА-ЭКМО — веноартериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация, ДЗЛК — давление заклинивания легочных капилляров, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМбнСТ — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМнСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИФДЭ — ингибиторы фосфодиэстеразы, КШ — кардиогенный шок, ЛЖ — левый желудочек, МПК — механическая поддержка кровообращения, ОСН — острая сердечная недостаточность, ОКС — острый коронарный синдром, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, САД — систолическое артериальное давление, СВ — сердечный выброс, СИ — сердечный индекс, СЛР — сердечно-легочная реанимация, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, цАМФ — циклический аденозинмонофосфат, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация, сTnС — тропонин С, SVO₂ — сатурация смешанной венозной крови.

Рукопись получена 19.01.2023

Рецензия получена 26.01.2023

Принята к публикации 10.02.2023



Для цитирования: Новосадов М. М., Новосадов В. М., Джигоева О. Н., Драпкина О. М. Практические аспекты оказания помощи пациентам с кардиогенным шоком. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1S):5337. doi:10.15829/1560-4071-2023-5337. EDN CEEORE

Practical aspects of managing patients with cardiogenic shock

Novosadov M. M.¹, Novosadov V. M.², Dzhioeva O. N.^{1,3}, Drapkina O. M.¹

Cardiogenic shock is the leading cause of death among patients with acute coronary syndrome. This pathology is characterized by high rates of in-hospital and annual mortality. In Russian literature, data on the prevalence, diagnosis and treatment of patients with cardiogenic shock are limited. Therefore, the main aim of this publication is to increase the awareness of specialists about modern approaches to the diagnosis and treatment of this condition. This review discusses in detail the main causes of cardiogenic shock, aspects of pathophysiology, modern classification, diagnosis, and algorithms for pharmacological and non-drug therapy in patients with cardiogenic shock.

Keywords: cardiogenic shock, myocardial infarction, acute heart failure, revascularization, inotropic support, mechanical support.

Relationships and Activities: none.

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; ²V. V. Veresaev City Clinical Hospital, Moscow; ³A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia.

Novosadov M. M.* ORCID: 0000-0002-7080-7438, Novosadov V. M. ORCID: 0000-0003-3753-9328, Dzhioeva O. N. ORCID: 0000-0002-5384-3795, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
pegasustimi@gmail.com

Received: 19.01.2023 **Revision Received:** 26.01.2023 **Accepted:** 10.02.2023

For citation: Novosadov M. M., Novosadov V. M., Dzhioeva O. N., Drapkina O. M. Practical aspects of managing patients with cardiogenic shock. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1S):5337. doi:10.15829/1560-4071-2023-5337. EDN CEEORE

Ключевые моменты

- Кардиогенный шок остается лидирующей причиной смертности несмотря на прогресс в терапии.
- Обзор наталкивает на мысль о создании регистра пациентов с кардиогенным шоком на территории РФ с целью дальнейшей оптимизации протоколов лечения.

Key messages

- Cardiogenic shock remains the leading cause of death despite advances in therapy.
- The review suggests the creation of a registry of patients with cardiogenic shock in the Russian Federation in order to further optimize treatment protocols.

Болезни системы кровообращения и в XXIV сохраняют ведущую позицию в структуре смертности населения в развитых странах [1]. Ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний умирает свыше 17,3 млн людей. Болезни сердца и сосудов, ассоциированные с атеросклерозом, остаются одной из самых сложных и нерешенных проблем современной кардиологии, поскольку именно острые формы ишемической болезни сердца (ИБС) являются причиной развития кардиогенного шока (КШ) в 82% случаев [2, 3].

КШ является самым тяжелым и прогностически неблагоприятным осложнением острых форм ИБС. Истинная распространенность КШ неизвестна, но в консенсусе Европейского общества кардиологов от 2019г [4] приводятся данные, что 3-5% всех случаев госпитализаций по поводу острой сердечной недостаточности (ОСН) приходится на пациентов в состоянии истинного КШ. Внутрибольничная смертность, даже в условиях современных методов оказания помощи, находится в диапазоне 30-60%, при том, что большая часть летальных исходов происходит в течение 24 ч от момента поступления. Годовая смертность пациентов после перенесенного КШ составляет 50-60%, и большая часть летальных исходов случается в первые 30-60 дней от момента выписки из стационара. Частота КШ у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) составляет 30-40% [5]. При том, что интересно: десятилетие назад считалось, что КШ возникает в основном при ОКС, однако в большом регистре США, посвященном проблемам КШ [6], прослеживается закономерная динамика снижения количества пациентов с КШ, связанных с инфарктом миокарда (ИМ), с 65,3% до 45,6% в период с 2005 по 2014гг. Похожий тренд прослеживается и в канадском регистре интенсивной помощи, а именно: только треть шоковых пациентов имели при поступлении ИМ, в то время как ~18% пациентов поступали с декомпенсацией сердечной недостаточности (СН) на фоне ишемической кардиомиопатии без острого ИМ, 28% имели неишемическую кардиомиопатию и другие причины: рецидивирующая желудочковая тахикардия, тяжелая клапанная болезнь сердца [7]. Целью дан-

ного обзора является привлечение внимания специалистов к этой актуальной проблеме, характеризующейся высокой летальностью, побуждение к формированию междисциплинарных команд кардиологов и анестезиологов-реаниматологов и возможности создания единого регистра пациентов с КШ в нашей стране.

Определение, классификация и эпидемиология КШ

Наиболее грозной формой ИБС является ОКС, в современной классификации которого выделяют 2 основные формы: ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) и ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST), куда также относится нестабильная стенокардия [8-12]. ИМпST является менее благоприятной формой острой ИБС за счет высокой частоты развития осложнений [13], среди которых можно выделить нарушения ритма и проводимости сердца, вовлечение правого желудочка (ПЖ), ОСН и механические осложнения: разрыв свободной стенки левого желудочка (ЛЖ), разрыв межжелудочковой перегородки, отрыв сосочковой мышцы митрального клапана. ОСН по-прежнему остается самым частым осложнением ИМпST и, по-видимому, одним из наиболее важных неблагоприятных прогностических факторов [14]. Ведущим механизмом развития ОСН является сократительная дисфункция миокарда ЛЖ, вызванная обширной зоной некроза. Среди других причин развития ОСН также можно выделить: нарушения ритма и проводимости сердца, механические осложнения, коморбидные факторы. Неблагоприятными факторами течения ОСН являются:

1. Тяжелые проявления системных застойных явлений, характеризующиеся развитием отека легких (Killip III).

2. Гипотензия — снижение артериального давления (АД) <90 мм рт.ст. Причиной может быть как дисфункция ПЖ, так и ЛЖ, нарушения ритма, механические осложнения. Длительно сохраняющаяся гипотензия >30 мин приводит к острому повреждению почек и другим системным осложнениям.

3. Снижение сердечного индекса (СИ) <2,2 л/мин/м², приводящее к тканевой гипоперфузии и развитию кардиоренального синдрома с формированием олигоанурии.

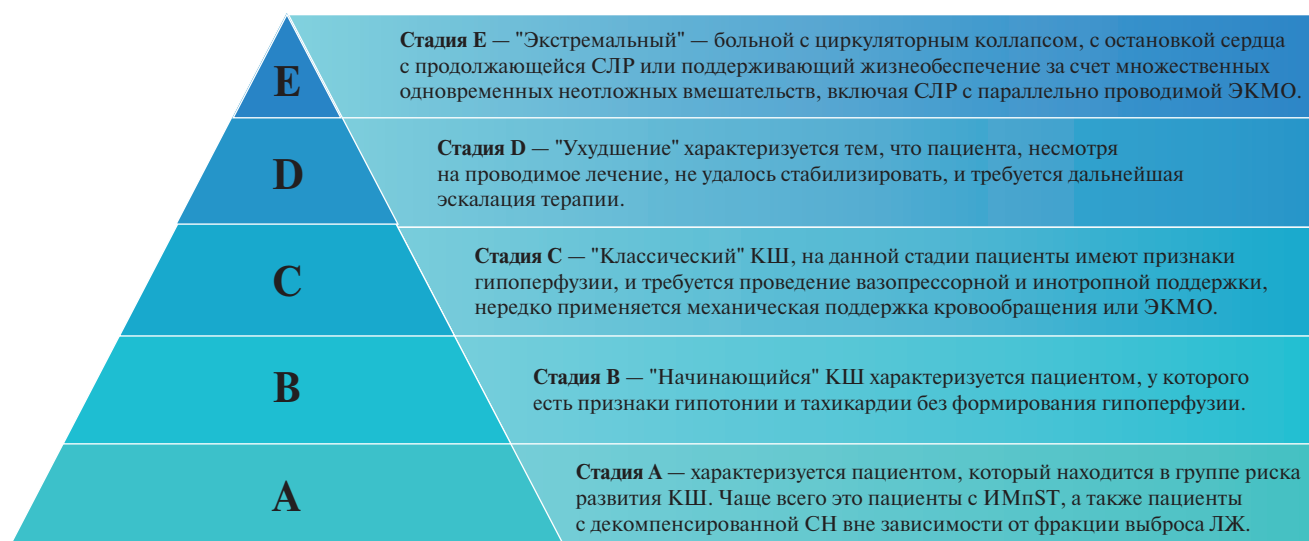


Рис. 1. Классификация КШ ([18], с разрешения издательства Wiley).

Сокращения: ИМпСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, КШ — кардиогенный шок, ЛЖ — левый желудочек, СЛР — сердечно-легочная реанимация, ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация.

КШ по-прежнему остается самым грозным осложнением ОШН, а также наиболее частой причиной смертности пациентов в блоке кардиореанимации [15]. В определении КШ отражено, что это состояние критической гипоперфузии и тканевой дизоксии: снижение насыщения тканей кислородом вследствие заболеваний сердца. В реальной клинической практике диагноз КШ ставится на основании таких клинических критериев, как персистирующая гипотензия <90 мм рт.ст. без адекватного ответа на тест с волеической нагрузкой и сопровождающаяся клиническими признаками органной гипоперфузии: похолодание конечностей, олигоанурия <20 мл/ч и изменения со стороны ментального статуса. Кроме того, есть и биологические маркеры тканевой дизоксии: повышение уровня лактата крови >2 ммоль/л [16].

В современной классификации КШ [17] выделяют 3 стадии:

1. Стадия пре-КШ: пациенты с систолическим АД (САД) >90 мм рт.ст., но с признаками гипоперфузии: похолодание конечностей, олигоанурия <20 мл/ч и изменения со стороны ментального статуса.

2. Стадия истинного КШ с САД <90 мм рт.ст. в течение >30 мин, потребностью в инотропной или механической поддержке внутриаортальный баллонным контрапульсатором, снижение СИ $<2,2$ л/мин/м², повышением давления наполнения как ЛЖ, так и ПЖ (повышение давления заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК) и центрального венозного давления).

3. Стадия рефрактерного КШ, которая по гемодинамическим параметрам не отличается от 2-й стадии, однако нет положительного ответа на проводимую терапию.

Ассоциацией сердечно-сосудистых и интервенционных хирургов [18] предложена расширенная версия классификации КШ от А-Е (рис. 1). Стадия А — это пациент, который имеет риск развития КШ. Обычно на этой стадии не отмечается признаков или симптомов, патогномоничных для истинного КШ. У таких пациентов не отмечается значимых отклонений в рамках клинико-инструментальных методов обследования, однако есть риск его развития. Чаще всего это пациенты с ИМпСТ, а также пациенты с декомпенсированной СН вне зависимости от фракции выброса (ФВ) ЛЖ. Такие пациенты нуждаются в непрерывном круглосуточном мониторинге витальных параметров в отделении реанимации.

Стадия В: "Начинающийся" КШ (прешок/компенсированный шок) характеризуется тем, что у пациента есть признаки гипотонии и тахикардии без формирования гипоперфузии. На данной стадии может наблюдаться легкая перегрузка объемом, уровень лактата при этом в норме.

Стадия С: "Классический" КШ, на данной стадии пациенты имеют признаки гипоперфузии, и требуется проведение вазопрессорной и инотропной поддержки, нередко применяется вспомогательная механическая поддержка кровообращения (МПК) или экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО). У данных пациентов наблюдается уровень среднего АД <60 мм рт.ст., и САД <90 мм рт.ст. вместе с гипоперфузией. Лабораторные данные могут включать признаки нарушения функции почек, повышенный уровень лактата, натрийуретического пептида и ферментов печени. При инвазивном мониторинге гемодинамики отмечается снижение СИ $<2,2$ л/мин/м².

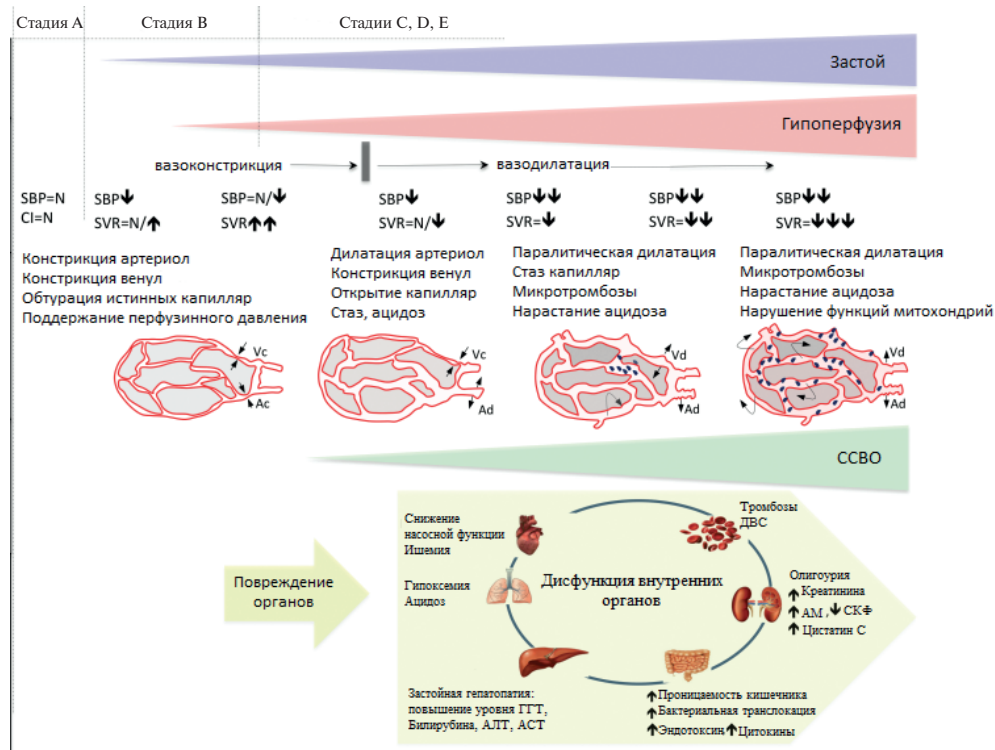


Рис. 2. Макроорганный дисфункция при КШ ([4], с разрешения издательства Wiley).

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АМ — азот мочевины, АСТ — аспаратаминотрансфераза, ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза, ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССВО — синдром системного воспалительного ответа, Ас — констрикция артериол, Ад — дилатация артериол, CI — сердечный индекс, SBP — систолическое артериальное давление, SVR — системное сосудистое сопротивление, Vc — констрикция венул, Vd — дилатация венул.

Стадия D: "Ухудшение" характеризуется тем, что пациента, несмотря на проводимое лечение, не удалось стабилизировать, и требуется дальнейшая эскалация терапии. Кроме того, прошло не <30 мин после инициации лечения, но пациент не ответил на лечение, и сохраняется гипотензия и гипоперфузия органов-мишеней. Эскалация заключается в увеличении степени вазопрессорной и инотропной поддержки для устранения гипоперфузии и нередко присоединения МПК после начального периода наблюдения. Коллеги из ГКБ № 52 г. Москвы показывают, что активно применяют ЭКМО при рефрактерном истинном КШ и при остановке кровообращения, как терапию критических состояний [19].

Стадия E: КШ "Экстремальный" — больной с циркуляторным коллапсом — рефрактерная к лечению гипотензия, часто (но не всегда) наблюдается остановка кровообращения с продолжающейся сердечно-легочной реанимацией (СЛР) или поддержание жизнеобеспечения происходит за счет множественных одновременных неотложных вмешательств, включая СЛР с параллельно проводимой ЭКМО. Это пациенты, с которыми работает мультидисциплинарная команда с врачами разных специальностей, начиная от кардиолога-интенсивиста, заканчивая кардиохирургом. Вся их работа у постели больно-

го направлена для принятия решений нескольких одновременных проблем, связанных с отсутствием клинической стабильности пациента. Опять же в работах российских специалистов [20] делается вывод, что для работы в кардиологическом блоке идеально подходит кардиолог-интенсивист — врач, который в равной степени компетентен как в клинической кардиологии, так и в интенсивной медицине.

Механизм развития КШ

Основополагающим механизмом развития КШ чаще всего является острое снижение сократимости ЛЖ из-за ишемии, которая прежде всего вызывает выраженное снижение сократительной способности миокарда, что в первую очередь запускает порочный круг снижения СИ, которое дальше приводит к формированию гипотензии, которые в совокупности ухудшают СИ, а это в дальнейшем еще сильнее усугубляет коронарную гипоперфузию [21]. Нарушение сократительной функции ПЖ и микроциркуляторная недостаточность также могут способствовать возникновению и ухудшению течения КШ. Снижение сердечного выброса (СВ) влияет на коронарную перфузию, что приводит к нарушению сократимости миокарда и прогрессированию КШ. Нарушение микроциркуляции у больных с декомпенсацией СН и КШ было отмечено еще в работе [22],

которая показала, что доля перфузируемых мелких (20 мкм) сосудов была ниже у пациентов с СН и КШ, чем у пациентов контрольной группы с СН без КШ (63% [46-65%] и 49% [38-64%] vs 92% [90-93%], $p=0,001$). Из этого можно сделать вывод, что нарушение микроциркуляции довольно часто встречается у пациентов с КШ и сопряжено с плохим прогнозом. Наличие обструктивного атеросклеротического поражения коронарных артерий может дополнительно усугубить снижение коронарной перфузии.

В консенсусе Европейского общества кардиологов [4] большое внимание в развитии КШ и его патофизиологии уделяется микроциркуляции и мультиорганной дисфункции (рис. 2). Связано это прежде всего с тем, что микроциркуляторная сеть является поток-зависимой, снижение СВ с компенсаторным повышением сосудистого тонуса снижают чувствительность капилляров, что не соответствует требованиям клеточного метаболизма, и это прежде всего приводит к клеточной гипоксии. Однако даже при тяжелой гипоксии жизнеспособность и функции митохондрий сохраняются в течение нескольких часов, и животные модели предполагают первоначальную активацию митохондриальной цепи переноса кислорода для поддержания нормального функционирования для поддержания метаболических потребностей [23]. Как видно из субанализа исследования CULPRIT-SHOCK [24] была выявлена независимая корреляция между микроциркуляторной перфузией и комбинированной конечной точкой 30-дневной смертности, проведением заместительной почечной терапии, особенно у пациентов с гемодинамическим несоответствием между параметрами микро- и макроциркуляции [25]. Важная роль в механизме развития КШ принадлежит также системному воспалению, оно может наблюдаться у 20-40% пациентов с КШ, и в конечном счете приводит к снижению системного сосудистого сопротивления [26]. Повышенный уровень цитокинов (интерлейкина-1 β , 6, 7, 8 и 10) был обнаружен у пациентов вскоре после начала развития КШ, что является предиктором смертельного исхода [27]. Продукция оксида азота и других медиаторов воспаления приводит к развитию вазодилатации, ухудшающей макроциркуляцию. Инфекция осложняет течение примерно 20-30% случаев КШ [28]. Риски инфекции включают сосудистый доступ, а также повреждение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, связанное с гипоперфузией, и, как следствие, бактериальную транслокацию. Полиорганная дисфункция является результатом макрогемодинамических изменений и ассоциирована с плохим прогнозом. Несмотря на то, что ФВ ЛЖ является маркером неблагоприятного прогноза у пациентов с КШ, вопреки распространенному мнению, сократительная функция ЛЖ не всегда резко снижена, что было показано, напри-

мер, в исследовании [29] SHOCK, где большая часть пациентов имела ФВ >30%. Немаловажным фактором является и наличие не только сократительной дисфункции у этих пациентов, но нарушения диастолической функции с рестриктивным паттерном, приводящим к повышению давления наполнения. В своей работе Reynolds HR, et al. [30] подробно описали эхокардиографические паттерны, встречаемые при КШ. Паттерн повышенного давления наполнения наблюдался у 60,9% обследованных пациентов. Пациенты с этим паттерном имели более низкую ФВ ЛЖ (31,1% vs 39,0%, $p=0,02$) и более высокий индекс движения стенки ЛЖ (2,1 vs 1,8, $p=0,05$). Пациентам с тяжелыми нарушениями диастолической функции чаще проводилась контрпульсация во время эхокардиографии (73,7% vs 43,5%, $p=0,03$). Рестриктивный паттерн имел положительную прогностическую ценность 80% для повышенного ДЗЛК ≥ 20 мм рт.ст. Тридцатидневная выживаемость составила 53,9% с рестрикцией по сравнению с 68,0% без рестрикции, $p=0,31$. Таким образом, можно сделать вывод, что рестриктивный паттерн наполнения часто встречается у пациентов с КШ и ассоциирован с его неблагоприятным течением. КШ может встречаться и при поражении ПЖ, однако процент таких пациентов гораздо меньше, т.к. большая часть больных встречается именно с первичной левожелудочковой недостаточностью. Изучая регистр по пациентам с КШ, некоторые исследователи [31] приходят к выводу, что пациенты с инфарктом ПЖ имеют исходы, сопоставимые с исходами у пациентов с КШ и левожелудочковой недостаточностью. Механизм развития левожелудочковой недостаточности примерно следующий: дисфункция ПЖ влияет на сократительную способность ЛЖ, не только уменьшая преднагрузку ЛЖ, но и за счет воздействия проллабирования межжелудочковой перегородки на геометрию ЛЖ, что приводит к снижению его сократимости. Исследователями были сделаны следующие выводы: пациенты с преобладающим шоком на фоне поражения ПЖ были моложе, с меньшей частотой предшествующего ИМ (25,5 vs 40,1%, $p=0,047$), переднего ИМ и многососудистого поражения (34,8 vs 77,8%, $p=0,001$), также было затрачено меньше времени от постановки диагноза ИМ до диагноза КШ (2,9 vs 6,2 ч, $p=0,003$) по сравнению с больными с шоком на фоне поражения ЛЖ. Госпитальная летальность составила 53,1% по сравнению с 60,8% ($p=0,296$) для больных с преобладанием шока ПЖ и ЛЖ, соответственно, а влияние реваскуляризации на смертность не отличалось между группами. Сделаны выводы о том, что КШ на фоне недостаточности ПЖ имеет такой же неблагоприятный прогноз, как и истинный КШ ЛЖ. Таким образом, мы видим, что истинный КШ приводит к развитию макро- и микроорганной дисфункции, нередко приводящей к летальному ис-

ходу. Нестабильность показателей гемодинамики и тяжесть состояния такой когорты пациентов наталкивает на мысль о скорости принятия решений и своевременности оказания им грамотной медицинской помощи.

Лечение КШ

Пытаясь ответить на вопрос, что является основой терапии таких тяжелых пациентов с признаками истинного КШ, очевидно, что важно понимать механизм развития КШ в каждом конкретном клиническом случае, и надо пытаться воздействовать на всю цепь макроорганной дисфункции. Наверное, наиболее важным является проведение реваскуляризации таким пациентам, т.е. должно быть проведено экстренное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) [32]. В другом обзоре [33] авторы показывают, что пациенты с восстановлением спонтанного кровообращения после успешной СЛР должны быть как можно скорее доставлены в ЧКВ-центр. Ранняя неотложная эхокардиография и лабораторные исследования (оценка кислотно-щелочного состава крови, определения уровня лактата) важны и могут быть выполнены в операционной, но только с ограниченной задержкой, не откладывая проведение ЧКВ. Сортировка, стабилизация и диагностическая оценка таких пациентов являются необходимыми перед проведением инвазивного лечения. Стабильным пациентам с факторами риска шока (стадия А) или в случае прекардиогенного шока (стадия В), как правило, может быть сразу проведена коронарная ангиография с последующей реваскуляризацией инфаркт-связанной артерией, при этом командой врачей должна постоянно проводится клинико-лабораторная и физикальная переоценка пациентов на предмет прогрессирования шока раз в 60 мин. Пациентам при более тяжелых формах КШ (стадии С-Е), как правило, может сначала потребоваться стабилизация с учетом уровня АД, состояния перфузии органов-мишеней, оксигенации и кислотно-щелочного статуса. Однако надо помнить, что в случаях ИМпСТ любые необходимые усилия по стабилизации должны быть ускорены, чтобы свести к минимуму задержку реперфузионной терапии, потому как каждые 10-мин задержки приводят к 3 смертельным исходам на 100 пациентов, подвергнутых ЧКВ [34].

Какие возможности стабилизации состояния пациентов имеются в настоящее время? Внутривенные инотропные и вазопрессорные средства были и остаются основными в неотложной терапии КШ. Эти средства могут повышать сократимость желудочков и СВ, снижать давление наполнения и сохранять перфузию органов-мишеней. Среди наиболее часто используемых препаратов можно выделить добутамин, который является прямым агонистом β_2 -адренорецепторов с положительным инотропным эффектом, помимо него можно выделить также нор-

адреналин, стимулирующий как α , так и β -адренорецепторы, но больше именно с вазопрессорным эффектом и минимальным инотропным, а также милринон и левосимендан [35]. Норадrenalин является довольно сильным и надежным вазопрессором с минимальным инотропным эффектом, что немаловажно, учитывая наличие компенсаторной тахикардии у такой категории больных, а также нередко норадrenalин применяется в комбинации с добутамином. Применение вазопрессорных средств при тяжелом истинном КШ оправдано тем, что у многих пациентов эффективность перфузии органов-мишеней напрямую коррелирует с АД: а именно с САД или как его нередко называют перфузионным АД, которое при снижении <60 мм рт.ст. повышает госпитальную летальность. Норадrenalин в данном случае не только может поддерживать перфузию внутренних органов на адекватном уровне, но и стимулирует увеличение АД без какого-либо сопутствующего увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС). В настоящее время нет сравнительных исследований чистых инотропных и вазодилатирующих препаратов при КШ. В клинической практике [36], как уже было отмечено, можно использовать три препарата: добутамин, являющийся чистым инотропом, а также левосимендан и ингибиторы фосфодиэстеразы (ИФДЭ), оба из которых являются комбинированными препаратами-инодилаторами. Интересно, что эти три препарата действуют разными путями. Добутамина является преимущественно β_1 -адреномиметиком со слабой активностью на β_2 и α_1 рецепторы. ИФДЭ предотвращает расщепление циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). В миокарде повышенный уровень цАМФ активирует протеинкиназу А, которая, в свою очередь, производит фосфорилирование кальциевых каналов, увеличивая приток кальция в кардиомиоцит, что в свою очередь увеличивает сократительной способности. В гладкой мускулатуре повышенный уровень цАМФ ингибирует киназу легких цепей миозина — это прежде всего вызывает артериальную и венозную вазодилатацию. Левосимендан взаимодействует с Ca^{2+} -насыщенным тропонином С (сТnC), и это лежит в основе его Ca^{2+} -сенситизирующего механизма. Участок взаимодействия для левосимендана на молекуле сТnC был локализован на гидрофобном N-домене, в непосредственной близости с так называемой областью линкера D/E, следствием связывания левосимендана является то, что Ca^{2+} -насыщенный сТnC стабилизируется в присутствии препарата, тем самым повышая инотропную функцию кардиомиоцитов. Данный препарат также оказывает сосудорасширяющее действие на гладкую мускулатуру сосудов, опосредованный через открытие чувствительных к аденозинтрифосфату калиевых каналов [37], несмотря на весь положительный пул эффектов,

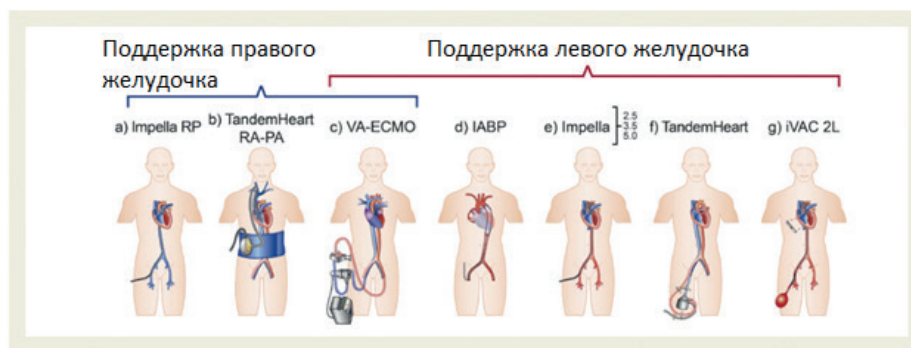


Рис. 3. Приборы для проведения механической поддержки ЛЖ и ПЖ ([16], с разрешения издательства European Heart Journal).

левосимendan обычно рассматриваются как агент второй линии терапии КШ. На основании клинического опыта, доступности и затрат, добутамин обычно рекомендуется как препарат первой линии. Было показано, что при КШ добутамин значительно увеличивает ЧСС, СИ и сатурацию смешанной венозной крови (SVO_2) при снижении как ДЗЛК, так и уровня лактата. Было обнаружено, что милринон, относящийся к классу ИФДЭ, значительно не увеличивает ЧСС при снижении ДЗЛК и увеличении СИ, однако заметного увеличения SVO_2 или снижения уровня лактата отмечено не было. В конце концов, оба препарата были связаны с развитием аритмий и системной гипотензии, однако исследования полагают, что милринон и добутамин продемонстрировали схожие профили эффективности и безопасности, но с небольшой разницей в побочных эффектах. Выбор милринона или добутамина в качестве начальной инотропной терапии при КШ может в большей степени зависеть от переносимости нежелательных явлений [38]. Что касается дофамина, то это эндогенный катехоламин, сердечно-сосудистые эффекты которого напрямую зависят от дозы. В небольшой дозировке (2 мкг/кг) вызывают вазодилатацию за счет стимуляции дофаминергических рецепторов гладкой мускулатуры — D1, доминирующих в эндотелии чревных и почечных артериях. Помимо этого, стимуляция рецепторов D1 типа вызывает натрийурез за счет ингибирования натрий-калиевой АТФазы, и за счет ускорения почечного кровотока при стимуляции рецепторов в почечной артерии, помимо этого также отмечено снижение реабсорбции натрия в проксимальном канальце, что особенно важно у пациентов с тяжелыми формами СН. В средних дозах (2–5 мкг/кг/мин) дофамин стимулирует β -рецепторы сердца и симпатические рецепторы сосудов, вызывая чистый положительный инотропный эффект. В более высоких дозах (5–15 мкг/кг/мин) происходит альфа-адренергическая стимуляция с периферической артериальной и венозной констрикцией. Эффекты дофамина при КШ включают повышение ЧСС (+11%), СВ (+40%), ударного объема

(+30%) и ДЗЛК (+2,4 мм рт.ст.), но в больших дозах препарат повышает системное сосудистое сопротивление [39]. Поэтому дофамин все-таки лучше не использовать при КШ, несмотря на все его положительные эффекты. Было показано, что дофамин связан с увеличением 28-дневной летальности по сравнению с норадреналином. В исследование [40] было включено 1679 пациентов, из которых 858 получали в качестве основной линии вазопрессорной терапии дофамин и 821 норадреналин для восстановления и поддержания перфузионного давления. Значимой разницы в уровне смертности через 28 дней отмечено не было (52,5% в группе дофамина и 48,5% в группе норадреналина), однако жизнеугрожающих нарушений ритма сердца было больше в группе дофамина (207 событий (24,1%) vs 102 события (12,4%), $p < 0,001$). Субанализ показал, что дофамин, по сравнению с норадреналином, ассоциирован с повышенным уровнем летальности на 28-й день среди 280 пациентов с КШ, но не среди пациентов с септическим шоком или гиповолемическим шоком ($p = 0,03$ для КШ, $p = 0,19$ для септического шока и $p = 0,84$ для гиповолемического шока). Еще один метаанализ, посвященный проведению инотропной и вазопрессорной поддержки, показал [41], что норадреналин был ассоциирован с более низким показателем 28-дневной летальности, а также более низким риском аритмических событий. Это преимущество норадреналина над дофамином наблюдается независимо от наличия или отсутствия КШ, вызванного ИБС. Что касается вазопрессина, то данный препарат не рекомендован к использованию, т.к. этот препарат не обладает инотропными свойствами, поэтому не улучшает индекс мощности сердца (показатель силы ударного объема на ЧСС обычно рассчитывается в ваттах/м²) и СИ, тогда как норадреналин увеличивает СИ. Следовательно, лучшим вазопрессорным препаратом в настоящее время считается норадреналин, обладающий таким значимым эффектом, как увеличение системного сосудистого сопротивления и поддержанием перфузионного давления на целевом уровне, в то время как оптимальным инотропом

является добутамин. Что касается методов МПК, то лучше их использовать как можно раньше при рефрактерности к терапии инодилаторами и вазопрессорами. Среди имеющихся аппаратов можно выделить баллонный аортальный контрапульсатор (БАП), аппараты поддержки Impella, Tandem Heart, а также веноартериальное ЭКМО (ВА-ЭКМО) (рис. 3). Согласно обзору, посвященному устройствам для МПК [42], БАП рассматривается как одна из лучших, наиболее часто используемых форм МПК. Аппарат состоит из надувного баллона, который соединен с двухпросветным катетером и насосом, который помогает при встречной пульсации. Катетер устанавливается в области нисходящей аорты, проксимальнее почечных артерий и дистальнее левой подключичной артерии. Наиболее используемой областью постановки является бедренная артерия. БАП обеспечивает поддержку работы сердца следующим образом: раздуваясь во время диастолы, происходит увеличение коронарной перфузии, а во время систолы баллон сдувается и создает вакуум, который сильно снижает давление в аорте и уменьшает постнагрузку ЛЖ, синхронизируя работу прибора с электрокардиографией пациента. Несмотря на простоту использования и доступность, БАП сопряжен с большим количеством сосудистых осложнений, нередко приводящих к иммобилизации пациента. Импелла (Impella) — это насос, который разгружает ЛЖ, направляя кровоток из ЛЖ в аорту, и может обеспечивать кровоток до >5 л/мин, в зависимости от используемого устройства: Impella 2.5 и Impella CP могут быть быстро имплантированы чрескожно в кат-лабе, в то время как Impella 5.0 требует хирургической имплантации. В отличие от БАП, Impella не требует использования триггера по электрокардиографии, что способствует стабильности даже на фоне тахикардий или электромеханической диссоциации. Несмотря на то, что обеспечивает лучшую гемодинамическую поддержку по сравнению с БАП, нет никаких доказательств улучшения выживаемости при КШ, в основном из-за сосудистых осложнений и кровотечений [43]. ВА-ЭКМО — это портативная форма устройства, напоминающая аппарат для искусственного кровообращения. Устройство имеет ряд компонентов, включая мембранный оксигенатор, контроллер, теплообменник, центробежный проточный насос, канюлю венозного притока и канюлю артериального оттока. В процессе ЭКМО деоксигенированная кровь из правого предсердия (ПП) направляется в мембранный оксигенатор для оксигенации, а затем направляется в теплообменник для согревания, а затем в контроллер для перекачивания обратно в артериальную систему. У пациентов с недостаточностью ПЖ ВА-ЭКМО можно канюлировать из ПП в легочную артерию. Чаще всего применяется периферическая ВА-ЭКМО, которая увеличивает

постнагрузку ЛЖ, что напрямую влияет на повышенное ДЗЛК, что в конечном итоге может увеличить застой в легких. Стратегии декомпрессии для вентилиции ЛЖ включают дополнительные процедуры, такие как БАП, септостомию и гибридный контур. Когда восстановление сердца предшествует восстановлению легких, приток деоксигенированной крови в восходящую аорту приводит к гипоксии верхней части тела, данный синдром носит название синдром Арлекина, требующей уменьшения СВ или реконфигурации аппарата до тех пор, пока легкие не восстановятся. Применение ВА-ЭКМО оказывает значительное влияние на качество жизни пациента, в исследовании [44] продемонстрировано, что ВА-ЭКМО ассоциировано со значительным улучшением 30-дневной выживаемости в обеих группах по сравнению с БАП, и не отмечено различий при по сравнению с TandemHeart или Impella. Стоит отметить, что оптимальной практикой является идея совмещения БАП и ВА-ЭКМО. БАП может нейтрализовать нежелательные эффекты ВА-ЭКМО, такие как уменьшение постнагрузки, а также увеличить коронарную перфузию. Что касается искусственной вентилиции легких, то можно сделать вывод о том, что острая респираторная недостаточность с использованием или без использования искусственной вентилиции легких коррелирует с более высокой госпитальной летальностью, в связи с чем пациенту, находящемуся в состоянии КШ, скорее должна быть проведена интубация, потому как дополнительная затрата энергии на поддержание высокой частоты дыхания, не способной компенсировать развивающееся вентилиционно-перфузионное несоответствие с метаболическим ацидозом, может привести к прогрессированию КШ. Особую осторожность стоит уделять вентилиции легких под положительным давлением при КШ на фоне дисфункции ПЖ, т.к. высокие показатели положительного давления конца выдоха могут усугублять течение недостаточности ПЖ [45]. Также при развитии кардиоренального синдрома должна проводиться заместительная почечная терапия — непрерывная вено-венозная гемодиализация рекомендуется при тяжелом остром почечном повреждении (креатинин $\geq 2 \times$ исходный уровень и диурез $<0,5$ мл/кг/ч в течение ≥ 12 ч) или при тяжелой гиперволеми, электролитных нарушениях или выраженных изменениях со стороны кислотно-щелочного равновесия [46].

Заключение

КШ — сложный многофакторный клинический синдром с чрезвычайно высокой смертностью, с быстрым последующим развитием полиорганной недостаточности и летального исхода. Клинических и регистрационных исследований по данному направлению мало, и результаты их остаются не со-

всем удовлетворительными. В будущих многоцентровых исследованиях следует рассмотреть вопрос о своевременном назначении единообразной патофизиологически подходящей терапии в надлежащем образом отобранной выборке пациентов с КШ [4]. Также необходимы образовательные мероприятия, повышающие уровень осведомленности специали-

тов о современных принципах терапии пациентов с осложненными формами коронарогенных и некоронарогенных заболеваний миокарда.

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

Литература/References

- Laslett L, Alagona P, Clark B, et al. The worldwide environment of cardiovascular disease: Prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(25):1-49. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.002.
- Bauersachs R, Zeymer U, Briere J, et al. Burden of Coronary Artery Disease and Peripheral Artery Disease: A Literature Review. *Cardiovasc Therapy*. 2019;2019:26:e8295054. doi:10.1155/2019/8295054.
- Malakar A, Choudhury D, Halder B, et al. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *Journal of Cellular Physiology*. 2019;234(10):16812-23. doi:10.1002/jcp.28350.
- Chioncel O, Parissis J, Mebazaa A, et al. Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(8):1315-41. doi:10.1002/ehfj.1922.
- Babaev A, Frederick PD, Pasta DJ, et al. Trends in Management and Outcomes of Patients With Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. *JAMA*. 2005;294(4):448-54. doi:10.1001/jama.294.4.448.
- Shah M, Patnaik S, Patel B, et al. Trends in mechanical circulatory support use and hospital mortality among patients with acute myocardial infarction and non-infarction related cardiogenic shock in the United States. *Clinical Research in Cardiology*. 2018;107(4):287-303. doi:10.1007/s00392-017-1182-2.
- Berg D, Bohula E, Diepen S, et al. Epidemiology of Shock in Contemporary Cardiac Intensive Care Units: Data from the Critical Care Cardiology Trials Network Registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019;12(3):e005618. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005618.
- Wan M, Qian S, Huang Y, et al. Drug Discovery for Coronary Artery Disease. In: Wang, M. (eds) *Coronary Artery Disease: Therapeutics and Drug Discovery*. Advances in Experimental Medicine and Biology. 2020;1177:297-339; Springer, Singapore. doi:10.1007/978-981-15-2517-9_8.
- Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: Epidemiological update. *Eur Heart J*. 2014;35(42):2950-9. doi:10.1093/eurheartj/ehu299.
- Drapkina OM, Shalnova SA, Kutsenko VA, et al. Myocardial infarction in the population of some Russian regions and its prognostic value. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(6):4952. (In Russ.) Драпкина О.М., Куценко В.А., Шальнова С.А. и др. Инфаркт миокарда в популяции некоторых регионов России и его прогностическое значение. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(6):4952. doi:10.15829/1560-4071-2022-4952.
- Reed GW, Rossi JE, Cannon CP. Acute myocardial infarction. *The Lancet*. 2017;389(10065):197-210. doi:10.1016/S0140-6736(16)30677-8.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2019;40(3):237-69. doi:10.1093/eurheartj/ehy462.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2018;39(2):119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
- Velagaleti RS, Pencina MJ, Murabito JM. Long-term trends in the incidence of heart failure after myocardial infarction. *Circulation*. 2008;118(20):2057-62. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.784215.
- Boytsov SA, Akchurin RS, Pevzner DV, et al. Cardiogenic shock — the current state of the problem. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(10):126-36. (In Russ.) Бойцов С.А., Акчурин Р.С., Певзнер Д.В. и др. Кардиогенный шок — современное состояние проблемы. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(10):126-36. doi:10.15829/1560-4071-2019-10-126-136.
- Thiele H, Ohman EM, de Waha-Thiele S, et al. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction: An update 2019. *European Heart Journal*. 2019;40(32):2671-83. doi:10.1093/eurheartj/ehz363.
- Furer A, Wessler J, Burkhoof D. Hemodynamics of Cardiogenic Shock. *Interventional Cardiology Clinics*. 2017;6(3):359-71. doi:10.1016/j.iccl.2017.03.006.
- Baran D, Grines L, Bailey S, et al. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock: This document was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2019;94(1):29-37. doi:10.1002/ccd.28329.
- Lysenko MA, Ketskalo MV. Moscow health care system in the prism of global leadership: Collection of reports of the II scientific and methodological forum of health care organizers with international participation, Moscow, December 10-11, 2020. Moscow: State Budgetary Institution of the City of Moscow "Research Institute of Health Organization and Medical Management of the Department of Health of the City of Moscow", 2020. p. 146. (In Russ.) Лысенко М.А., Кецако М.В. Столичное здравоохранение в призме глобального лидерства: Сборник докладов II научно-методического форума организаторов здравоохранения с международным участием, Москва, 10-11 декабря 2020 года. Москва: Государственное бюджетное учреждение города Москвы "Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы", 2020. с. 146. ISBN: 978-5-907404-04-5.
- Arbolisvili GN, Lysenko MA, Lysenko SV. Cardiac care unit department. History, evolution, innovations, new challenges. *Moscow medicine*. 2020;3(37):54-66. (In Russ.) Арболишвили Г.Н., Лысенко М.А., Лысенко С.В. Кардиореанимация. История, эволюция, современность, новые вызовы. *Московская медицина*. 2020;3(37):54-66. EDN BASZWJ.
- Thiele H, Ohman E, Desch S, et al. Management of cardiogenic shock. *European Heart Journal*. 2015;36(20):1223-30. doi:10.1093/eurheartj/ehv051.
- De Backer D, Creteur J, Dubois M, et al. Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock. *American Heart Journal*. 2004;147(1):91-9. doi:10.1016/j.ahj.2003.07.006.
- Stenberg T, Kildal, Sanden E, et al. The acute phase of experimental cardiogenic shock is counteracted by microcirculatory and mitochondrial adaptations. *PLoS One*. 2014;9(9):e105213. doi:10.1371/journal.pone.0105213.
- Thiele H, Ibrahim A, Sandri M, et al. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(25):2419-32. doi:10.1056/nejmoa1710261.
- Jung C. Assessment of microcirculation in cardiogenic shock. *Current Opinion in Critical Care*. 2019;25(4):410-6. doi:10.1097/MCC.0000000000000630.
- Kohsaka S, Menon V, Lowe A, et al. Systemic Inflammatory Response Syndrome After Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. *Arch Intern Med*. 2005;165(14):1643-50. doi:10.1001/archinte.165.14.1643.
- Prondzinsky R, Unverzagt S, Lemm H, et al. Interleukin-6, -7, -8 and -10 predict outcome in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Clinical Research in Cardiology*. 2012;101(5):375-84. doi:10.1007/s00392-011-0403-3.
- Paronica J, Jarkovsky J, Malaska J, et al. Infectious complications and immune/inflammatory response in cardiogenic shock patients: A prospective observational study. *Shock*. 2017;47(2):165-74. doi:10.1097/SHK.0000000000000756.
- Hochman JS, Sleeper LA, Godfrey E, et al. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock: An international randomized trial of emergency PTCA/CABG-trial design. *American Heart Journal*. 1999;137(2):313-21. doi:10.1053/hj.1999.v137.95352.
- Reynolds HR, Anand SK, Fox JM, et al. Restrictive physiology in cardiogenic shock: Observations from echocardiography. *American Heart Journal*. 2006;151(4):890.e9-890.e15. doi:10.1016/j.ahj.2005.08.020.
- Jacobs AK, Leopold JA, Bates E, et al. Cardiogenic shock caused by right ventricular infarction: A report from the SHOCK registry. *Journal American College Cardiology*. 2003;41(8):1273-9. doi:10.1016/S0735-1097(03)00120-7.
- 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. *European Heart Journal*. 2021;42(14):1289-367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575.
- Henry TD, Tomez MI, Tamis-Holland JE, et al. Invasive Management of Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(15):e815-e829. doi:10.1161/CIR.0000000000000959.
- Wijns W, Naber CK. Reperfusion delay in patients with high-risk ST-segment elevation myocardial infarction: Every minute counts, much more than suspected. *European Heart Journal*. 2018;39(13):1075-7. doi:10.1093/eurheartj/ehy069.
- Levy B, Buzon J, Kimmoun A. Inotropes and vasopressors use in cardiogenic shock: When, which and how much? *Current Opinion in Critical Care*. 2019;25(4):384-90. doi:10.1097/MCC.0000000000000632.

-
36. Nativi-Nicolau J, Selzman CH, Fang JC, Stehlik J. Pharmacologic therapies for acute cardiogenic shock. *Current Opinion in Cardiology*. 2014;29(3):250-7. doi:10.1097/HCO.0000000000000057.
 37. Papp Z, Édes I, Fruhwald S, et al. Levosimendan: Molecular mechanisms and clinical implications: Consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan. *International Journal of Cardiology*. 2012;159(2):82-7. doi:10.1016/j.ijcard.2011.07.022.
 38. Lewis TC, Aberle C, Altshuler D, et al. Comparative Effectiveness and Safety Between Milrinone or Dobutamine as Initial Inotrope Therapy in Cardiogenic Shock. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2019;24(2):130-8. doi:10.1177/1074248418797357.
 39. Westfall TC, Westfall DP. Adrenergic agonists and antagonists. In: Brunton L.L., & Chabner B.A., & Knollmann B.C. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12e. McGraw Hill. ISBN 978-0-07-162442-8.
 40. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(9):779-89. doi:10.1056/NEJMoa0907118.
 41. Karami M, Hemradj VV, Ouweneel DM, et al. Vasopressors and inotropes in acute myocardial infarction related cardiogenic shock: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(7):1-12. doi:10.3390/jcm9072051.
 42. Ramteke H, Walke V. Management of advanced stage heart failures by mechanical circulatory supportive devices: current technologies and future perspectives. *Life Research*. 2022;5(3):2.
 43. Schrage B, Ibrahim K, Loehn T, et al. Impella support for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: Matched-pair iabp-shock II trial 30-day mortality analysis. *Circulation*. 2019;139(10):1249-58. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036614.
 44. Ouweneel DM, Schotborgh JV, Limpens J. Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Medicine*. 2016;42(12):1922-34. doi:10.1007/s00134-016-4536-8.
 45. Vallabhajosyula S, Kashani K, Dunlay SM. Acute respiratory failure and mechanical ventilation in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction in the USA, 2000-2014. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):96. doi:10.1186/s13613-019-0571-2.
 46. Ronco C, Bellomo R. Dialysis in intensive care unit patients with acute kidney injury: Continuous therapy is superior. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;2(3):597-600. doi:10.2215/CJN.00430107.
-

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