

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Благоприятный паттерн артериальной жесткости и сосудистого старения в уникальной когорте потомков людей, перенесших голодание на ранних этапах жизни

Особенности электрокардиограммы в 12 отведениях у пациентов с критическим аортальным стенозом

Ремоделирование левых отделов сердца как фактор риска развития ФП у пациентов после коррекции приобретенных пороков сердца

Комплексная оценка исходов ОИМ нижней стенки по данным эхокардиографии у пациентов после ЧКВ

Роль МРТ в выявлении миокардиального фиброза при жизнеугрожающих желудочковых аритмиях

Терапевтическая гипотермия при ОИМ

Легочная гипертензия и дисфункция ПЖ – предикторы тяжелого течения COVID-19

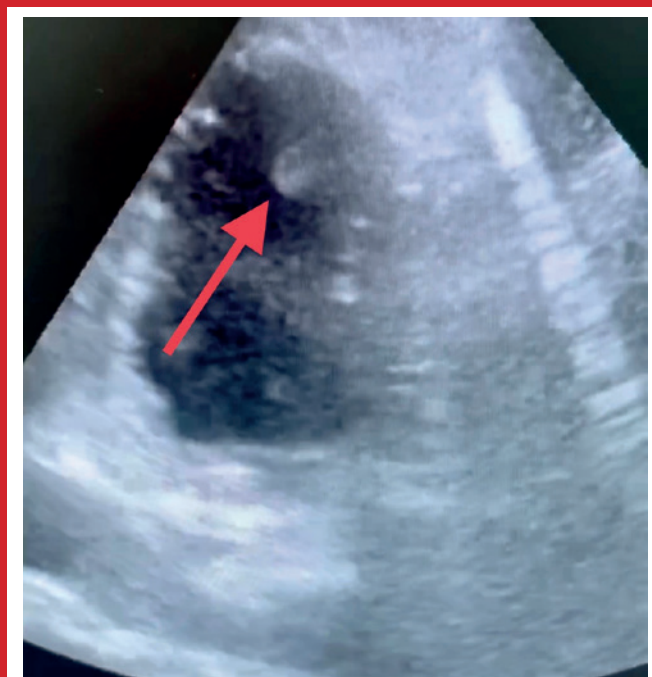


Рис. 3. Тромб в левом желудочке с флотирующими элементами.
См. на стр. 117.



В ФОКУСЕ:

Новые методы в диагностике, оценке риска и лечении



Российское
кардиологическое
общество

РЕГИОНАЛЬНЫЕ КОНГРЕССЫ

РОССИЙСКОГО
КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО
ОБЩЕСТВА



15–16 СЕНТЯБРЯ 2023 | ОМСК

10–11 НОЯБРЯ 2023 | ГРОЗНЫЙ



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.rosccardio.ru,
cardio.medi.ru/66.htm

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

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

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

**Открытый доступ к архивам
и текущим номерам**

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

**Ответственность за достоверность
рекламных публикаций несет рекламодатель**

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

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

Подписано в печать: 31.07.2023

Цена свободная

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 28 (7) 2023

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алекян Б. Г. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Беленков Ю. Н. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Бойцов С. А. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Васюк Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор

Воевода М. И. (Новосибирск) д.м.н., профессор, академик РАН

Галавич А. С. (Казань) д.м.н., профессор

Карпов Р. С. (Томск) д.м.н., профессор, академик РАН

Карпов Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор

Капиталан В. В. (Кемерово) д.м.н.

Кобякова О. С. (Москва) д.м.н., профессор

Козилова Н. А. (Пермь) д.м.н., профессор

Конради А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН

Лопатин Ю. М. (Волгоград) д.м.н., профессор

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

Михайлов Е. Н. (Санкт-Петербург) д.м.н.

Недошивин А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор

Никулина С. Ю. (Красноярск) д.м.н., профессор

Овчинников Д. А. (Санкт-Петербург)

Ревивили А. Ш. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Скибицкий В. В. (Краснодар) д.м.н., профессор

Стародубов В. И. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Таратухин Е. О. (Москва) доцент

Чазова И. Е. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Чернова А. А. (Красноярск) д.м.н., профессор

Чумакова Г. А. (Барнаул) д.м.н., профессор

Шальнова С. А. (Москва) д.м.н., профессор

Якушин С. С. (Рязань) д.м.н., профессор

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Таратухин Е. О. (Москва)

Адрес Редакции:

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

Издательство:

ООО "Силиця-Полиграф"
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)

Атьков О. Ю. (Москва)

Арутюнов Г. П. (Москва)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Гафаров В. В. (Новосибирск)

Говорин А. В. (Чита)

Дземешкевич С. Л. (Москва)

Дупляков Д. В. (Самара)

Караськов А. М. (Новосибирск)

Концевая А. В. (Москва)

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)

Либис Р. А. (Оренбург)

Недбайкин А. М. (Брянск)

Недогода С. В. (Волгоград)

Олейников В. Э. (Пенза)

Палеев Ф. Н. (Москва)

Покровский С. Н. (Москва)

Першуков И. В. (Воронеж)

Протасов К. В. (Иркутск)

Тюрина Т. В. (Ленинградская область)

Хлудеева Е. А. (Владивосток)

Шульман В. А. (Красноярск)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)

Стефан Анкер (Германия)

Салим Беркинбаев (Казахстан)

Рихард Чешка (Чешская республика)

Франческо Косентино (Италия)

Роберто Феррари (Италия)

Жан Шарль Фрушар (Франция)

Владимир Габинский (США)

Владимир Коваленко (Украина)

Мишель Комажда (Франция)

Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Стивен Ленц (США)

Жильбер Массар (Франция)

Маркку Ниеминен (Финляндия)

Питер Нильсон (Швеция)

Джанфранко Парати (Италия)

Михаил Попович (Молдова)

Фаусто Дж. Пинто (Португалия)

Адам Торбицки (Польша)

Ярле Вааге (Норвегия)

Панагиотис Вардас (Греция)

Маргус Виигимаа (Эстония)

Хосе-Луис Заморано (Испания)

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.*

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

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

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: kazamyatin@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://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

Submit a manuscript:

www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription:

www.rosradio.ru/ru/subscription.html

Open Access

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

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

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

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 28 (7) 2023

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

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

ASSOCIATE EDITORS

Bagrat G. Alekryan (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury N. Belenkov (Moscow) Professor, Academician RAS

Sergey A. Boytsov (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury A. Vasyuk (Moscow) Professor

Mikhail I. Voevoda (Novosibirsk) Professor, Academician RAS

Albert S. Galyavich (Kazan) Professor

Rostislav S. Karpov (Tomsk) Professor, Academician RAS

Yury A. Karpov (Moscow) Professor

Vasily V. Kashtalap (Kemerovo) MScD

Olga S. Kobyakova (Moscow) Professor

Natalya A. Koziolova (Perm) Professor

Aleksandra O. Konradi (St. Petersburg) Professor, Academician RAS

Yury M. Lopatin (Volgograd) Professor

Viacheslav Yu. Mareev (Moscow) Professor

Evgeny N. Mikhaylov (St. Petersburg) MScD

Alexandr O. Nedoshivin (St. Petersburg) Professor

Svetlana Yu. Nikulina (Krasnoyarsk) Professor

Dmitry A. Ovchinnikov (St. Petersburg)

Amiran Sh. Revishvili (Moscow) Professor, Academician RAS

Vitalii V. Skibitskiy (Krasnodar) Professor

Vladimir I. Starodubov (Moscow) Professor, Academician RAS

Evgeny O. Taratukhin (Moscow) Associate Professor

Irina E. Chazova (Moscow) Professor, Academician RAS

Anna A. Chernova (Krasnoyarsk) Professor

Galina A. Chumakova (Barnaul) Professor

Svetlana A. Shalnova (Moscow) Professor

Sergey S. Yakushin (Ryazan) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

Evgeny O. Taratukhin (Moscow)

Editorial office:

119049, Moscow,

ul. Shabolovka, 23-254

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Tel. +7 (985) 768 43 18

Publisher:

Silicea-Poligraf

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

ADVISORY BOARD

Aligadzhi A. Abdullaev (Makhachkala)
Oleg Yu. Atkov (Moscow)
Grigory P. Arutyunov (Moscow)
Yan L. Gabinsky (Ekaterinburg)
Valery V. Gafarov (Novosibirsk)
Anatoly V. Govorin (Chita)
Sergei L. Dzemeshkevich (Moscow)
Dmitry V. Duplyakov (Samara)
Alexandr M. Karaskov (Novosibirsk)
Anna V. Kontsevaya (Moscow)
Dmitry S. Lebedev (St. Petersburg)

Roman A. Libis (Orenburg)
Andrei M. Nedbaikin (Bryansk)
Sergey V. Nedogoda (Volgograd)
Valentin E. Oleynikov (Penza)
Philip N. Paleev (Moscow)
Sergey N. Pokrovskiy (Moscow)
Igor V. Pershukov (Voronezh)
Konstantin V. Protasov (Irkutsk)
Tatiana V. Tyurina (Leningradskaya oblast)
Elena A. Khludeeva (Vladivostok)
Vladimir A. Shulman (Krasnoyarsk)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamyan (Armenia)
Stefan Anker (Germany)
Salim Berkinbayev (Kazakhstan)
Richard Ceska (Czech Republic)
Francesco Cosentino (Italy)
Roberto Ferrari (Italy)
Jean Charles Fruchart (France)
Vladimir Gabinsky (USA)
Vladimir Kovalenko (Ukraine)
Michel Komajda (France)
Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)
Steven Lentz (USA)

Gilbert Massard (France)
Markku Nieminen (Finland)
Peter Nilsson (Sweden)
Gianfranco Parati (Italy)
Mihail Popovici (Moldova)
Fausto J. Pinto (Portugal)
Adam Torbicki (Poland)
Jarle Vaage (Norway)
Panagiotis Vardas (Greece)
Margus Viigimaa (Estonia)
Jose-Luis Zamorano (Spain)

EDITORIAL OFFICE

Managing Editor *Yulia V. Rodionova*

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

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

НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ

NEW IN DIAGNOSTICS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Толкунова К. М., Усольцев Д. А., Могучая Е. В., Бояринова М. А., Ерина А. М., Колесова Е. П., Кибкало С. В., Васильева Е. Ю., Артемов Н. Н., Ротарь О. П., Конради А. О., Шляхто Е. В.
Благоприятный паттерн артериальной жесткости и сосудистого старения в уникальной когорте потомков людей, перенесших голодание на ранних этапах жизни

7 Tolkunova K. M., Usoltsev D. A., Moguchaya E. V., Boyarinova M. A., Erina A. M., Kolesova E. P., Kibkalo S. V., Vasilyeva E. Yu., Artemov N. N., Rotar O. P., Konradi A. O., Shlyakhto E. V.
Favorable pattern of arterial stiffness and vascular aging in a unique cohort of offspring of early life famine survivors

Личикаки В. А., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Зюбанова И. В., Манукян М. А., Солонская Е. И., Вторушина А. А., Хунхинова С. А., Сухарева А. Е., Усов В. Ю., Фальковская А. Ю.
Особенности изменений показателей МР-томографии головного мозга под влиянием ренальной денервации у больных с резистентной гипертензией

19 Lichikaki V. A., Mordovin V. F., Pekarsky S. E., Zyubanova I. V., Manukyan M. A., Solonskaya E. I., Vtorushina A. A., Khunkhinova S. A., Sukhareva A. E., Usov V. Y., Falkovskaya A. Y.
Features of brain magnetic resonance imaging (MRI) changes under the influence of renal denervation in patients with resistant hypertension

Комлев А. Е., Блинова Е. В., Сахнова Т. А., Саидова М. А., Имаев Т. Э.
Особенности электрокардиограммы в 12 отведениях у пациентов с критическим аортальным стенозом

25 Komlev A. E., Blinova E. V., Sakhnova T. A., Saidova M. A., Imaev T. E.
Features of 12-lead electrocardiography in patients with critical aortic stenosis

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEW

Олейников В. Э., Аверьянова Е. В., Вдовкин А. В., Донецкая Н. А.
Роль магнитно-резонансной томографии в выявлении миокардиального фиброза при жизнеугрожающих желудочковых аритмиях

32 Oleinikov V. E., Averyanova E. V., Vdovkin A. V., Donetskaya N. A.
Role of magnetic resonance imaging in the detection of myocardial fibrosis in life-threatening ventricular arrhythmias

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

CLINICAL CASES

Диль С. В., Кирилин В. В., Иванов Н. М., Рябов В. В.
Диагностика и лечение сепсис-индуцированной кардиомиопатии с использованием гемосорбционной терапии. Клинический случай

39 Dil S. V., Kirilin V. V., Ivanov N. M., Ryabov V. V.
Diagnosis and treatment of sepsis-induced cardiomyopathy using hemosorption therapy: a case report

Чижова О. Ю., Бакулин И. Г., Скворцова Т. Э., Зуева Д. С., Болдуева С. А., Жорина О. М., Яковлев Д. А.
Первичная ангиосаркома под маской констриктивного перикардита. Клинический случай

44 Chizhova O. Yu., Bakulin I. G., Skvortsova T. E., Zueva D. S., Boldueva S. A., Zhorina O. M., Yakovlev D. A.
Primary angiosarcoma under the guise of constrictive pericarditis: a case report

ОЦЕНКА РИСКА

RISK EVALUATION

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Аверина И. И., МIRONENKO М. Ю., Глушко Л. А., Донаканян С. А., Бокерия Л. А.
Ремоделирование левых отделов сердца как фактор риска развития фибрилляции предсердий у пациентов после коррекции приобретенных пороков сердца

50 Averina I. I., Mironenko M. Yu., Glushko L. A., Donakanyan S. A., Bokeria L. A.
Left heart remodeling as a risk factor for atrial fibrillation in patients after surgery of acquired heart defects

Акрамова Э. Г., Савельев А. А., Хамитова Р. Я., Власова Е. В.
Комплексная оценка исходов острого инфаркта миокарда нижней стенки по данным эхокардиографии у пациентов после чрескожного коронарного вмешательства

58 Akramova E. G., Savelyev A. A., Khamitova R. Ya., Vlasova E. V.
Comprehensive assessment of the outcomes of inferior wall myocardial infarction according to echocardiography in patients after percutaneous coronary intervention

Емельянчик В. С., Мариловцева О. В., Хомченков Р. В., Моисеева А. М., Чернова А. А., Емельянчик Е. Ю., Никулина С. Ю., Протопопов А. В.

Липопротеин (а) в диагностике сердечно-сосудистого риска. Значения липопротеина (а) и аполипопротеина В во взрослой популяции г. Красноярска

65 Emelyanchik V. S., Marilovtseva O. V., Khomchenkov R. V., Moiseeva A. M., Chernova A. A., Emelyanchik E. Yu., Nikulina S. Yu., Protopopov A. V.

Lipoprotein(a) in the diagnosis of cardiovascular risk. The values of lipoprotein (a) and apolipoprotein B in the adult population of Krasnoyarsk

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEW

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

Оценка деформации левого предсердия с помощью спекл-трекинг эхокардиографии для прогнозирования послеоперационной фибрилляции предсердий после коронарного шунтирования: систематический обзор и метаанализ

71 Golukhova E. Z., Bulaeva N. I., Mrikaev D. V., Aleksandrova S. A., Kudryashova E. N., Dzhidzalova D. Kh., Mollaeva D. D., Berdibekov B. Sh.

Evaluation of left atrial strain using speckle-tracking echocardiography to predict postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

CLINICAL CASES

Унгурян В. М., Казанцев А. Н., Коротких А. В., Иванов С. А., Белов Ю. В., Каприн А. Д.

Персонализированный выбор сосудистого доступа для реализации изолированной химиоперфузии печени: анализ программ стратификации риска осложнений

84 Unguryan V. M., Kazantsev A. N., Korotkikh A. V., Ivanov S. A., Belov Yu. V., Kaprin A. D.

Personalized choice of vascular access for isolated hepatic perfusion: analysis of complication risk stratification programs

ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ В КАРДИОЛОГИИ

INNOVATIVE METHODS IN CARDIOLOGY

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEW

Рябов В. В., Вышлов Е. В.

Терапевтическая гипотермия при остром инфаркте миокарда

95 Ryabov V. V., Vyshlov E. V.

Therapeutic hypothermia in acute myocardial infarction

COVID-19 И БОЛЕЗНИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ

COVID-19 AND DISEASES OF THE CIRCULATORY SYSTEM

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEW

Подзолков В. И., Ишина Т. И., Медведев И. Д., Ветлужская М. В., Драгомирецкая Н. А., Яснева А. С.

Легочная гипертензия и дисфункция правого желудочка — предикторы тяжелого течения коронавирусной инфекции

100 Podzolkov V. I., Ishina T. I., Medvedev I. D., Vetluzhskaya M. V., Dragomiretskaya N. A., Yasneva A. S.

Pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction as predictors of severe coronavirus infection

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

CLINICAL CASES

Кононов С. К., Краев А. Р., Ральникова У. А., Соловьев О. В., Клепиковская О. Н.

Дифференциальная диагностика ишемического и неишемического генеза поражения миокарда у пациента с инфекцией COVID-19. Клинический случай

109 Kononov S. K., Kraev A. R., Ralnikova U. A., Solovyov O. V., Klepikovskaya O. N.

Differential diagnosis of ischemic and non-ischemic myocardial lesion in a patient with COVID-19: a case report

Павленко Т. А., Павлов А. В., Лебедева А. Ю.

Ишемический инсульт у пациентки с флотирующим тромбозом аневризмы левого желудочка и полной поперечной атриовентрикулярной блокадой на фоне перенесенной новой коронавирусной инфекции. Клинический случай

114 Pavlenko T. A., Pavlov A. V., Lebedeva A. Yu.

Ischemic stroke in a patient with floating thrombosis of the left ventricular aneurysm and complete atrioventricular block infected with a COVID-19: a case report

Благоприятный паттерн артериальной жесткости и сосудистого старения в уникальной когорте потомков людей, перенесших голодание на ранних этапах жизни

Толкунова К. М.¹, Усольцев Д. А.^{1,2}, Могушая Е. В.¹, Бояринова М. А.¹, Ерина А. М.¹, Колесова Е. П.¹, Кибкало С. В.^{1,3}, Васильева Е. Ю.¹, Артемов Н. Н.^{1,2}, Ротарь О. П.¹, Конради А. О.¹, Шляхто Е. В.¹

Воздействие неблагоприятных факторов в раннем периоде жизни может влиять на темпы сосудистого старения во взрослом возрасте и передаваться следующим поколениям.

Цель. Изучение особенностей артериальной жесткости и фенотипов сосудистого старения у двух поколений потомков (дети, внуки) выживших жителей блокадного Ленинграда по сравнению с сопоставимой контрольной группой.

Материал и методы. Жители блокадного Ленинграда, подвергшиеся голоданию в раннем детском возрасте во время Великой Отечественной войны (1941–1944), прошли обследование в 2009–2014 гг. В 2020–2021 гг. обследование прошли 76 потомков жителей блокадного Ленинграда в возрасте от 18 до 63 лет (дети — 54 (первое поколение) и внуки — 22 (второе поколение) без диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний. Проводилось анкетирование, измерение артериального давления (АД), определение биохимических показателей крови. Определение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (СЛСИ) проводилось на аппарате VaSera VS-1500 (Fukuda Denzhi, Япония). Каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны (кфСРПВ) оценивалась методом аппланационной тонометрии (SphygmoCor, AtCor, Австралия). Феномен "супернормального" сосудистого старения диагностировался при значении кфСРПВ ≤ 10 перцентилей значений для референсной европейской популяции, феномен нормального сосудистого старения — при значении кфСРПВ 10–90 перцентилей, феномен преждевременного сосудистого старения — при значении кфСРПВ ≥ 90 перцентилей в зависимости от возраста и АД (Mattace-Raso F. et al., 2010 г.). Из участников популяционного эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (выборка жителей Санкт-Петербурга в возрасте 25–64 лет) были отобраны несколько контрольных респондентов к каждому потомку с учетом поколения, пола, возраста и индекса массы тела. При оценке значимости результатов статистического анализа была выполнена коррекция на множественные сравнения.

Результаты. Средний возраст потомков жителей блокадного Ленинграда составил 50 [36,7;55,0] лет и был сопоставим с контрольными 51 [37,5;55,0] год ($p=0,44$), так же как и доля мужчин в выборках — 43,4% vs 42,3% ($p=0,88$). Показатели кфСРПВ были сопоставимы в исследуемой и контрольной группе ($p=0,4$). Только значения СЛСИ были ниже у потомков по сравнению с контрольными, причем значимые различия регистрировались только в первом поколении вне зависимости от пола (мужчины — 7,6 [7,1;8,3] в группе потомков жителей блокадного Ленинграда vs 8,6 [7,6;9,3] группы контроля ($p=0,02$); женщины — 7,2 [6,7;7,8] в группе потомков жителей блокадного Ленинграда vs 7,8 [7,3;8,2] группы контроля, $p=0,03$). Фенотип преждевременного сосудистого старения встретился только у одного участника группы потомков жителей блокадного Ленинграда, а в возрастной группе 40–49 лет у потомков жителей блокадного Ленинграда значимо чаще встречалось супернормальное сосудистое старение — 25% по сравнению с 0% в контрольной группе ($p=0,01$).

Заключение. Только в первом поколении потомков жителей блокадного Ленинграда по сравнению с группой контроля наблюдался благоприятный паттерн артериальной жесткости, оцененный с помощью объемной сфигмографии, и тенденция к большей распространенности супернормального сосудистого старения.

Ключевые слова: чреспоколенческие эффекты, блокада Ленинграда, артериальная жесткость, каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, фенотипы сосудистого старения.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (договор № 075-15-2022-301).

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²Санкт-Петербургский Национальный Исследовательский Университет информационных технологий, механики и оптики, Санкт-Петербург; ³ФБГОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия.

Толкунова К. М. — аспирант Института медицинского образования; м.н.с. НИЛ популяционной генетики НИО генетических рисков и персонализированной профилактики НЦМУ "Центра персонализированной медицины", ORCID: 0000-0002-2083-0947, Усольцев Д. А. — м.н.с. НИЛ популяционной генетики НИО генетических рисков и персонализированной профилактики НЦМУ "Центра персонализированной медицины", аспирант, ORCID: 0000-0001-8072-310X, Могушая Е. В. — м.н.с. НИЛ популяционной генетики НИО генетических рисков и персонализированной профилактики НЦМУ "Центра персонализированной медицины", ORCID: 0000-0003-0838-5390, Бояринова М. А. — н.с. НИЛ популяционной генетики НИО генетических рисков и персонализированной профилактики НЦМУ "Центра персонализированной медицины", ORCID: 0000-0002-5601-0668, Ерина А. М. — н.с. НИЛ популяционной генетики НИО генетических рисков и персонализированной профилактики НЦМУ "Центра персонализированной медицины", ORCID: 0000-0003-0648-3421, Колесова Е. П. — к.м.н., в.н.с. популяционной генетики НИО генетических рисков и персонализированной профилактики НЦМУ "Центра персонализированной медицины", ORCID: 0000-0002-1073-3844, Кибкало С. В. — студентка, лаборант-исследователь НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0003-3920-824X, Васильева Е. Ю. — к.м.н., зав. центральной клинико-диагностической лабораторией, ORCID: 0000-0002-2115-8873, Артемов Н. Н. — к.х.н., профессор педиатрии, руководитель НИЛ популяционной генетики НИО генетических рисков и персонализированной профилактики НЦМУ "Центра персонализированной медицины", доцент института прикладных компьютерных наук, ORCID: 0000-0001-5282-8764, Ротарь О. П. — д.м.н., г.н.с. НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов; в.н.с. НИЛ популяционной генетики НИО генетических рисков и персонализированной профилактики НЦМУ "Центра персонализированной медицины", ORCID: 0000-0002-5530-9772, Конради А. О. — д.м.н., профессор, академик РАН, зам. генерального директора по научной работе, ORCID: 0000-0001-8169-7812, Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор; директор НЦМУ "Центра персонализированной медицины", ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): rotar@almazovcentre.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, кфСРПВ — каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, ОШ — отношение шансов, СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, EVA — преждевременное сосудистое старение (early vascular aging), NVA — нормальное сосудистое старение (normal vascular aging), SUPERNOVA — "супернормальное" сосудистое старение.

Рукопись получена 24.05.2023

Рецензия получена 01.07.2023

Принята к публикации 03.07.2023



Для цитирования: Толкунова К. М., Усолтцев Д. А., Могучая Е. В., Бояринова М. А., Ерина А. М., Колесова Е. П., Кибкало С. В., Васильева Е. Ю., Артемов Н. Н., Ротарь О. П., Конради А. О., Шляхто Е. В. Благоприятный паттерн артериальной жесткости и сосудистого старения в уникальной когорте потом-

ков людей, перенесших голодание на ранних этапах жизни. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(7):5474. doi:10.15829/1560-4071-2023-5474. EDN LKVHOC

Favorable pattern of arterial stiffness and vascular aging in a unique cohort of offspring of early life famine survivors

Tolkunova K. M.¹, Usoltsev D. A.^{1,2}, Moguchaya E. V.¹, Boyarinova M. A.¹, Erina A. M.¹, Kolesova E. P.¹, Kibkalo S. V.^{1,3}, Vasilyeva E. Yu.¹, Artemov N. N.^{1,2}, Rotar O. P.¹, Konradi A. O.¹, Shlyakhto E. V.¹

The impact of adverse factors in the early life can affect the rate of vascular aging in adulthood and be passed on to the next generations.

Aim. To study the characteristics of arterial stiffness and vascular aging phenotypes in two generations of descendants (children and grandchildren) of the siege of Leningrad survivors, compared to a control group.

Material and methods. Residents of the siege of Leningrad who experienced famine during early childhood in the Great Patriotic War (1941-1944) underwent examination between 2009 and 2014. In 2020-2021, 76 descendants of Leningrad siege survivors, aged 18 to 63 years (children — 54 (first generation) and grandchildren — 22 (second generation)), without diagnosed cardiovascular diseases, were examined. Questioning, measurement of blood pressure (BP) and biochemical blood tests were carried out. The cardio-ankle vascular index (CAVI) was determined using the VaSera VS-1500 system (Fukuda Denshi, Japan). Carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) was assessed using applanation tonometry (SphygmoCor, AtCor, Australia). The phenomenon of supernormal vascular aging was diagnosed with cfPWV $\leq 10^{\text{th}}$ percentile of the reference European population, normal vascular aging with cfPWV of 10^{th} - 90^{th} percentiles, and early vascular aging with cfPWV $\geq 90^{\text{th}}$ percentile, taking into account age and BP (Mattace-Raso F et al., 2010). Several control respondents from the ESSE-RF study (St. Petersburg residents aged 25-64 years) were selected for each descendant, considering generation, sex, age, and BMI. The statistical significance of results was adjusted for multiple comparisons.

Results. The average age of descendants of Leningrad blockade survivors was 50 [36,7-55,0] years, which was comparable to the controls, who were 51 [37,5-55,0] years old ($p=0,44$). The proportion of men in the samples was also comparable — 43,4% vs 42,3% ($p=0,88$). The cfPWV values were similar in the study and control groups ($p=0,4$). Only CAVI values were lower in descendants compared to controls, with significant differences observed only in the first generation, regardless of sex (men — 7,6 [7,1;8,3] in the experimental group vs 8,6 [7,6;9,3] in the control group, $p=0,02$; women — 7,2 [6,7;7,8] in the experimental group vs 7,8 [7,3;8,2] in the control group, $p=0,03$). The phenotype of early vascular aging was found only in one participant from the experimental group, while the phenomenon of supernormal vascular aging was significantly more prevalent in the age group of 40-49 years in descendants of Leningrad blockade survivors compared to the control group — 25% vs 0% ($p=0,01$).

Conclusion. Only in the first generation of descendants of Leningrad blockade survivors, a favorable pattern of arterial stiffness and a tendency towards a higher prevalence of supernormal vascular aging were observed compared to the control group.

Keywords: transgenerational effects, siege of Leningrad, arterial stiffness, carotid-femoral pulse wave velocity, cardio-ankle vascular index, vascular aging phenotypes.

Relationships and Activities. The work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Contract № 075-15-2022-301).

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²St. Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics, St. Petersburg; ³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia.

Tolkunova K. M. ORCID: 0000-0002-2083-0947, Usoltsev D. A. ORCID: 0000-0001-8072-310X, Moguchaya E. V. ORCID: 0000-0003-0838-5390, Boyarinova M. A. ORCID: 0000-0002-5601-0668, Erina A. M. ORCID: 0000-0003-0648-3421, Kolesova E. P. ORCID: 0000-0002-1073-3844, Kibkalo S. V. ORCID: 0000-0003-3920-824X, Vasilyeva E. Yu. ORCID: 0000-0002-2115-8873, Artemov N. N. ORCID: 0000-0001-5282-8764, Rotar O. P.* ORCID: 0000-0002-5530-9772, Konradi A. O. ORCID: 0000-0001-8169-7812, Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Corresponding author: rotar@almazovcentre.ru

Received: 24.05.2023 **Revision Received:** 01.07.2023 **Accepted:** 03.07.2023

For citation: Tolkunova K. M., Usoltsev D. A., Moguchaya E. V., Boyarinova M. A., Erina A. M., Kolesova E. P., Kibkalo S. V., Vasilyeva E. Yu., Artemov N. N., Rotar O. P., Konradi A. O., Shlyakhto E. V. Favorable pattern of arterial stiffness and vascular aging in a unique cohort of offspring of early life famine survivors. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(7):5474. doi:10.15829/1560-4071-2023-5474. EDN LKVHOC

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности во всем мире, несмотря на масштабные усилия по первичной и вторичной профилактике [1]. Влияние неблагоприятных факторов в период внутриутробного и раннего постнатального развития может быть одной из причин появления отложенных кардиометаболических нарушений во взрослом возрасте [2]. Одним из механизмов нарушения внутриутробного программирования является несовпадение запрограммированных внутриутробно предполагаемых условий среды с условиями жизни после рождения плода [3]. Однако

"сбои" внутриутробного программирования могут приводить не только к индивидуальным особенностям здоровья, но проявляться у последующих поколений, что получило название "эпигенетическое трансгенерационное наследование изменчивости фенотипа" [4]. В настоящее время выделяют интергенерационное и трансгенерационное наследование. Воздействие окружающей среды на беременную женщину приводит к непосредственному влиянию как на эмбрион, так и на зародышевую линию — и представляет интергенерационное наследование. Поколение 3 является первым не подвергшимся не-

посредственному воздействию окружающей среды и является трансгенерационным фенотипом. В отличие от этого, постнатальное воздействие приводит к влиянию на зародышевую линию, так что поколение 2 является первым, которое не подвергается непосредственному воздействию. Однозначная трансгенерационная передача фенотипа по зародышевой линии требует оценки поколения 3 для эмбрионального воздействия и поколения 2 для постнатального воздействия [5].

Нарушение внутриутробного развития, вследствие воздействия дефицита питания, стресса, неблагоприятных погодных условий, может в т.ч. способствовать преждевременному старению сосудов на протяжении жизни. Было продемонстрировано, что у людей, родившихся с низким весом, регистрировалась более высокая артериальная жесткость во взрослом возрасте [6]. Исследование трансгенерационной передачи фенотипов сосудистого старения в следующих поколениях ранее не проводилось.

Дефицит питания является одним из важных факторов, влияющих на плод и ребенка на ранних этапах развития, и его влияние можно оценить в популяциях потомков людей, рожденных в периоды стихийных бедствий и войн. Существенный вклад в эту область может внести исследование потомков жителей блокадного Ленинграда, перенесших голодание во время Великой Отечественной войны. Вопросы связи пищевого поведения и сосудистой жесткости в настоящее время активно изучаются [7], а также появились данные, что сосудистая жесткость предков может быть предиктором состояния сосудов потомков [8]. Сосудистая жесткость и сосудистые фенотипы среди жителей блокадного Ленинграда и их потомков ранее не изучались.

Целью нашего исследования является изучение особенностей артериальной жесткости и фенотипов сосудистого старения у двух поколений потомков (дети, внуки) выживших жителей блокадного Ленинграда по сравнению с сопоставимой контрольной группой.

Материал и методы

В 2009-2011гг в ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России в рамках наблюдательно-проспективного когортного исследования были обследованы 305 жителей блокадного Ленинграда, перенесших голодание в раннем детском и внутриутробном возрасте во время Великой Отечественной войны (1941-1944), дизайн и общая характеристика описаны ранее [9]. В 2020-2021гг осуществлялся обзвон этой когорты жителей блокадного Ленинграда с целью приглашения их детей и внуков старше 18 лет для обследования сердечно-сосудистой системы. Единственным критерием исключения были текущая беременность на момент приглашения.

Исследование одобрено локальным этическим Комитетом (выписка № 2401-21 из протокола заседания ЛЭК № 01-21 от 18 января 2021г). На телефонный звонок не ответило 86 (28,2%) жителей блокадного Ленинграда и 126 (41,3%) отказались от участия в исследовании (в связи с эпидемиологической обстановкой в 2020г, территориальными сложностями визита в Центр Алмазова), 39 (12,8%) жителей блокадного Ленинграда сообщили об отсутствии детей. С 2011 по 2021гг умерло 49 (16%) участников исследования, однако нам удалось связаться с родственниками умерших жителей блокадного Ленинграда — 8 (2,6%) семьями и обследовать их детей и внуков. Всего нами обследовано 87 потомков (57 детей и 30 внуков из 55 семей) 58 жителей блокадного Ленинграда, претерпевших голод в раннем детском и внутриутробном возрасте. В настоящем исследовании жители блокадного Ленинграда, подвергшиеся голоданию в раннем возрасте, обозначены нулевым поколением (F0), их дети — первым поколением (F1), а внуки — вторым поколением (F2) (рис. 2 А). Из анализа исключены 3 респондента с ассоциированными клиническими состояниями в анамнезе (у 3 участников была зарегистрирована ишемическая болезнь сердца, из которых 2 респондента перенесли инфаркт миокарда) [10].

Группа контроля была отобрана из популяционной выборки жителей Санкт-Петербурга в возрасте 25-64 лет в рамках национального эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (n=1600), дизайн и общая характеристика выборки описаны ранее [11]. Участники исследуемой и контрольной группы были подобраны один к нескольким контрольным респондентам с учетом поколения (дети или внуки), пола, возраста и индекса массы тела (ИМТ) (рис. 1). В контрольную группу не были включены пациенты с ССЗ и пациенты с более чем 6 стандартными отклонениями общих биохимических показателей и артериального давления (АД). Нам не удалось подобрать контролей для 8 потомков жителей блокадного Ленинграда (7 молодых респондентов из F2) и (1 респондент с высоким ИМТ из F2). Окончательные контрольные когорты включали 127 человек для 54 респондентов F1 и 48 человек для 22 респондентов F2.

Для исследуемой и контрольной группы исследования проводились по стандартным методикам с использованием того же оборудования и при участии тех же исследователей. У респондентов было подписано информированное согласие, проведены антропометрия, измерение АД, определение биохимических показателей сыворотки крови, мочи и заполнен вопросник, в котором устанавливались факторы риска ССЗ, сопутствующие заболевания и терапия.

Измерение массы тела проводилось на весах марки ВЭМ-150-Масса-К (Россия), роста — при помо-

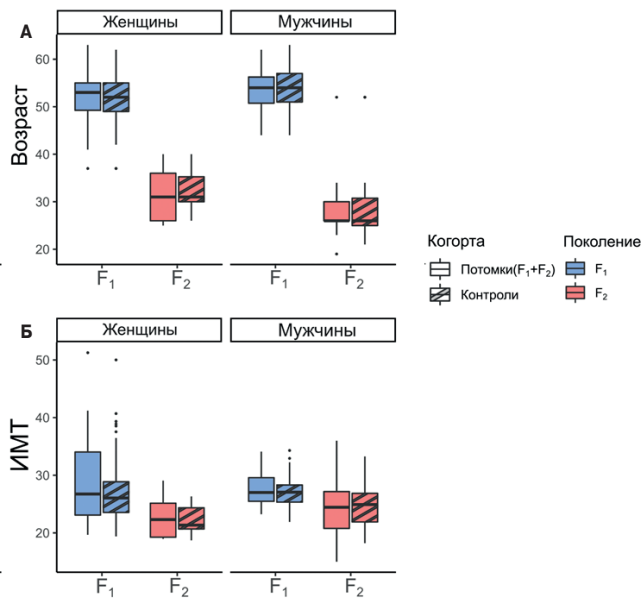


Рис. 1. Сравнительный анализ возраста и ИМТ в группе потомков жителей блокадного Ленинграда и контролей.

Примечание: **А** — распределение возраста потомков жителей блокадного Ленинграда и контрольной группы в зависимости от пола и поколения, **Б** — распределение ИМТ потомков жителей блокадного Ленинграда и контрольной группы в зависимости от пола и поколения. F1 — первое поколение, F2 — второе поколение, потомки — потомки жителей блокадного Ленинграда.

Сокращение: ИМТ — индекс массы тела.

щи ростомера РМ-1 Диакомс (Россия), окружности талии и бедер — с помощью стандартной гибкой сантиметровой ленты. Абдоминальное ожирение устанавливалось согласно критериям метаболического синдрома JIS 2009 [12]: мужчины и женщины с окружностью талии ≥ 94 см и ≥ 80 см, соответственно. ИМТ был рассчитан по формуле Кетле как отношение массы тела в килограммах к росту в метрах, возведенному в квадрат. Все респонденты были классифицированы на лиц с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) и без ожирения (ИМТ < 30 кг/м²).

С помощью автоматического тонометра "Omron" (Япония) выполнялось двукратное измерение АД на правой руке с интервалом 2 мин, после отдыха в течение 5 мин в положении сидя, затем однократное измерение АД через 3 мин после вертикализации. Артериальная гипертензия (АГ) устанавливалась в случае, если средний уровень АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. и/или в случае наличия антигипертензивной терапии.

Исследование креатинина, уровня глюкозы крови, липидного спектра (общий холестерин, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности (ЛВП), триглицериды (ТГ)) было выполнено натошак (AbbotArchitect 8000, США). Уровни лептина (Leptin ELISA, DBC, Канада) и адипонектина (Adiponectin ELISA, Mediagnost,

Германия) определялись иммуноферментным методом. Нами проводилась оценка нарушений углеводного обмена: участники были разделены на группу гипергликемии натощак при уровне глюкозы $\geq 5,6$ ммоль/л без наличия сахарного диабета (СД) и группу с СД (диагноз со слов пациента). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле СКД-EPI [13]. Также были сформированы группы участников с повышенным уровнем общего холестерина ($> 4,9$ ммоль/л), липопротеинов низкой плотности ($> 3,0$ ммоль/л), ТГ ($> 1,7$ ммоль/л), пониженным уровнем ЛВП (у мужчин $< 1,0$ и у женщин $< 1,2$ ммоль/л); при разделении пациентов на группы учитывался прием гиполипидемической терапии [14].

Оценка распространения каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны выполнена методом аппланационной тонометрии на аппарате SphygmoCor (AtCor, Австралия). Автоматический расчет каротидно-фemorального расстояния производился по формуле, рекомендованной Консенсусом экспертов по сосудистой жесткости в 2012г [15]: расстояние от общей сонной артерии до общей бедренной артерии, см $\times 0,8$. Электрокардиографические электроды накладывались на грудную клетку по стандартной методике. С помощью аппланационного тонометра регистрировались пульсовые волны в течение 10 сек: сначала в проекции общей сонной артерии слева, затем — общей бедренной артерии слева. С учетом введенного расстояния и времени прохождения пульсовой волны автоматически рассчитывалась каротидно-фemorальная скорость распространения пульсовой волны (кфСРПВ). За норму принимался показатель < 10 м/с согласно рекомендациям по оценке состояния органов-мишеней у пациентов с АГ [15].

В настоящее время на основании оценки сосудистой жесткости выделяют три сосудистых фенотипа: в том случае, если сосудистый возраст опережает паспортный, принято говорить о синдроме преждевременного старения сосудов (EVA — early vascular aging), при сосудистом возрасте, сопоставимом с паспортным, говорят о нормальном старении сосудов (на английском NVA — normal vascular aging) [16], а при "супернормальном" сосудистом старении (SUPERNova) регистрируются низкие значения артериальной жесткости по сравнению с возрастными нормами [17]. В нашем исследовании оценка значения кфСРПВ была скорректирована с учетом возраста, для этого исследуемые были разделены по возрасту на 5 групп: лица до 30 лет, 30-39 лет, 40-49 лет, 50-59 лет, от 60 лет и старше. В качестве референсных значений кфСРПВ для оценки сосудистого старения мы использовали данные, представленные в статье "The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration", которые были получены

Таблица 1

Референсные значения кФСРПВ в зависимости от возрастной группы и уровня АД

Возрастная категория, лет	Уровень АД, мм рт.ст.				
	Оптимальное	Нормальное	Высокое нормальное	АГ 1 степени	АГ 2-3 степени
кФСРПВ, Ме (10-90 перцентиль)					
>30	6,0 (5,2-7,0)	6,4 (5,7-7,5)	6,7 (5,8-7,9)	7,2 (5,7-9,3)	7,6 (5,9-9,9)
30-39	6,5 (5,4-7,9)	6,7 (5,3-8,2)	7,0 (5,5-8,8)	7,2 (5,5-9,3)	7,6 (5,8-11,2)
40-49	6,8 (5,8-8,5)	7,4 (6,2-9,0)	7,7 (6,5-9,5)	8,1 (6,8-10,8)	9,2 (7,1-13,2)
50-59	7,5 (6,2-9,2)	8,1 (6,7-10,4)	8,4 (7,0-11,3)	9,2 (7,2-12,5)	9,7 (7,4-14,9)
60-69	8,7 (7,0-11,4)	9,3 (7,6-12,2)	9,8 (7,9-13,2)	10,7 (8,4-14,1)	12,0 (8,5-16,5)
≥70	10,1 (7,6-13,8)	11,1 (8,6-15,5)	11,2 (8,6-15,8)	12,7 (9,3-16,7)	13,5 (10,3-18,2)

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, кФСРПВ — каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны.

в ходе крупного европейского исследования [18]. За критерий наличия феномена SUPERNOVA в каждой возрастной группе принималось значение кФСРПВ ≤10 перцентиль кФСРПВ для здоровых лиц, феномен EVA в каждой возрастной группе регистрировался при кФСРПВ >90 перцентиль, а феномен NVA при кФСРПВ 10-90 перцентиль. Для дальнейшего анализа участники были классифицированы в соответствии с указанным ранее возрастным диапазоном и уровнем АД (оптимальное <120/80; нормальное ≥120/80 и <130/85; высокое нормальное ≥130/85 и <140/90; АГ I степени ≥140/90 и <160/100; и АГ II/III степени ≥160/100 мм рт.ст.) (табл. 1).

Определение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (СЛСИ) и лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) проводилось на аппарате VaSera VS-1500 (Fukuda Denshi, Япония) [19]. Измерение СЛСИ выполнялось автоматически аппаратом справа и слева, расчет СЛСИ осуществлялся между клапаном сердца и лодыжечной артерией с помощью фонокардиографического сигнала (II тон) и плетизмограмм, получаемых при наложении манжет на плечо и голень. Затем после получения данных СЛСИ справа и СЛСИ слева вычислялся средний СЛСИ = (СЛСИ справа + СЛСИ слева)/2. Для прогнозирования пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий предлагается пороговое значение СЛСИ >9 хотя бы с одной из сторон [20].

Измерение ЛПИ также выполнялось автоматически справа и слева. Затем после получения данных ЛПИ справа и ЛПИ слева вычислялся средний ЛПИ = (ЛПИ справа + ЛПИ слева)/2. За норму принимался показатель >0,9, снижением ЛПИ считался показатель ≤0,9 хотя бы с одной из сторон [21].

Были проанализированы поведенческие и социально-экономические факторы риска: характер питания, статус курения, потребление алкоголя, продолжительность сна, уровень образования, физическая активность. Оценивалось потребление свежих овощей и фруктов (респонденты были разделены на

тех, кто употреблял свежие фрукты и овощи ежедневно, и тех, кто не ежедневно). Избыточным считалось потребление соли при досаливании готовой пищи. Потребление рыбы (200 г) <1-2 раз в нед. считалось недостаточным. Ежедневное потребление красного мяса (≥150 г) считалось чрезмерным [22]. В случае употребления респондентом ≥6 кусков/ложек сахара в день или ежедневный/почти ежедневный прием сладостей/кондитерских изделий — расценивалось избыточным. Недостаточной считалась длительность сна <6 ч в сут. Достаточной была принята умеренная физическая нагрузка ≥150 мин в нед. Гиподинамия регистрировалась в случае нахождения в положении сидя >9 ч в будний день. Также выполнялась оценка статуса курения, где респонденты были разделены на группы: курение в настоящий момент, в прошлом и тех, кто никогда не курил. Оценивалось количество доз алкоголя и кратность употребления спиртных напитков (респонденты были разделены на тех, кто принимал алкогольные напитки, и тех, кто совсем не употреблял в течение года).

Математический и статистический анализ данных осуществлялся с использованием языка программирования R-4.0¹ и библиотек dplyr (v1.0.7)², ggplot2 (v3.3.5)³, tidyr (v1.1.4)⁴.

Расчет мощности проводился с помощью R пакета powerMediation (v0.3.4) в диапазоне эффектов от 1,01 до 2⁵.

¹ R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.

² Wickham H, François R, Henry L, Müller K (2021). dplyr: A Grammar of Data Manipulation. R package version 1.0.7. <https://CRAN.R-project.org/package=dplyr>.

³ Wickham H. ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis. Springer-Verlag New York, 2016. ISBN: 978-3-319-24277-4.

⁴ Wickham H, Henry L (2021). tidyr: Tidy Messy Data. R package version 1.1.4. <https://CRAN.R-project.org/package=tidyr>.

⁵ Weiliang Qiu (2021). powerMediation: Power/Sample Size Calculation for Mediation Analysis. R package version 0.3.4. <https://CRAN.R-project.org/package=powerMediation>.

Таблица 2

Половозрастные характеристики потомков первого и второго поколения и контролей

Параметр	Первое поколение потомков		p	Второе поколение потомков		p
	Дети ЖБЛ, n=54	Контрольная группа для детей, n=96		Внуки ЖБЛ, n=22	Контрольная группа для внуков, n=34	
Возраст, лет, Ме [25;75]	53,0 [50,0;56,0]	53,0 [49,8;56,0]	0,8	28,0 [25,0;33,8]	31,0 [27,0;35,08]	0,4
Мужской пол, n (%)	20 (37%)	34 (35%)	0,8	13 (59%)	21 (61%)	0,8
ИМТ, кг/м ² , Ме [25;75]	26,8 [24,3;31,7]	26,4 [23,6;30,1]	0,3	22,6 [20,0;26,6]	24,2 [20,7;25,0]	0,9

Примечание: p — уровень значимости, n — количество.

Сокращения: ЖБЛ — жители блокадного Ленинграда, ИМТ — индекс массы тела.

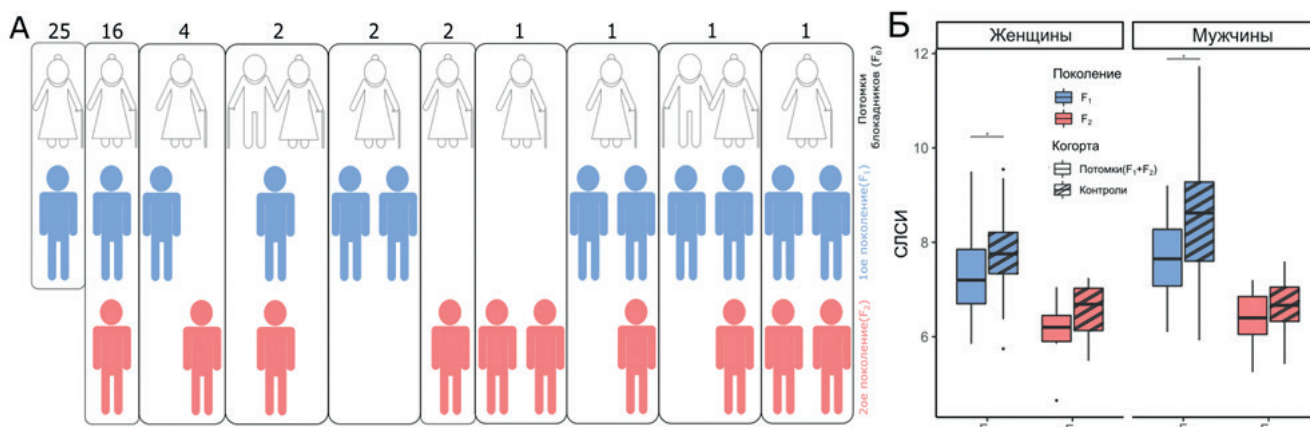


Рис. 2. Сравнительный анализ СЛСИ в группе потомков жителей блокадного Ленинграда и контролей в зависимости от пола и поколения.

Примечание: А — распределение родителей (белый цвет) и обследуемых детей (синий цвет), и внуков (красный цвет), Б — распределение СЛСИ потомков жителей блокадного Ленинграда и контрольной группы в зависимости от пола и поколения. F1 — первое поколение, F2 — второе поколение, потомки — потомки жителей блокадного Ленинграда. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращение: СЛСИ — сердечно-лodgeжный сосудистый индекс.

Количественные параметры описывались с использованием медианных значений и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Номинальные данные описывались в абсолютных значениях и процентах.

Распространенность 44 фенотипических факторов риска в обоих поколениях потомков жителей блокадного Ленинграда была оценена с использованием логистической модели, скорректированной с учетом пола, поколения и ИМТ. В случае отсутствия фенотипа в одной из групп сравнения вместо логистической регрессии использовали простой критерий Фишера. Если фенотип был получен из другого фенотипа путем расчетов, мы рассматривали пару как единый фенотип для коррекции значимости на множественные гипотезы с помощью подхода Бонферрони. Всего было проанализировано 34 независимых фенотипа, а порог значимости составил $0,05/34=0,0015$.

Результаты

Средний возраст потомков жителей блокадного Ленинграда составил 50,0 [36,7;55,0] лет, а контрольной группы 51,0 [37,5;55,0] год ($p=0,44$). Рас-

пространенность мужчин в группе потомков жителей блокадного Ленинграда составила 43,4%, в группе контроля 42,3% ($p=0,88$). В группе потомков ИМТ составил 26,0 [23,0;29,5] кг/м², а в контрольной популяции — 25,7 [22,9;29,2] кг/м² ($p=0,46$). Половозрастные характеристики потомков первого и второго поколения жителей блокадного Ленинграда и контролей представлены в таблице 2.

В предыдущей работе нами выполнялась оценка распространенности биологических и поведенческих факторов риска по сравнению с группой контроля [10]. У потомков жителей блокадного Ленинграда чаще наблюдалось недостаточное потребление рыбы и чрезмерное потребление красного мяса, также реже — избыточное потребление соли по сравнению с контрольной группой. В группе потомков жителей блокадного Ленинграда был выше уровень креатинина и ниже значение СКФ, а также выше уровень ЛВП, лептина, распространенность СД по сравнению с контролями. Далее мы исследовали, можно ли наблюдать полученные различия в каждом поколении отдельно. Мы проанализировали фенотипические данные внутри каж-

Таблица 3

Оценка состояния сосудистой стенки у потомков жителей блокадного Ленинграда и контролей

Параметр	Потомки ЖБЛ, n=76	Контрольная группа, n=130	p
кфСРПВ, м/с, Ме [25;75]	7,5 [6,5;8,3]	7,5 [6,8;8,6]	0,4
кфСРПВ >10 м/с, n (%)	7 (9,2%)	13 (10,0%)	0,9
СЛСИ средний, Ме [25;75]	7,0 [6,4;7,7]	7,6 [6,9;8,4]	0,000189
СЛСИ >9, n (%)	3 (4,0%)	14 (10,9%)	0,22
ЛПИ средний, Ме [25;75]	1,09 [1,04;1,14]	1,08 [1,02;1,15]	0,93
ЛПИ <0,9, n (%)	2 (2,67%)	2 (1,59%)	0,23

Примечание: p — уровень значимости, n — количество.

Сокращения: ЖБЛ — жители блокадного Ленинграда, кфСРПВ — каротидно-фemorальная скорость распространения пульсовой волны, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс.

Таблица 4

Оценка состояния сосудистой стенки у потомков жителей блокадного Ленинграда и контролей в зависимости от пола

Параметр	Мужчины		P	Женщины		p
	Потомки ЖБЛ, n=33	Контрольная группа, n=55		Потомки ЖБЛ, n=43	Контрольная группа, n=75	
кфСРПВ, м/с, Ме [25;75]	7,5 [6,4;8,1]	7,9 [7,0;9,0]	0,07	7,5 [6,5;8,7]	7,4 [6,7;8,1]	0,32
кфСРПВ >10 м/с, n (%)	1 (3,0%)	8 (14,5%)	0,25	6 (13,9%)	5 (6,7%)	0,21
СЛСИ средний, Ме [25;75]	7,1 [6,4;7,7]	7,6 [6,8;8,7]	0,006	6,9 [6,4;7,7]	7,6 [7,0;8,1]	0,01
СЛСИ >9, n (%)	2 (6,3%)	11 (20,0%)	0,24	1 (2,3%)	3 (4,1%)	0,57
ЛПИ средний, Ме [25;75]	1,11 [1,07;1,14]	1,10 [1,04;1,14]	0,74	1,06 [1,00;1,13]	1,05 [1,02;1,14]	0,93
ЛПИ <0,9, n (%)	0	1 (1,8%)	1	2 (4,6%)	1 (1,4%)	0,21

Примечание: p — уровень значимости, n — количество.

Сокращения: ЖБЛ — жители блокадного Ленинграда, кфСРПВ — каротидно-фemorальная скорость распространения пульсовой волны, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс.

дого поколения независимо, корректируя модель по возрасту, ИМТ, полу. Различия уровня креатинина и СКФ у потомков по сравнению с контролями оставались значимыми в обоих поколениях. Вне зависимости от поколения среди потомков жителей блокадного Ленинграда зарегистрирован более высокий уровень лептина, меньшая распространенность избыточного потребления соли. Только в F1 зарегистрированы недостаточное потребление рыбы и чрезмерное потребление красного мяса, более высокий уровень ЛВП. Недостаточное потребление рыбы и большая средняя продолжительность сна прослеживалось только в F2. Кроме того, более высокая распространенность СД по результатам опроса отмечалась среди детей экспонируемых родителей, однако это составило небольшое количество случаев: только у 6 потомков по сравнению с 1 контрольным субъектом. Уровень креатинина, СКФ, а также особенности диеты были далее учтены при построении статистических моделей для оценки состояния сосудистой стенки [10].

Нами выполнена оценка состояния сосудистой стенки различными методами у потомков жителей блокадного Ленинграда и респондентов контрольной группы, результаты представлены в таблице 3.

У потомков жителей блокадного Ленинграда по сравнению с контролями регистрируется значимо более низкий уровень только среднего значения СЛСИ. При сравнении участников по гендерному признаку значимые различия наблюдались для СЛСИ независимо от возраста. Более подробно результаты описаны в таблице 4.

Дальнейший анализ был проведен со стратификацией в зависимости от поколения и пола. Значимые различия в СЛСИ были найдены одновременно у мужчин и женщин только первого поколения потомков: у мужчин первого поколения, переживших блокаду Ленинграда, значимо ниже уровень среднего СЛСИ (7,6 [7,1;8,3] vs 8,6 [7,6;9,3], $p=0,02$), также среди женщин первого поколения (7,2 [6,7;7,8] vs 7,8 [7,3;8,2], $p=0,03$) по сравнению с контролями (рис. 2 Б). При анализе данных потомков второго поколения не выявлено значимых различий по сравнению с контрольной группой, кроме того, не зарегистрировано значения кфСРПВ >10 м/с.

При сравнительном анализе распространенности фенотипов сосудистого старения по результатам аппланационной тонометрии только у одного потомка жителей блокадного Ленинграда зарегистрирован фенотип EVA. Фенотип супернормального сосудис-

Таблица 5

**Сравнительный анализ распространенности фенотипов сосудистого старения
(согласно методу аппланационной тонометрии) у потомков жителей блокадного Ленинграда и контролей**

Возрастная группа	N	Потомки ЖБЛ, n=76			n	Контрольная группа, n=130			p
		EVA	NVA	SUPERNOVA		EVA	NVA	SUPERNOVA	
18-29 лет	12 (15,8%)	0	10 (83,3%)	2 (16,7%)	12 (9,2%)	1 (8,3%)	9 (75,0%)	2 (16,7%)	0,66
30-39 лет	9 (11,8)	0	8 (88,9%)	1 (11,1%)	22 (16,9%)	2 (9,1%)	18 (81,8%)	2 (9,1%)	0,50
40-49 лет	12 (15,8%)	0	9 (75,0%)	3 (25,0%)	22 (16,9%)	1 (4,5%)	21 (95,5%)	0	0,01
50-59 лет	41 (53,9%)	1 (2,4%)	34 (82,9%)	6 (14,7%)	68 (52,3%)	3 (4,4%)	53 (77,9%)	12 (17,7%)	0,90
60-63 года	2 (2,6%)	0	2 (100,0%)	0	6 (4,6%)	0	6 (100,0%)	0	0,60
Все возраста	76 (100%)	1 (1,3%)	63 (82,9%)	12 (15,8%)	130 (100%)	7 (5,4%)	107 (82,3%)	16 (12,3%)	0,20

Примечание: p — уровень значимости, n — количество. Использовался тест ANOVA.

Сокращения: ЖБЛ — жители блокадного Ленинграда, EVA — early vascular aging, NVA — normal vascular aging.

того старения, оцененный методом аппланационной тонометрии, значимо чаще регистрировался в группе потомков жителей блокадного Ленинграда в возрасте 40-49 лет ($p=0,01$). Результаты сравнительного анализа представлены в таблице 5. Анализ сосудистых фенотипов по поколениям не показателен ввиду недостаточного количества участников в возрастных группах (F1 30-39 лет, F2 40-59 лет) для выполнения анализа.

Учитывая результаты нашей предыдущей работы, где были получены значимые различия в уровне СКФ [10], мы проанализировали является ли артериальная жесткость предиктором изменения уровня СКФ. В сопоставимых по полу, ИМТ, возрасту, АД, СД и моделям питания группах более высокий СЛСИ ассоциировался с более высокой СКФ только в первом поколении потомков жителей блокадного Ленинграда ($p=0,045$, $b=3,74$), в свою очередь более высокая СКФ ассоциировалась с более высоким СЛСИ ($p=0,045$, $b=0,024$). В группе потомков второго поколения и контрольной популяции статистически значимых ассоциаций между СЛСИ и СКФ выявлено не было (первое поколение контроли $p=0,7313$; второе поколение потомки $p=0,38960$; второе поколение контроли $p=0,1777$). Также в исследуемых группах значимой связи между кфСРПВ и СКФ не зарегистрировано.

Обсуждение

В работе представлены результаты оценки состояния сосудистой стенки и фенотипов сосудистого старения среди потомков жителей блокадного Ленинграда по сравнению с контрольной популяционной группой при использовании двух методов оценки состояния сосудов — золотого стандарта (аппланационной тонометрии) и относительно нового метода (объемной сфигмографии). Нами установлено, что по сравнению с контрольной группой у потомков жителей блокадного Ленинграда регистрировались более низкие значения только артериальной

жесткости, определяемой методом объемной сфигмографии. Значимые различия СЛСИ по сравнению с контролями наблюдались только у потомков первого поколения вне зависимости от пола. Также среди потомков жителей блокадного Ленинграда только в одном случае зарегистрирован фенотип EVA, а в возрасте от 40 до 49 лет значимо чаще регистрировался фенотип супернормального сосудистого старения.

Полученные нами разнонаправленные результаты в отношении состояния сосудистой стенки (значимые различия СЛСИ и сопоставимые значения кфСРПВ) могут быть объяснены различными методиками определения артериальной жесткости, которые дают разностороннюю картину состояния сосудистого здоровья обследуемых, в т.ч. за счет включения разных участков сосудистого русла в определение артериальной жесткости. В литературе описана гипотеза о том, что клиническая ценность измерения артериальной жесткости может быть увеличена за счет включения мышечных артерий нижних конечностей при оценке СЛСИ и отсутствия зависимости от уровня АД. Измерение кфСРПВ имеет ряд ограничений: в оценку не включен восходящий отрезок аорты, брахиоцефальный ствол и общая сонная артерия имеют противоположное направление распространения пульсовой волны и разную скорость [23], выполнение исследования требует наработанных навыков. С другой стороны, важно отметить, что определение кфСРПВ входит в клинические рекомендации по АГ, а СЛСИ не описан как сосудистый биомаркер ни в одних рекомендациях. С использованием кфСРПВ выполнены прогностические исследования в европейских популяциях, а СЛСИ валидирован преимущественно на японской популяции и в настоящее время нет крупных исследований по прогностической значимости. В настоящее время продолжается поиск ответа на вопрос, дополняют ли методы друг друга и насколько согласованы

между собой. В нашей предыдущей статье от 2016г при оценке фенотипов сосудистого старения в популяционной выборке жителей Санкт-Петербурга продемонстрирована низкая согласованность между аппланационной тонометрией и объемной сфигмографией — каппа индекс согласованности 0,08 [24].

Изменения сосудистой стенки формируются преимущественно за счет кумулятивного воздействия АД, метаболических нарушений и поведенческих факторов риска. В исследуемой нами выборке различий между уровнем АД, уровнем глюкозы, липидов не выявлено, значимо различалась только функция почек. При анализе пищевого поведения изучаемых групп зарегистрирована меньшая распространенность избыточного потребления соли в обоих поколениях потомков жителей блокадного Ленинграда, при этом различий в нагрузке АД по сравнению с контролями не было выявлено. Согласно данным метаанализа снижение поступления натрия с пищей на 89,3 ммоль/сут. ассоциировалось со снижением СРПВ на 2,84% (95% доверительный интервал (ДИ): 0,51-5,08). Авторы предполагают, что данный эффект не зависит напрямую от уровня АД и предлагают следующие механизмы влияния снижения потребления натрия на жесткость артерий: увеличивается натриевый барьер эндотелиального гликокаликса и уменьшается жесткость эндотелия; снижается экспрессия рецептора ангиотензина 1 в сердечно-сосудистой системе; снижается активность симпатической нервной системы АД [25]. В исследовании SMAL-SALT снижение потребления соли у участников с неконтролируемой АГ не ассоциировалось с изменением параметра СЛСИ между двумя группами в конце наблюдения [26]. Это может быть связано с относительно коротким периодом наблюдения — 8 нед., однако период наблюдения был сопоставим с работой, описанной выше, где значения кфСРПВ коррелировали с количеством потребляемого натрия. Таким образом, можно предположить, что меньшее потребление натрия потомками жителей блокадного Ленинграда способствует более низкой артериальной жесткости по сравнению с контролями.

Кроме того, было установлено, что потомки жителей блокадного Ленинграда по сравнению с контролями чаще потребляли мясо в избыточном количестве в первом поколении и недостаточное количество рыбы в обоих поколениях [10]. Метионин является основной аминокислотой, участвующей в старении сосудов и дегенеративных изменениях аорты, что объясняет повреждения, особенно вызванные употреблением красного мяса. В проспективном когортном исследовании с участием 1026 респондентов среднего возраста более частое потребление красного мяса и алкогольных напитков ассоциировалось с увеличением кфСРПВ [27]. Хотя мы

не учитывали вид потребляемой рыбы и биологически активные добавки, известно о положительном влиянии омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, которые снижают АД, улучшают эндотелиальную функцию, оказывают антиоксидантное, противовоспалительное и антитромботическое действие, задерживают развитие и кальцификацию атеросклеротических бляшек. Так, в метаанализе 14 рандомизированных клинических исследований потребление рыбьего жира, богатого омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами, ассоциировалось с более низкой кфСРПВ и лодыжечно-плечевой СРПВ (95% ДИ: 0,265-0,033, $p=0,012$), особенно в низких дозировках ($\leq 1,8$ г/сут.), с коротким курсовым приемом (<24 нед.) [28]. Согласно нашим результатам, более частое потребление красного мяса и недостаточное потребление рыбы в группе потомков жителей блокадного Ленинграда по сравнению с контролями сопровождалось более низким средним значением СЛСИ и сопоставимым значением кфСРПВ.

Еще один маркер, связанный с пищевым поведением и метаболическими нарушениями, был выше у второго поколения потомков жителей блокадного Ленинграда по сравнению с контролями — это лептин. Лептин как плеотропный гормон регулирует многие физиологические процессы, включая ангиогенез и контроль АД, и гиперлептинемия при ожирении способствует сердечно-сосудистой дисфункции [29]. В литературе встречаются работы, в которых изучалась потенциальная взаимосвязь между лептином и артериальной жесткостью. D'Elia L, et al. проанализировали 11 когорт с общим количеством участников 7580 и продемонстрировали, что уровень лептина был положительно и значимо связан с риском повышения кфСРПВ (отношение шансов (ОШ) 1,04; $p<0,01$) [30].

Из лабораторных маркеров уровень ЛВП значимо выше у первого поколения потомков жителей блокадного Ленинграда по сравнению с контрольной группой. Интересно отметить, что более высокий уровень ЛВП был нами зарегистрирован у самих жителей блокадного Ленинграда по сравнению с контрольной популяцией [9], без значимых различий при сравнении значений кфСРПВ. Vallée A проанализировал связь различных липидных параметров с индексом артериальной жесткости у 71326 добровольцев из популяции биобанка Великобритании без ССЗ. Было продемонстрировано, что все липидные параметры показали значительную корреляцию с кфСРПВ >10 м/с, за исключением липопротеина (а), а самая высокая связь с кфСРПВ >10 м/с наблюдалась для ТГ/ЛВП [31]. Согласно исходным данным проспективного многоцентрового международного исследования с участием 2224 пациентов в возрасте ≥ 40 лет кфСРПВ и СЛСИ по-разному были связаны с компонентами метаболического синдрома. Так, уровень глюкозы,

АД ассоциировался с высоким СЛСИ, абдоминальное ожирение с более низким СЛСИ, а уровень ТГ и ЛВП вовсе значимо не коррелировали с СЛСИ. В свою очередь, более высокая кфСРПВ ассоциировалась с наличием любого из 5 компонентов метаболического синдрома [32].

При оценке поведенческих факторов риска среди второго поколения жителей блокадного Ленинграда зарегистрирована большая продолжительность сна по сравнению с сопоставимой группой контроля. В литературе имеются работы, в которых описано, что отклонение от рекомендуемой продолжительности сна (7-8 ч) считается предиктором ССЗ [33]. В метаанализе, в котором приняло участие 97837 человек в возрасте от 18 до 92 лет из разных стран, продолжительность сна >8 ч ассоциировалась с увеличением СРПВ, оцениваемой разными методами (95% ДИ: 0,06-0,36) [34]. При исследовании японских детей и подростков со средним возрастом $11,9 \pm 1,8$ года наблюдалась обратная зависимость между продолжительностью сна и СЛСИ после корректировки на возраст, пол, систолическое АД, частоту сердечных сокращений, ожирение и физическую подготовку [35].

Согласно полученным нами результатам, мы можем говорить о наличии протективных механизмов в группе потомков жителей блокадного Ленинграда в виде меньшего потребления соли и более высокого уровня ЛВП. Учитывая сопоставимые показатели кфСРПВ в исследуемых группах, можно предположить наличие протективных механизмов, которые нивелируют негативное влияние избыточного потребления красного мяса, недостаточного потребления рыбы и более высокого уровня лептина в данной популяции. В настоящее время нам неизвестно об исследованиях, отражающих взаимосвязь между СЛСИ и лептином, потреблением мяса и рыбы.

Артериальная жесткость является важным патофизиологическим фактором, связывающим ССЗ и заболевания почек. Неопределенность данных в этом вопросе не позволяет выявить причинно-следственную зависимость и выяснить, является ли повышенная сосудистая жесткость фактором, вызывающим дисфункцию почек, или нарушение почечной функции ведет к повышению артериальной жесткости. В ретроспективном когортном исследовании, в котором приняли участие 27864 городских жителя Японии без нарушения функции почек на исходном этапе, у 6,6% участников наблюдалось снижение функции почек (расчетная СКФ <60 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$) при наблюдении в течение 3,5 лет, и повышение СЛСИ являлось значимым предиктором почечной дисфункции [36]. По данным другого исследования с сопоставимым периодом наблюдения, в котором приняло участие 24297 жителей Японии без нарушения функции почек, были полу-

чены схожие результаты — участники с показателями СЛСИ $\geq 8,1$ имели более высокий риск развития хронической болезни почек [37]. В литературе также описаны работы, отражающие взаимосвязь между артериальной жесткостью, оцененной методом апplanationной тонометрии, и почечной функцией. В проспективном наблюдении 222 участников в возрасте ≥ 40 лет без явного заболевания почек в течение 5,6 лет было продемонстрировано, что артериальная жесткость на первом визите является независимым предиктором снижения почечной функции, причем это влияние усиливается с возрастом. При этом СКФ на первом визите не предсказывала годовой прирост СРПВ, что позволяет считать эту связь односторонней [38]. Схожие результаты были получены в исследовании CRIC, где при наблюдении в течение 5 лет 2795 участников (в возрасте 21-74 лет с СКФ 20-70 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$) у респондентов с самым высоким терцилем кфСРПВ ($>10,3 \text{ м/с}$) был продемонстрирован более высокий риск развития терминальной стадии хронической болезни почек (отношение рисков (95% ДИ); 1,37 [1,05;1,80]), терминальной почечной недостаточности или снижение расчетной СКФ на 50% (1,25 [0,98;1,58]) [39]. В нашей работе мы выявили одновременно более низкий уровень СКФ в пределах рефересных значений, более низкий уровень СЛСИ и сопоставимую кфСРПВ в группе потомков жителей блокадного Ленинграда по сравнению с контролями. Также было продемонстрировано, что более высокие значения СКФ были ассоциированы с более высоким СЛСИ и наоборот. При этом неблагоприятные изменения почечной функции прослеживаются в обоих поколениях потомков жителей блокадного Ленинграда, несмотря на молодой возраст второго поколения, а благоприятный паттерн артериальной жесткости, оцененной методом объемной сфигмографии, наблюдается только в первом поколении. Мы предполагаем, что данные различия могут быть обусловлены благоприятными эпигенетическими изменениями для сосудистого русла и неблагоприятными — для почечной дисфункции. С одной стороны, возможно, данные различия могут быть обусловлены различными сроками наступления голода и периодами формирования органов, а с другой стороны, разным возрастом проявления трансгенерационных эффектов.

При оценке фенотипов сосудистого старения в группе потомков жителей блокадного Ленинграда в единичном случае регистрировался фенотип EVA, а в возрасте от 40 до 49 лет чаще — супернормальное сосудистое старение по сравнению с контролями. Биомаркеры старения сосудов могут быть особенно полезны для выявления лиц с повышенным риском ССЗ в связи с пренатальными/перинатальными факторами, которые в основном неизвестны или не поддаются измерению: в этой популяции первичная

профилактика (предотвращение развития фактора риска) может быть особенно полезной для своевременной коррекции неблагоприятных траекторий старения сосудов. Продольные исследования свидетельствуют о том, что повреждение органов-мишеней начинается в молодости и преждевременное старение сосудов в детском и подростковом возрасте играет немаловажную роль в здоровье сердечно-сосудистой системы взрослых. Возрастной диапазон пациентов, участвующих в рандомизированных клинических исследованиях и демонстрирующих обратимость EVA, обычно составляет 20–30 лет для нефармакологических мероприятий и 50–60 лет для медикаментозного лечения. Точное сосудистое фенотипирование в раннем возрасте может помочь в доклинической идентификации молодых людей с высоким риском и улучшить существующие подходы к оценке сердечно-сосудистого риска в раннем возрасте [40, 41].

Относительным ограничением нашего исследования является небольшой размер выборки потомков, однако наш расчет мощности показал, что вероятность найти эффект с ОШ $\geq 1,1$ составляет $>10\%$, а для ОШ $\geq 1,05$ составляет $>5\%$. Исследование проводилось в период пандемии COVID-19, что повлияло на желание потомков жителей блокадного Ленинграда пройти обследование, однако большинство участников были набраны до введения карантина. Кроме того, часть опрошенных жителей блокадного Ленинграда не имеют потомков по неизвестным нам причинам, однако можно предположить снижение репродуктивной функции предков. К сожалению, с некоторыми семьями умерших респондентов была потеряна связь. Группа второго поколения представлена участниками молодого возраста, в связи с чем имеет место малая гетерогенность вариантов сосудистого старения. Включение в исследование потомков выживших жителей блокадного Ленинграда, которые

в большинстве своем живы по настоящее время, не исключает эффект систематической ошибки выжившего. Представляется невозможным обособленно оценить влияние голодания, исключив полностью воздействие стресса, погодных условий и других факторов. Поскольку ретроспективно трудно получить достоверные данные и разработать критерии для оценки экспозиции воздействия.

Это исследование также имеет определенные преимущества. Нами изучена когорта людей, предки которых претерпели влияние выраженного голода на ранних этапах развития, что предоставляет уникальную возможность оценить долгосрочную связь дефицита питания на ранних этапах жизни с кардиометаболическими изменениями на протяжении нескольких поколений. Создание подобных "искусственных" когорт невозможно. Мы исключили пациентов с ССЗ и выбрали контролей в т.ч. и по ИМТ, чтобы свести к минимуму возможное искажающее влияние вмешивающихся факторов на артериальную жесткость. Важно отметить, что участникам из популяционной когорты жителей Санкт-Петербурга все исследования проводились одними и теми же опытными операторами с высокими показателями воспроизводимости.

Заключение

Полученные нами результаты указывают на необходимость дальнейшего долгосрочного наблюдения за потомками родителей, которые пережили голод на ранних этапах развития, для динамического изучения сосудистой жесткости и функции почек и своевременного начала профилактических мероприятий.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (договор № 075-15-2022-301).

Литература/References

1. Lindstrom M, DeCleene N, Dorsey H, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks Collaboration, 1990–2021. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(25):2372–425. doi:10.1016/j.jacc.2022.11.001.
2. Moguchaya EV, Rotar OP, Konradi AO. Intrauterine undernutrition and hypertension and cardiovascular risk. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2013;19(4):299–304. (In Russ.) Могучая Е. В., Ротарь О. П., Конради А. О. Внутритробное голодание и риск артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых осложнений. Артериальная гипертензия. 2013;19(4):299–304. doi:10.18705/1607-419X-2013-19-4-203-213.
3. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull*. 2001;60:5–20. doi:10.1093/bmb/60.1.5.
4. Perera BPU, Faulk C, Svoboda LK, et al. The role of environmental exposures and the epigenome in health and disease. *Environ Mol Mutagen*. 2020;61(1):176–92. doi:10.1002/em.22311.
5. Skinner MK. What is an epigenetic transgenerational phenotype? F3 or F2. *Reprod Toxicol*. 2008;25(1):2–6. doi:10.1016/j.reprotox.2007.09.001.
6. Martyn CN, Barker DJ, Jaspersen S, et al. Growth in utero, adult blood pressure, and arterial compliance. *Br Heart J*. 1995;73(2):116–21. doi:10.1136/hrt.73.2.116.
7. Puchkova-Sistac A, de Lauzon-Guillain B, Girerd N, et al. Association between eating behaviour and 13-year cardiovascular damages in the initially healthy STANISLAS cohort. *Eur J Prev Cardiol*. 2023;30(4):349–57. doi:10.1093/eurjpc/zwac287.
8. Wu Y, Liu Q, Ma Y, et al. Effect of parental arterial stiffness in offspring: the Kailuan study. *J Hypertens*. 2022;40(1):102–7.
9. Rotar O, Moguchaya E, Boyarinova M, et al. Seventy years after the siege of Leningrad: does early life famine still affect cardiovascular risk and aging? *J Hypertens*. 2015;33(9):1772–9; discussion 1779. doi:10.1097/HJH.0000000000000640.
10. Tolkunova K, Usoltsev D, Moguchaya E, et al. Transgenerational effect of early childhood famine exposure in the cohort of Leningrad Siege survivors' offspring. *medRxiv* 2022.11.04.22281954. doi:10.1101/2022.11.04.22281954.
11. Rotar OP, Alieva AS, Boiarinova MA, et al. Vascular Age Concept: Which Approach Is Preferable in Clinical Practice? *Kardiologiya*. 2019;59(2):45–53. (In Russ.) Ротарь О. П., Алиева А. С., Бояринова М. А. и др. Концепция сосудистого возраста: какой инструмент для оценки выбрать в клинической практике? Кардиология. 2019;59(2):45–53. doi:10.18087/cardio.2019.2.10229.
12. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640–5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
13. Moiseev VC, Mukhin NA, Smirnov AV, et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(8):7–37. (In Russ.) Моисеев В. С., Мухин Н. А., Смирнов А. В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Российский кардиологический журнал. 2014;(8):7–37. doi:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37.

14. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
15. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al.; Artery Society; European Society of Hypertension Working Group on Vascular Structure and Function; European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. J Hypertens. 2012;30(3):445-8. doi:10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0.
16. Koopman JJE, Kuipers RS. From arterial ageing to cardiovascular disease. Lancet. 2017;389(10080):1676-8. doi:10.1016/S0140-6736(17)30763-8.
17. Laurent S, Boutouyrie P, Cunha PG, et al. Concept of extremes in vascular aging. From early vascular aging to supranormal vascular aging. Hypertension. 2019;74(2):218-28. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12655.
18. Mattace-Raso F, Hofman A, Verwoert GC, et al. Reference values for arterial stiffness collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factor: "Establishing normal and reference values". Eur. Heart J. 2010;31:2338-50. doi:10.1093/eurheartj/ehq165.
19. Shoda T. Vascular Pathology Research with pulse wave examination CAVI-VaSera. ME Times. 2005;7.
20. Miyoshi T, Ito H. Arterial stiffness in health and disease: The role of cardio-ankle vascular index. J Cardiol. 2021;78(6):493-501. doi:10.1016/j.jicc.2021.07.011.
21. Qu B, Liu Q, Li J. Systematic Review of Association Between Low Ankle-Brachial Index and All-Cause Cardiovascular, or Non-cardiovascular Mortality. Cell Biochem Biophys. 2015;73(2):571-5. doi:10.1007/s12013-015-0582-z.
22. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227-337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
23. Grillo A, Salvi P. Cardio-ankle vascular index and carotid-femoral pulse wave velocity: limits and strengths. J Hypertens. 2018;36(4):759-64. doi:10.1097/HJH.0000000000001666.
24. Soldatenkova NA, Orlov AV, Rotar OP, et al. Early vascular aging: search of a method of an assessment. Biotekhnosfera. 2016;2(44):22-8. (In Russ.) Солдатенкова Н.А., Орлов А.В., Ротарь О.П. и др. Раннее сосудистое старение: распространенность и предикторы в российской популяции. Биотехносфера. 2016;2(44):22-8.
25. D'Elia L, Galletti F, La Fata E, et al. Effect of dietary sodium restriction on arterial stiffness: systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials. J Hypertens. 2018;36(4):734-43. doi:10.1097/HJH.0000000000001604.
26. Wiriyanakorn S, Mukdadilok A, Kantachuesiri S, et al. Impact of self-monitoring of salt intake by salt meter in hypertensive patients: A randomized controlled trial (SMAL-SALT). J Clin Hypertens (Greenwich). 2021;23(10):1852-61. doi:10.1111/jch.14344.
27. Kesse-Guyot E, Vergnaud AC, Fezeu L, et al. Associations between dietary patterns and arterial stiffness, carotid artery intima-media thickness and atherosclerosis. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2010;17(6):718-24. doi:10.1097/HJR.0b013e32833a197f.
28. Chu Z, Wei Y, Hao Y, et al. Clinical effectiveness of fish oil on arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2021;31(5):1339-48. doi:10.1016/j.numecd.2020.12.033.
29. Zhao S, Kusminski CM, Scherer PE. Adiponectin, Leptin and Cardiovascular Disorders. Circ Res. 2021;128(1):136-49. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.314458.
30. D'Elia L, Giaquinto A, De Luca F, et al. Relationship between circulating leptin levels and arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis of observational studies. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2020;27(6):505-13. doi:10.1007/s40292-020-00404-y.
31. Vallée A. Association Between Lipids and Arterial Stiffness for Primary Cardiovascular Prevention in a General Middle-Aged European Population. Front Cardiovasc Med. 2022;9:899841. doi:10.3389/fcvm.2022.899841.
32. Topouchian J, Labat C, Gautier S, et al. Effects of metabolic syndrome on arterial function in different age groups: the Advanced Approach to Arterial Stiffness study. J Hypertens. 2018;36(4):824-33. doi:10.1097/HJH.0000000000001631.
33. Kwok CS, Kontopantelis E, Kuligowski G, et al. Self-Reported Sleep Duration and Quality and Cardiovascular Disease and Mortality: A Dose-Response Meta-Analysis. J Am Heart Assoc. 2018;7(15):e008552. doi:10.1161/JAHA.118.008552.
34. Saz-Lara A, Lucero-Lucas-Torres M, Mesas AE, et al. Association between sleep duration and sleep quality with arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis. Sleep Health. 2022;8(6):663-70. doi:10.1016/j.sleh.2022.07.001.
35. Morita N, Kambayashi I, Okuda T, et al. Inverse Relationship between Sleep Duration and Cardio-Ankle Vascular Index in Children. J Atheroscler Thromb. 2017;24(8):819-26. doi:10.5551/jat.36517.
36. Nagayama D, Fujishiro K, Miyoshi T, et al. Predictive ability of arterial stiffness parameters for renal function decline: a retrospective cohort study comparing cardio-ankle vascular index, pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index O. J Hypertens. 2022;40(7):1294-302. doi:10.1097/HJH.00000000000003137.
37. Itano S, Yano Y, Nagasu H, et al. Association of Arterial Stiffness With Kidney Function Among Adults Without Chronic Kidney Disease. Am J Hypertens. 2020;33(11):1003-10. doi:10.1093/ajh/hpaa097.
38. van Varik BJ, Vossen LM, Rennenberg RJ, et al. Arterial stiffness and decline of renal function in a primary care population. Hypertens Res. 2017;40(1):73-8. doi:10.1038/hr.2016.113.
39. Townsend RR, Anderson AH, Chirinos JA, et al.; CRIC Study Investigators. Association of Pulse Wave Velocity With Chronic Kidney Disease Progression and Mortality: Findings From the CRIC Study (Chronic Renal Insufficiency Cohort). Hypertension. 2018;71(6):1101-7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10648.
40. Climie RE, Park C, Avolio A, et al. Vascular Ageing in Youth: A Call to Action. Heart Lung Circ. 2021;30(11):1613-26. doi:10.1016/j.hlc.2021.06.516.
41. Laurent S, Boutouyrie P. Vascular Ageing — State of Play, Gaps and Key Issues. Heart Lung Circ. 2021;30(11):1591-4. doi:10.1016/j.hlc.2021.06.528.

Особенности изменений показателей МР-томографии головного мозга под влиянием ренальной денервации у больных с резистентной гипертензией

Личикаки В. А., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Зюбанова И. В., Манукян М. А., Солонская Е. И., Вторушина А. А., Хунхинова С. А., Сухарева А. Е., Усов В. Ю., Фальковская А. Ю.

Цель. Изучить динамику показателей магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у больных с резистентной артериальной гипертензией после ренальной денервации (РД) с оценкой ее церебропротективной эффективности.

Материал и методы. В исследование включено 111 пациентов, из них 50 мужчин (45%) и 61 женщина (55%), которым была проведена РД. Среднее количество постоянно принимаемых антигипертензивных препаратов составило $4,1 \pm 1,1$. Всем пациентам до и после РД проводилась МРТ головного мозга, суточное мониторирование артериального давления (АД). Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 10,0.

Результаты. После РД наблюдался выраженный антигипертензивный эффект со значимым снижением уровня систолического и диастолического АД на $10,3/5,5$ и $13,1/7,3$ мм рт.ст. через 6 и 12 мес., соответственно. Также снизились показатели офисного АД, уровни АД в дневные и ночные часы ($p < 0,001$). По данным МРТ после проведения РД зафиксировано снижение относительного количества пациентов с I и II степенью ликвородинамических изменений и увеличение доли больных без выявленной патологии, однако достоверной разницы полученных результатов выявлено не было. Выявлено уменьшение линейных размеров желудочков мозга в виде уменьшения размера левого заднего рога бокового желудочка ($p = 0,03$), а также поперечника III желудочка ($p = 0,02$) через 6 мес. после РД. Через 12 мес. уменьшились размеры переднего рога ($p = 0,04$) и тела ($p = 0,017$) левого бокового желудочка. Отмечалось положительное влияние РД на линейные размеры ликворопроводящей системы головного мозга, проявляющееся уменьшением среднего размера фронтальных субарахноидальных пространств ($p = 0,028$). Значимого изменения частоты и степени выраженности фокальных повреждений и лакунарных инфарктов после РД не отмечено ($p > 0,05$).

Заключение. РД способствует выраженному снижению уровня АД и оказывает церебропротективное действие в виде уменьшения линейных размеров боковых желудочков головного мозга, сокращения размеров субарахноидальных пространств, а также отсутствия прогрессирования ишемических изменений и признаков внутричерепной гипертензии после вмешательства.

Ключевые слова: резистентная гипертензия, ренальная денервация, магнитно-резонансная томография, гипертензивная энцефалопатия, церебропротекция, артериальная гипертензия.

Отношения и деятельность: нет.

ID исследования: ClinicalTrials.gov (NCT02667912, NCT01499810).

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия.

Личикаки В. А.* — к.м.н., н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0003-4066-869X, Мордовин В. Ф. — д.м.н., профессор, в.н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-2238-4573, Пекарский С. Е. — д.м.н., в.н.с. отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-4008-4021, Зюбанова И. В. — к.м.н., м.н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0001-6995-9875, Манукян М. А. — н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0003-3577-1895, Солонская Е. И. — к.м.н., м.н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0001-9857-4368, Вторушина А. А. — лаборант-исследователь отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0003-1192-0489, Хунхинова С. А. — лаборант-исследователь отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-5000-4216, Сухарева А. Е. — к.м.н., м.н.с. отделения рентгеновских и томографических методов диагностики, ORCID: 0000-0003-4807-3762, Усов В. Ю. — д.м.н., профессор, в.н.с. отделения рентгеновских и томографических методов диагностики, ORCID: 0000-0001-7978-5514, Фальковская А. Ю. — к.м.н., руководитель отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-5638-3034.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПБВ — повреждение белого вещества, ПВО — перивентрикулярная область, ПБВ в ПВО — повреждение белого вещества в перивентрикулярной области, РД — ренальная денервация, САД — систолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование артериального давления.

Рукопись получена 09.02.2023

Рецензия получена 21.03.2023

Принята к публикации 27.03.2023



Для цитирования: Личикаки В. А., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Зюбанова И. В., Манукян М. А., Солонская Е. И., Вторушина А. А., Хунхинова С. А., Сухарева А. Е., Усов В. Ю., Фальковская А. Ю. Особенности изменений показателей МР-томографии головного мозга под влиянием ренальной денервации у больных с резистентной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(7):5362. doi:10.15829/1560-4071-2023-5362. EDN VGPUNK

Features of brain magnetic resonance imaging (MRI) changes under the influence of renal denervation in patients with resistant hypertension

Lichikaki V. A., Mordovin V. F., Pekarsky S. E., Zyubanova I. V., Manukyan M. A., Solonskaya E. I., Vtorushina A. A., Khunkhinova S. A., Sukhareva A. E., Usov V. Y., Falkovskaya A. Y.

Aim. To study brain magnetic resonance imaging (MRI) changes in patients with resistant hypertension (HTN) after renal denervation (RD) and its cerebral protection effectiveness.

Material and methods. The study included 111 patients, of whom 50 were men (45%) and 61 were women (55%), who underwent RD. The mean number of antihypertensive drugs taken regularly was $4,1 \pm 1,1$. All patients underwent brain

MRI and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring before and after renal denervation. The data were statistically processed using Statistica 10,0 software.

Results. After RD, a pronounced antihypertensive effect was observed with a significant reduction in systolic and diastolic blood pressure by $10,3/5,5$ and $13,1/7,3$ mm Hg at 6 and 12 months, respectively. Office blood pressure, daytime, and nighttime blood pressure levels also decreased ($p < 0,001$). According to MRI

data after RD, a decrease in the relative number of patients with I and II degree cerebrospinal fluid circulation changes and an increase in the proportion of patients without detected pathology were noted, but no significant difference in the obtained results was found. A decrease in the linear dimensions of brain ventricles was observed, including a reduction in the size of the left posterior horn of the lateral ventricle ($p=0,03$) and the third ventricle diameter ($p=0,02$) at 6 months after RD. At 12 months, the sizes of the anterior horn ($p=0,04$) and left lateral ventricle body ($p=0,017$) decreased. A positive effect of RD on the linear dimensions of cerebrospinal fluid system was noted, manifested by a decrease in the mean size of frontal subarachnoid spaces ($p=0,028$). No significant changes in the frequency and degree of focal lesions and lacunar infarcts were observed after RD ($p>0,05$).

Conclusion. RD contributes to a significant decrease in blood pressure levels and exerts a cerebral protective effect by reducing lateral brain ventricles, subarachnoid spaces, and absence of ischemia progression and intracranial hypertension after intervention.

Keywords: resistant hypertension, renal denervation, magnetic resonance imaging, hypertensive encephalopathy, cerebral protection, hypertension.

Relationships and Activities: none.

Trial ID: ClinicalTrials.gov (NCT02667912, NCT01499810).

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

Lichikaki V.A.* ORCID: 0000-0003-4066-869X, Mordovin V.F. ORCID: 0000-0002-2238-4573, Pekarsky S.E. ORCID: 0000-0002-4008-4021, Zyubanova I.V. ORCID: 0000-0001-6995-9875, Manukyan M.A. ORCID: 0000-0003-3577-1895, Solonskaya E.I. ORCID: 0000-0001-9857-4368, Vtorushina A.A. ORCID: 0000-0003-1192-0489, Khunkhinova S.A. ORCID: 0000-0002-5000-4216, Sukhareva A.E. ORCID: 0000-0003-4807-3762, Usov V.Y. ORCID: 0000-0001-7978-5514, Falkovskaya A.Y. ORCID: 0000-0002-5638-3034.

*Corresponding author:
manankovalera@mail.ru

Received: 09.02.2023 **Revision Received:** 21.03.2023 **Accepted:** 27.03.2023

For citation: Lichikaki V.A., Mordovin V.F., Pekarsky S.E., Zyubanova I.V., Manukyan M.A., Solonskaya E.I., Vtorushina A.A., Khunkhinova S.A., Sukhareva A.E., Usov V.Y., Falkovskaya A.Y. Features of brain magnetic resonance imaging (MRI) changes under the influence of renal denervation in patients with resistant hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(7):5362. doi:10.15829/1560-4071-2023-5362. EDN VGPUNK

Ключевые моменты

- У большинства больных с резистентной гипертензией имеются признаки цереброваскулярной патологии.
- Проведение ренальной денервации способствует снижению уровня артериального давления.
- По данным магнитно-резонансной томографии ренальная денервация также обуславливает церебропротективный эффект, уменьшает проявления гипертензивной энцефалопатии.

На протяжении многих десятков лет артериальная гипертензия (АГ) остается одним из самых распространенных заболеваний среди взрослого населения. По данным Всемирной организации здравоохранения от 2021г в мире насчитывается >1 млрд человек, страдающих гипертонией в возрастном диапазоне 30-79 лет. С учетом такого прогрессивного роста, а также многочисленных сердечно-сосудистых осложнений, АГ является причиной ~10 млн смертей в год [1].

Известно, что длительное повышение артериального давления (АД) приводит к развитию тяжелых органических поражений. Наиболее социально значимым представляется поражение головного мозга, частое возникновение мозговых катастроф, как следствие приводящих к инвалидизации и потери трудоспособности. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) даже у больных без неврологических нарушений частота выявления структурных признаков гипертензивной энцефалопатии достигает 89,5%. У порядка 30% больных гипертония протекает бессимптомно [2]. Снижение уровня АД под влияни-

Key messages

- Most patients with resistant hypertension show signs of cerebrovascular pathology.
- Renal denervation leads to a decrease in blood pressure levels.
- MRI data indicates that renal denervation also has a cerebral protective effect, reducing manifestations of hypertensive encephalopathy.

ем адекватной антигипертензивной терапии приводит к уменьшению степени ишемического повреждения головного мозга, выраженности отека перивентрикулярной области (ПВО), а также снижению прогрессирования ликвородинамических изменений и риска развития инсульта [3, 4]. Тем не менее примерно в 10% всех случаев АГ диагностируется резистентный характер гипертензии, сопровождающийся сохранением высоких цифр АД на фоне многокомпонентной схемы лечения [5]. Стойкая длительная гипертензия с высоким уровнем давления обуславливает быстрое нарастание структурных изменений головного мозга, прогрессирующее ухудшение его кровоснабжения, развитие сосудистой деменции, тяжелых неврологических нарушений, выраженных двигательных ограничений.

Метод ренальной денервации (РД), используемый для лечения резистентной формы гипертензии, основан на снижении активности симпатической нервной системы [6]. В различных клинических исследованиях доказана его гипотензивная эффективность с выраженным снижением уровней АД, а также комплексом органопротективного и плейотропного эффектов [7]. Но мало изученным является результат

воздействия РД на структурные проявления хронической церебрососудистой недостаточности у больных с резистентной гипертензией.

Таким образом, целью данного исследования стало изучение динамики показателей МРТ головного мозга у больных с резистентной АГ после проведения РД с оценкой ее церебропротективной эффективности.

Материал и методы

В исследование, проводимое на базе отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии Томского НИМЦ, включено 111 пациентов, из них 50 мужчин (45%) и 61 женщина (55%), которым была проведена РД. Средний возраст составил $54,9 \pm 9,09$ лет. Сбор данных проходил в 2010–2018 гг в рамках зарегистрированных на сайте ClinicalTrial.gov исследований с регистрационными номерами NCT02667912 и NCT01499810. Полная клиническая характеристика обследованных больных представлена в таблице 1. РД проводилась билатерально с использованием катетеров Symplicity Flex4F (Medtronic, США) и MarinR 5F (Medtronic, США) в соответствии с инструкцией производителя за исключением мест нанесения воздействий. Радиочастотные аппликации помимо основных ветвей включали дистальные ветви почечных артерий, а при отсутствии технической возможности такого воздействия дополнительно наносили не менее двух аппликаций в дистальном отделе общего ствола почечной артерии. Среднее количество радиочастотных воздействий на каждую сторону составило 6 ± 2 . Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Критерии включения в исследование:

- 1) наличие эссенциальной АГ,
- 2) исключение вторичных форм гипертензии,
- 3) уровень АД 150/90 мм рт.ст. и выше на фоне приема ≥ 3 антигипертензивных препаратов, один из которых диуретик,
- 4) возраст 40–80 лет.

Диагноз резистентной АГ устанавливался на основании данных анамнеза, физикального обследования, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования (согласно рекомендациям Европейского общества гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) от 2018 г).

Среднее количество постоянно принимаемых (не < 3 мес.) антигипертензивных препаратов в среднем по группе составило $4,1 \pm 1,1$. Диуретики принимали 93% включенных в исследование пациентов, антагонисты минералокортикоидных рецепторов 29%,

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных

Показатель	n (%)
Возраст, годы	$54,9 \pm 9,09$
Мужчины/женщины	50/61 (45/55)
Стаж АГ, годы	$19,3 \pm 11,5$
Гипертоническая болезнь	
I стадия	0
II стадия	51 (46)
III стадия	60 (54)
Количество постоянно принимаемых препаратов	$4,1 \pm 1,1$
СД 2 типа	40 (36)
Курение	26 (23)
ОНМК в анамнезе	13 (12)
ТИА в анамнезе	3 (2,7)
Офисное АД (систолическое/диастолическое), мм рт.ст.	$172,2 \pm 20,9 / 98,4 \pm 16,2$
Креатинин, мкмоль/л	$85,1 \pm 22,5$
Глюкоза, ммоль/л	$7,1 \pm 2,3$
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	$78,4 \pm 17,6$

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

агонисты имидазолиновых рецепторов 34% больных. 27% пациентов принимали 5-компонентную схему лечения АГ, 8% принимали 6 антигипертензивных препаратов.

Для определения степени выраженности церебральных изменений у пациентов до и после РД проводилась МРТ головного мозга на аппарате Magnetom-OPEN, (SiemensAG, Германия), имеющем резистивный магнит с силой магнитного поля 0,2 Тесла. Исследование проводилось в трех плоскостях, в режимах T₁ и T₂. Толщина срезов составляла 6 мм. К признакам внутричерепной гипертензии относили повреждения белого вещества (ПБВ) в ПВО, расширение борозд больших полушарий головного мозга. Состояние ликвородинамики оценивалось на основании измерения поперечных размеров тел, передних и задних рогов боковых желудочков, тела третьего желудочка и субарахноидального пространства. Сочетанная патология считалась за II степень нарушения ликвородинамики. Отдельное расширение желудочков или субарахноидальных пространств соответствовало I степени, при отсутствии увеличения размеров устанавливалась 0 степень. Нормальными размерами считали ширину боковых желудочков не > 1,5 см, а поперечного размера субарахноидальных пространств не > 0,25 см. Фокальные ПБВ головного мозга оценивались по наличию очагов гиперинтенсивности в T₂ режиме без снижения интенсивности МРТ-сигнала в T₁-изображениях размерами от 3 до 15 мм. К лакунарным инфарктам относили очаго-

Таблица 2

Динамика показателей офисного АД и СМАД после РД

Показатель	Исход	6 мес.	p	12 мес.	p
Офисное САД, мм рт.ст.	172,2±20,9	149,2±21,8	<0,001	143,0±18,3	<0,001
Офисное ДАД, мм рт.ст.	98,4±16,2	85,8±17,2	<0,001	80,4±19,2	<0,001
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	158,8±15,6	148,5±17,5	<0,001	145,7±14,5	<0,001
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	89,9±15,1	84,4±15,5	<0,001	82,6±13,4	<0,001
Среднедневное САД, мм рт.ст.	162,4±16,0	150,5±18,1	<0,001	148,1±15,1	<0,001
Среднедневное ДАД, мм рт.ст.	93,6±15,6	86,8±16,2	<0,001	85,6±13,8	<0,001
Средноночное САД, мм рт.ст.	151,8±17,7	143,1±19,2	<0,001	138,9±17,2	<0,001
Средноночное ДАД, мм рт.ст.	82,7±15,8	78,1±15,5	0,001	75,6±13,6	<0,001

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

Таблица 3

Влияние РД на ликвородинамические параметры у больных с резистентной АГ

Степень нарушения ликвородинамики	До ренальной денервации, %	Через 6 мес., %	χ^2	p	Через 12 мес., %	χ^2	p
0	23	25	0	0,9	28	0,56	0,4
I	46	35	2,21	0,13	41	0,36	0,55
II	40	38	0,06	0,8	28	2,49	0,11

вые изменения вещества головного мозга с гиперинтенсивным МРТ-сигналом в T_2 режиме и гипоинтенсивным в T_1 — признаки кистозной трансформации мозгового вещества размерами от 5 до 15 мм. Степень выраженности перивентрикулярного гиперинтенсивного МР-сигнала определялась согласно пятиступенчатой классификации, предложенной Fukuda Н и Kitani М в 1995г [8].

Суточное мониторирование АД (СМАД) выполнялось системой полностью автоматического измерения давления АВРМ-04 (Meditech, Венгрия), основанной на осциллометрическом методе. Исследование проводилось в течение 24 ч на одной руке, в дневное время с интервалом в 15 мин, в ночное время — 30 мин. В исследование включались протоколы СМАД, включающие >80% успешных измерений.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 10,0. В случаях нормального распределения результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение, а при отсутствии нормального распределения в виде $Me (Q_{25}-Q_{27})$, где Me — медиана, Q_{25} и Q_{27} — верхний и нижний квартили. Правильность распределения выборки проверяли с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Для проверки равенства средних значений в двух выборках среди параметрических переменных применялся t-критерий Стьюдента. При получении ненормального распределения использовались непараметрические критерии, сравнение данных в этих выборках осуществлялось при помо-

щи критерия Манна-Уитни. Достоверность различий качественных признаков оценивали с помощью критерия согласия χ^2 . Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

По результатам СМАД исходный уровень среднесуточного систолического АД (САД) в среднем по группе составил $158,8 \pm 15,6$ мм рт.ст., диастолического АД (ДАД) $89,9 \pm 15,1$ мм рт.ст. После РД наблюдался выраженный антигипертензивный эффект со значимым снижением уровня САД и ДАД на $10,3/5,5$ и $13,1/7,3$ мм рт.ст. через 6 и 12 мес., соответственно. Также снизились показатели офисного АД, уровни АД в дневные и ночные часы ($p < 0,001$) (табл. 2).

МРТ проводилась исходно всем включенным в исследование пациентам ($n=111$). Через 6 мес. после вмешательства МРТ выполнено 90 больным, через 12 мес. обследовано 63 человека. Ликвородинамические изменения, характеризующиеся расширением боковых желудочков мозга и/или субарахноидальных пространств, регистрировались у большинства пациентов (77%). Изолированное расширение тел боковых желудочков отмечалось исходно у 50% обследованных. Субарахноидальная гидроцефалия выявлена в 74% случаев. Сочетанное расширение желудочковой системы мозга и субарахноидальных пространств, соответствующее II степени нарушения ликвородинамики, отмечено у 40% больных. В динамике после проведения РД зафиксировано снижение относительного количества пациентов с I и II степенью ликвородинамических из-

менений и увеличение доли больных без выявленной патологии, однако достоверной разницы полученных результатов выявлено не было (табл. 3).

Через 6 мес. после проведения РД у пациентов с выраженными нарушениями ликвородинамики выявлено уменьшение линейных размеров желудочков мозга в виде уменьшения размера левого заднего рога бокового желудочка ($p=0,03$), а также поперечника III желудочка ($p=0,02$). Через 12 мес. уменьшились размеры переднего рога ($p=0,04$) и тела ($p=0,017$) левого бокового желудочка. Отмечалось положительное влияние РД на линейные размеры ликворопроводящей системы головного мозга, проявляющееся уменьшением среднего размера фронтальных субарахноидальных пространств ($p=0,028$).

Признаки ПБВ в ПВО исходно отсутствовали только у 10 человек (9%). Выраженность ПБВ в ПВО соответствовала 1 степени (классификация Н. Fukuda 1995г) у 47 (42%) обследованных, 2 степени у 39 (35%), 3 степени у 9 (8%), 4 степени у 4 (3,6%) человек. Фокальное ПБВ выявлено у 63 (56%) пациентов, наличие лакунарных инфарктов было обнаружено у 24 (21%) больных. Значимого изменения частоты и выраженности ПБВ в ПВО, фокальных ПБВ и лакунарных инфарктов после РД не выявлено (через 6 мес. фокальные повреждения встречались у 66% обследованных, через 12 мес. у 59%, лакунарные инфаркты у 26% и 25%, соответственно, $p>0,05$). Прямые взаимосвязи снижения АД с изменением выраженности нарушений ликвородинамики отсутствовали.

Обсуждение

В последнее время идет неуклонный рост распространения встречаемости АГ среди заболеваемости населения всего мира. У определенного количества пациентов даже на фоне назначения комбинированного лечения не удается достичь целевых уровней АД. В связи с чем разрабатываются новые немедикаментозные способы лечения гипертензии. Полученные нами результаты согласуются с результатами различных клинических исследований, указывающих на выраженный стойкий антигипертензивный эффект РД [9]. Снижение уровня АД наблюдалось как в дневные, так и в ночные часы, с нарастанием эффекта к концу исследования.

По данным МРТ головного мозга у большинства обследованных пациентов выявлены признаки цереброваскулярной патологии, проявляющиеся ликвородинамическими нарушениями, а также наличием ПВО различной степени, характерными для больных с АГ. Согласно многочисленным данным, подобные изменения являются предикторами высокого риска возникновения инсультов, деменции и летальности [10]. Проведение РД помимо значимого снижения АД сопровождалось положительным влиянием на

структурные признаки гипертензивной энцефалопатии в виде уменьшения размеров боковых желудочков головного мозга, фронтальных субарахноидальных пространств. Эти изменения имеют несомненное клиническое значение, поскольку отражают уменьшение компрессии тканей головного мозга избыточным количеством жидкости. Таким образом, полученные нами данные, а также отсутствие прямых связей уменьшения ликворных пространств с выраженностью снижения АД свидетельствуют о самостоятельном церебропротективном эффекте РД. К благоприятным эффектам РД на структуру головного мозга также можно отнести отсутствие прогрессирования степени выраженности перивентрикулярного гиперинтенсивного МР-сигнала после вмешательства, считающегося маркером хронической ишемии в зонах терминального кровообращения. Это, вероятно, объясняется гипотензивным действием денервации, способствующим улучшению мозгового кровотока и снижению внутричерепной гипертензии.

Следует отметить, что имеющиеся в настоящее время данные о церебропротективных эффектах РД весьма немногочисленны и касаются преимущественно экспериментальных исследований. К наиболее обсуждаемым механизмам церебропротективных эффектов РД относятся снижение локальной активности ренин-ангиотензиновой системы и оксидативного стресса в головном мозге, восстановление целостности гематоэнцефалического барьера, подавление процессов нейровоспаления [11, 12] и ослабление вазоспазма [13].

Сильной стороной представленного исследования было достаточно большое количество пациентов. Вместе с тем наше исследование было ограничено отсутствием группы контроля, относительно коротким сроком наблюдения и оценкой приверженности к лечению по данным опроса.

Предметом дальнейших исследований может служить оценка церебропротективных эффектов РД по результатам более длительного периода наблюдения. Кроме того, областью исследовательских задач может стать изучение взаимосвязи изменения церебральных повреждений с динамикой негемодинамических факторов, в т.ч. провоспалительных цитокинов, учитывая роль системного низкоинтенсивного воспаления в процессах церебрального повреждения [14, 15], а также поиск предикторов церебропротективной эффективности вмешательства.

Заключение

РД способствует выраженному снижению уровня АД и оказывает церебропротективное действие в виде уменьшения линейных размеров боковых желудочков головного мозга, сокращения размеров субарахноидальных пространств, а также отсутствия про-

грессирования ишемических изменений и признаков внутримозговой гипертензии после вмешательства.

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

Литература/References

- Hengel FE, Sommer C, Wenzel U. Arterielle Hypertonie — Eine Übersicht für den ärztlichen Alltag. *Arterial Hypertension*. 2022;147(07):414-28. doi:10.1055/a-1577-8663.
- Adebayo O, Rogers RL. Hypertensive Emergencies in the Emergency Department. *Emerg Med Clin North Am*. 2015;33(3):539-51. doi:10.1016/j.emc.2015.04.005.
- Price RS, Kasner SE. Hypertension and hypertensive encephalopathy. *Handb Clin Neurol*. 2014;119:161-7. doi:10.1016/B978-0-7020-4086-3.00012-6.
- Mordovin VF, Pekarskiy SE, Falkovskaya AYU, et al. Diagnosis and treatment of chronic forms of cerebrovascular insufficiency in patients with hypertension. STT LLC Tomsk, 2011 p. 592. (In Russ.) Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Фальковская А. Ю. и др. Диагностика и лечение хронических форм недостаточности мозгового кровообращения у больных с гипертонической болезнью. Томск: СТТ (Издательство "СТТ"), 2011 p. 592. ISBN: 978-5-93629-405-1.
- Kjeldsen SE, Fadl Elmula FE, Persu A, et al. Renal sympathetic denervation in the aftermath of Symplicity HTN-3. *Blood Press*. 2014;23:256-61. doi:10.3109/08037051.2014.953861.
- Glybochko PV, Svetankova AA, Rodionov AV, et al. Renal denervation with a resistant arterial hypertension: the results of a five-year follow-up. *Ter Arkh*. 2018;90(9):88-91. (In Russ.) Глыбочко П. В., Светанкова А. А., Родионов А. В. и др. Ренальная денервация при резистентной артериальной гипертензии: результаты 5-летнего наблюдения. *Терапевтический архив*. 2018;90(9):88-91. doi:10.26442/terarkh201890988-91.
- Gapon LI, Mikova EV, Krinichkin DV, et al. Renal artery denervation in patients with resistant arterial hypertension: clinical and organ-protective effect. *Systemic Hypertension*. 2021;18(3):153-60. (In Russ.) Гапон Л. И., Микова Е. В., Криничкин Д. В. и др. Ренальная денервация почечных артерий при резистентной артериальной гипертензии: клинический и органопротективный эффект. *Системные гипертензии*. 2021;18(3):153-60. doi:10.26442/2075082X.2021.3.201090.
- Fukuda H, Kitani M. Differences between treated and untreated hypertensive subjects in extent of periventricular hyperintensities observed on brain MRI. *Stroke*. 1995;9(26):1593-7. doi:10.1161/01.STR.26.9.1593.
- Ionov MV, Emelyanov IV, Vakhruшев AD, et al. Experience of using multielectrode catheter systems to perform radiofrequency renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension: immediate procedural effects. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2):4794. (In Russ.) Ионов М. В., Емельянов И. В., Вахрушев А. Д. и др. Опыт применения многоконтактных катетерных систем для проведения радиочастотной симпатической денервации почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией: непосредственные результаты вмешательства. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(2):4794. doi:10.15829/1560-4071-2022-4794.
- DeBette S, Schilling S, Duperron MG, et al. Clinical significance of magnetic resonance imaging markers of vascular brain injury: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurology*. 2019;76(1):81-94. doi:10.1001/jamaneurol.2018.3122.
- Nishi EE, Lopes NR, Gomes GN, et al. Renal denervation reduces sympathetic overactivation, brain oxidative stress, and renal injury in rats with renovascular hypertension independent of its effects on reducing blood pressure. *Hypertension Research*. 2019;42(5):628-40. doi:10.1038/s41440-018-0171-9.
- Huo JY, Jiang WY, Lyu YT, et al. Renal denervation attenuates neuroinflammation in the brain by regulating gut-brain axis in rats with myocardial infarction. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2021;8:266. doi:10.3389/fcvm.2021.650140.
- Takemoto Y, Hasegawa Y, Hayashi K, et al. The Stabilization of central sympathetic nerve activation by renal denervation prevents cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in rats. *Translational stroke research*. 2020;11:528-40. doi:10.1007/s12975-019-00740-9.
- Libby P, Mallat Z, Weyand C. Immune and inflammatory mechanisms mediate cardiovascular diseases from head to toe. *Cardiovasc Res*. 2021;117(13):2503-5. doi:10.1093/cvr/cvab332.
- Falkovskaya AYU, Mordovin VF, Sukhareva AE, et al. Cerebrovascular disorders in patients with type 2 diabetes mellitus and resistant hypertension. *Diabetes mellitus*. 2022;25(2):128-35. (In Russ.) Фальковская А. Ю., Мордовин В. Ф., Сухарева А. Е. и др. Цереброваскулярная патология у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2022;25(2):128-35. doi:10.14341/DM12779.

Особенности электрокардиограммы в 12 отведениях у пациентов с критическим аортальным стенозом

Комлев А. Е., Блинова Е. В., Сахнова Т. А., Саидова М. А., Имаев Т. Э.

Цель. Изучить особенности электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях у пациентов с критическим аортальным стенозом, направленных на транскатетерную имплантацию аортального клапана.

Материал и методы. В исследование включены 50 больных в возрасте 76,6±6,5 лет. Оценивали наличие на ЭКГ внутрижелудочковых блокад, вольтажных критериев гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), фрагментации комплекса QRS, изменений реполяризации. Фронтальный угол QRS-T (fQRS-Ta) вычислялся как абсолютное значение разницы между осью QRS и осью T.

Результаты. Внутрижелудочковые блокады имелись у 10 (20%) пациентов; чаще у больных с легочной гипертензией (ЛГ) — 8 случаев, без ЛГ — 2 случая, $p=0,028$. Вольтажные критерии ГЛЖ имелись у 24 больных. При наличии вольтажных критериев ГЛЖ были достоверно больше средний градиент давления на аортальном клапане (срГД), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и меньше площадь аортального клапана (ПАК). Фрагментация комплекса QRS в грудных отведениях чаще встречалась у больных с постинфарктным кардиосклерозом; с внутрижелудочковыми блокадами; с ЛГ. "Синдром напряжения" присутствовал у 9 (23%) больных; неспецифические изменения реполяризации у 27 (67%) больных. У больных с "синдромом напряжения" был достоверно больше срГД и чаще имела ЛГ. Были выявлены корреляционные связи fQRS-Ta с срГД ($r=0,39$; $p=0,005$), ПАК ($r=-0,40$; $p=0,004$), ИММЛЖ ($r=0,30$; $p=0,03$). Угол fQRS-Ta был достоверно больше при наличии ЛГ $128\pm48^\circ$, без ЛГ $97\pm49^\circ$, $p=0,03$.

Заключение. В изученной группе больных с аортальным стенозом внутрижелудочковые блокады, фрагментация QRS в грудных отведениях, "синдром напряжения" чаще встречались при наличии ЛГ. При наличии вольтажных критериев ГЛЖ были достоверно больше ИММЛЖ, срГД и меньше ПАК. Угол fQRS-Ta был достоверно больше при наличии внутрижелудочковых блокад, ЛГ; коррелировал с срГД и ПАК.

Ключевые слова: электрокардиограмма, фрагментация комплекса QRS, фронтальный угол QRS-T, аортальный стеноз, транскатетерная имплантация аортального клапана.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия.

Комлев А. Е.* — врач-кардиолог отдела сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0001-6908-7472, Блинова Е. В. — к.м.н., н.с. лаборатории ЭКГ, ORCID: 0000-0001-8725-7084, Сахнова Т. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории ЭКГ, ORCID: 0000-0002-5543-7184, Саидова М. А. — д.м.н., г.н.с., руководитель отдела ультразвуковых методов исследования, ORCID: 0000-0002-3233-1862, Имаев Т. Э. — сердечно-сосудистый хирург, д.м.н., г.н.с. отдела сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-5736-5698.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

pentatonika@bk.ru

АС — аортальный стеноз, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ПАК — площадь аортального клапана, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет 2 типа, срГД — средний систолический градиент давления на аортальном клапане, ТИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана, ФВ — фракция выброса, ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, fQRS-Ta — фронтальный угол QRS-T.

Рукопись получена 16.02.2023

Рецензия получена 11.05.2023

Принята к публикации 30.05.2023



Для цитирования: Комлев А. Е., Блинова Е. В., Сахнова Т. А., Саидова М. А., Имаев Т. Э. Особенности электрокардиограммы в 12 отведениях у пациентов с критическим аортальным стенозом. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(7):5367. doi:10.15829/1560-4071-2023-5367. EDN JIPFDV

Features of 12-lead electrocardiography in patients with critical aortic stenosis

Komlev A. E., Blinova E. V., Sakhnova T. A., Saidova M. A., Imaev T. E.

Aim. To study the features of 12-lead electrocardiography (ECG) in patients with critical aortic stenosis referred for transcatheter aortic valve implantation.

Material and methods. The study included 50 patients aged 76,6±6,5 years. The presence of intraventricular block, voltage criteria for left ventricular hypertrophy (LVH), fragmented QRS complex, and repolarization alternans were assessed on the ECG. The frontal QRS-T angle (fQRS-Ta) was estimated as the absolute value of the difference between the QRS axis and T wave axis.

Results. Intraventricular blocks were present in 10 (20%) patients: 8 (36%) patients with pulmonary hypertension (PH), 2 (7%) patients without PH ($p=0,028$). Voltage criteria for LVH were present in 24 (60%) patients. In the presence of voltage criteria for LVH, the mean aortic valve gradient, the left ventricular mass index (LVMI) and the aortic valve area (AVA) were significantly greater. Fragmented QRS complex in the chest leads was more common in patients with past myocardial infarction, intraventricular block, with PH. Strain pattern was present in 9 (23%) patients, while nonspecific repolarization changes — in 27 (67%) patients. Patients with strain pattern had significantly higher mean pressure gradient and more often

had PH. Correlations were found between fQRS-Ta and mean pressure gradient ($r=0,39$; $p=0,005$), AVA ($r=-0,40$; $p=0,004$), LVMI ($r=0,30$; $p=0,03$). The fQRS-Ta was significantly greater in the presence of PH — $128\pm48^\circ$, while without PH — $97\pm49^\circ$ ($p=0,03$).

Conclusion. In the studied group of patients with aortic stenosis, intraventricular block, fragmented QRS in the chest leads, strain pattern were more common in the presence of PH. In the presence of voltage criteria for LVH, LVMI, mean pressure gradient were significantly greater, while AVA — lower. The fQRS-Ta was significantly greater in the presence of intraventricular blocks, PH, as well as correlated with mean pressure gradient and AVA.

Keywords: electrocardiography, fragmented QRS, frontal QRS-T angle, aortic stenosis, transcatheter aortic valve implantation.

Relationships and Activities: none.

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

Komlev A. E.* ORCID: 0000-0001-6908-7472, Blinova E. V. ORCID: 0000-0001-8725-7084, Sakhnova T. A. ORCID: 0000-0002-5543-7184, Saidova M. A. ORCID: 0000-0002-3233-1862, Imaev T. E. ORCID: 0000-0002-5736-5698.

*Corresponding author:
pentatonika@bk.ru

Received: 16.02.2023 Revision Received: 11.05.2023 Accepted: 30.05.2023

For citation: Komlev A. E., Blinova E. V., Sakhnova T. A., Saidova M. A., Imaev T. E. Features of 12-lead electrocardiography in patients with critical aortic stenosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(7):5367. doi:10.15829/1560-4071-2023-5367. EDN JIPFDV

Ключевые моменты

- Проанализированы особенности электрокардиограммы в 12 отведениях у пациентов с критическим аортальным стенозом, направленных на транскатетерную имплантацию аортального клапана.
- Тяжесть аортального стеноза была ассоциирована с наличием вольтажных критериев гипертрофии левого желудочка и увеличением фронтального угла QRS-T.
- У больных аортальным стенозом внутрижелудочковые блокады, фрагментация QRS в грудных отведениях и "синдром напряжения" чаще встречались при наличии легочной гипертензии.

Key messages

- The features of 12-lead electrocardiography in patients with critical aortic stenosis referred for transcatheter aortic valve implantation were analyzed.
- The severity of aortic stenosis was associated with voltage criteria for left ventricular hypertrophy and an increase in the anterior QRS-T angle.
- In patients with aortic stenosis, intraventricular block, fragmented QRS in the chest leads, and strain pattern were more common in pulmonary hypertension.

При тяжелом аортальном стенозе (АС) в настоящее время показаниями класса I для замены клапана являются снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) <50% или наличие симптомов. Однако клинические симптомы могут быть неспецифическими, а оценка ФВ ЛЖ может быть недостаточно чувствительным методом для выявления ранних признаков систолической дисфункции ЛЖ. Таким образом, у пациентов с бессимптомным тяжелым АС представляет интерес поиск индикаторов необходимости раннего хирургического вмешательства.

Несмотря на низкую стоимость, простоту выполнения и интерпретации и широкую доступность, электрокардиография (ЭКГ) еще не включена в рекомендации по хирургическим вмешательствам на аортальном клапане [1]. Тем не менее имеющиеся данные позволяют предположить, что она может быть полезной для принятия решения о целесообразности ранней операции при бессимптомном АС. Текущие клинические исследования EVOLVED и TAVINOR, возможно, предоставят полезную информацию о клинической значимости и прогностической ценности изменений на исходной ЭКГ у бессимптомных пациентов с тяжелым АС [2].

Известно, что пациенты, которым выполняется транскатетерная имплантация аортального клапана (ТИАК), имеют ряд отличий от традиционной "хирургической популяции" больных. В частности, среди них преобладают пациенты пожилого и стар-

ческого возраста, с большей коморбидностью, более высокой выраженностью кальциноза аортального клапана. Также среди пациентов, направляемых на ТИАК, перед операцией чаще встречается систолическая дисфункция ЛЖ и выраженная легочная гипертензия (ЛГ), что отражает их более тяжелый исходный клинический и гемодинамический статус [3].

Целью нашей работы было изучить особенности ЭКГ в 12 отведениях у пациентов с критическим АС дегенеративной этиологии, направленных на операцию ТИАК.

Материал и методы

В исследование включены 50 больных с критическим АС, госпитализированных для проведения операции ТИАК в 2019г — 35 (70%) женщин и 15 (30%) мужчин в возрасте $76,6 \pm 6,5$ лет. У всех пациентов имелись клинические проявления хронической сердечной недостаточности II-IV функционального класса по Нью-Йоркской классификации. В исследование не включали пациентов с ранее выполненными операциями на клапанном аппарате сердца, инфарктом миокарда давностью <3 мес. и выраженным нарушением азотовыделительной функции почек (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м²). Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации, до включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

ЭКГ в 12 отведениях регистрировались на компьютерном электрокардиографе с программным

обеспечением Easy ECG (Атес Медика, Россия). При анализе ЭКГ использовались общепринятые критерии внутрижелудочковых блокад. Из вольтажных критериев гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) в данной работе анализировались критерий Соколова-Лайона, Корнельский показатель и Корнельское произведение.

Фрагментация комплекса QRS определялась как наличие дополнительного зубца R (R') или зазубрины на зубце S (при QRS <120 мс), или наличие более двух зубцов R (R'), или более двух зазубрин на зубце S (при QRS ≥120 мс) в двух смежных отведениях, соответствующих зоне кровоснабжения крупной коронарной артерии (передние V₁-V₅; боковые I, aVL, V₆; нижние II, III, aVF) [4].

"Синдромом напряжения" ("strain pattern") считалось косо нисходящее выпуклостью вверх снижение сегмента ST на ≥1 мм с асимметричными отрицательными зубцами T, направленными противоположно комплексу QRS в отведениях I, aVL, V₅, V₆. К неспецифическим изменениям реполяризации относили горизонтальное снижение сегмента ST с уплощенными или отрицательными зубцами T, а также уплощенные или отрицательные зубцы T без снижения сегмента ST.

Фронтальный угол QRS-T (fQRS-Ta) вычислялся как абсолютное значение разницы между осью QRS и осью T (во фронтальной плоскости). Когда разница между осью QRS и осью T оказывалась >180°, значение угла fQRS-Ta приводилось к минимальному путем вычитания из 360° (чтобы итоговое значение не превышало 180°).

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась на ультразвуковом аппарате GE Vivid 9 (США) согласно стандартному протоколу обследования пациентов с клапанными пороками сердца. Критическую степень стенозирования устья аорты определяли при скорости трансаортального потока ≥5,0 м/с и среднем систолическом градиенте давления ≥60 мм рт.ст. [1]. ФВ ЛЖ вычислялась с использованием бипланового метода дисков (модифицированный метод Симпсона) в В-режиме. Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) вычислялась по формуле Американского эхокардиографического общества (ASE) на основе линейных измерений в М-режиме под контролем В-режима.

Статистический анализ. Для статистического анализа данных использовалось программное обеспечение MedCalc (MedCalc Software BVBA, Бельгия). Непрерывные переменные представлены как среднее арифметическое значение ± стандартное отклонение при нормальном распределении либо как медиана и межквартильный размах (25-й и 75-й перцентиль) при распределении, отличном от нормального; качественные переменные представлены как число (%). Для проверки на нормальность распреде-

Таблица 1

Данные ЭхоКГ в обследованной группе

Показатель	Значение
срГД, мм рт.ст.	63,2±19,1
ПАК, см ²	0,59±0,19
ФВ ЛЖ, %	65 [60; 65]
ММЛЖ, г	272,7±53,9
ИММЛЖ, г/м ²	144,4±26,5
ММЛЖ >162 г (у женщин); >224 г (у мужчин)	47 (94%)
ИММЛЖ >95 г/м ² (у женщин); >115 г/м ² (у мужчин)	46 (92%)
Левое предсердие, см	4,29±0,42
Конечный диастолический размер левого желудочка, см	4,99±0,49
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт.ст.	35 [29; 43]

Сокращения: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ПАК — площадь аортального клапана, срГД — средний градиент давления на аортальном клапане, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Таблица 2

Вольтажные критерии ГЛЖ в обследованной группе

Критерий ГЛЖ	Значение	Наличие
Критерий Соколова-Лайона, >3,5 мВ	3,15±0,83	13 (33%)
Корнельский показатель, >2,8 мВ у мужчин, >2,0 мВ у женщин	2,16±0,85	14 (35%)
Корнельское произведение, >2440 мм*мс	2229±868	17 (43%)

Сокращение: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка.

ления применяли тест Колмогорова-Смирнова. Для оценки различий двух независимых количественных переменных, соответственно, использовались непарный t-тест или критерий Манна-Уитни, для качественных переменных — метод хи-квадрат или точный критерий Фишера. Для определения взаимосвязи между переменными проводился корреляционный анализ Пирсона или Спирмена. За уровень статистической значимости принимали p<0,05.

Результаты

У 8 (16%) пациентов имелся в анамнезе постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), у 1 (2%) — коронарное шунтирование, у 5 (10%) сахарный диабет 2 типа (СД), у 11 (22%) — пароксизмальная и у 8 (16%) — постоянная фибрилляция предсердий.

У большинства пациентов была сохранная систолическая функция ЛЖ — 45 (90%); 4 (8%) больных имели промежуточную ФВ ЛЖ (40-49%) и у одной больной ФВ ЛЖ была значительно снижена — 25%. У 23 (46%) пациентов имелись достоверные ЭхоКГ-признаки ЛГ — систолическое давление в легочной

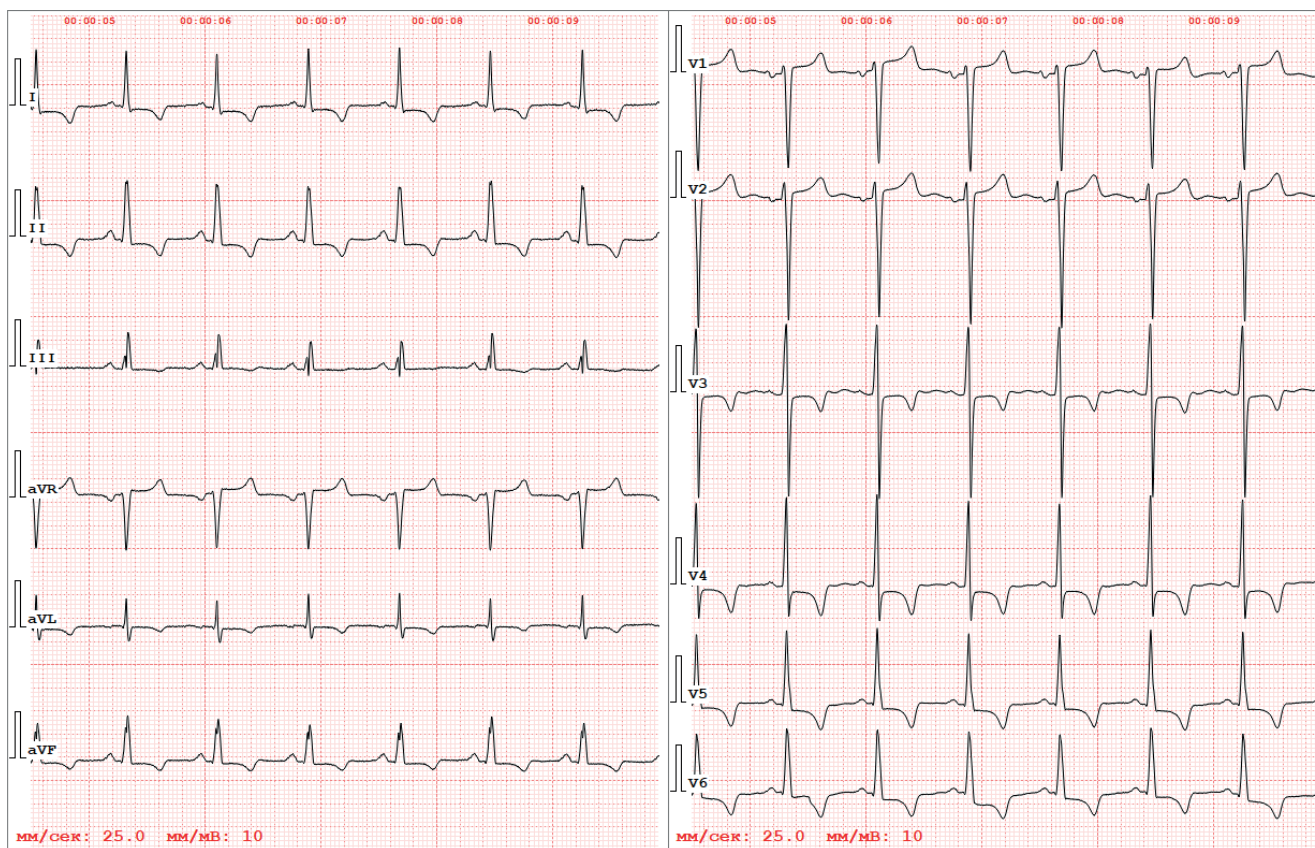


Рис. 1. ЭКГ женщины 61 года с тяжелым АС.

артерии в покое ≥ 40 мм рт.ст. Данные ЭхоКГ в обследованной группе представлены в таблице 1.

Непосредственный технический успех имплантации был достигнут у всех пациентов, госпитальная летальность составила 4% (тампонада сердца, острая почечная недостаточность).

Внутрижелудочковые блокады

На ЭКГ внутрижелудочковые блокады имелись у 10 (20%) пациентов: левой ножки пучка Гиса — 2, правой ножки пучка Гиса — 1, блокада передней ветви левой ножки — 6, бифасцикулярная блокада — 1. Внутрижелудочковые блокады чаще имелись у больных с ЛГ — 8 случаев, без ЛГ — 2 случая, $p=0,028$.

Вольтажные критерии ГЛЖ в группе без внутрижелудочковых блокад

В группе без внутрижелудочковых блокад вольтажные критерии ГЛЖ имелись у 24 (60%) больных (табл. 2). Вольтажных критериев ГЛЖ не было ни у одного из 4 больных с СД, в то время как без СД они имелись у 24 (67%) из 36 больных, $p=0,04$.

При наличии вольтажных критериев ГЛЖ был достоверно больше средний градиент давления на аортальном клапане (срГД) $68,8 \pm 19,0$ мм рт.ст. (при отсутствии таковых $55,9 \pm 13,7$ мм рт.ст., $p=0,02$); были меньше площади аортального клапана (ПАК)

($0,56 \pm 0,16$ см² и $0,66 \pm 0,11$ см², $p=0,04$) и больше индекс ММЛЖ (ИММЛЖ): 150 ± 25 г/м² и 132 ± 23 г/м², $p=0,03$.

Фрагментация комплекса QRS

Фрагментация комплекса QRS в отведениях II, III, aVF присутствовала у 9 (18%) больных, в грудных отведениях — у 7 (14%) больных; у 2 (4%) больных имела фрагментация комплекса QRS как в грудных отведениях, так и в отведениях II, III, aVF. Фрагментация комплекса QRS в грудных отведениях чаще встречалась у больных с ПИКС (4 (40%) больных, тогда как без ПИКС у 5 (12%), $p=0,026$); у больных с внутрижелудочковыми блокадами (5 (50%) больных, без блокад у 4 (10%), $p=0,005$); у больных с ЛГ (7 (32%) больных, без ЛГ у 2 (7%), $p=0,03$).

"Синдром напряжения"

В группе без внутрижелудочковых блокад "синдром напряжения" имелся у 9 (23%) больных; неспецифические изменения реполяризации у 27 (67%). У больных с "синдромом напряжения" был достоверно больше срГД ($74,6 \pm 19,0$ мм рт.ст. и $60,5 \pm 16,8$ мм рт.ст., $p=0,037$), была тенденция к меньшим значениям ПАК ($0,52 \pm 0,16$ см² и $0,62 \pm 0,14$ см², $p=0,08$), чаще имела ЛГ (у 6 (67%) больных с "синдромом напряжения" и 8 (20%) больных без "синдрома напряжения", $p=0,044$).

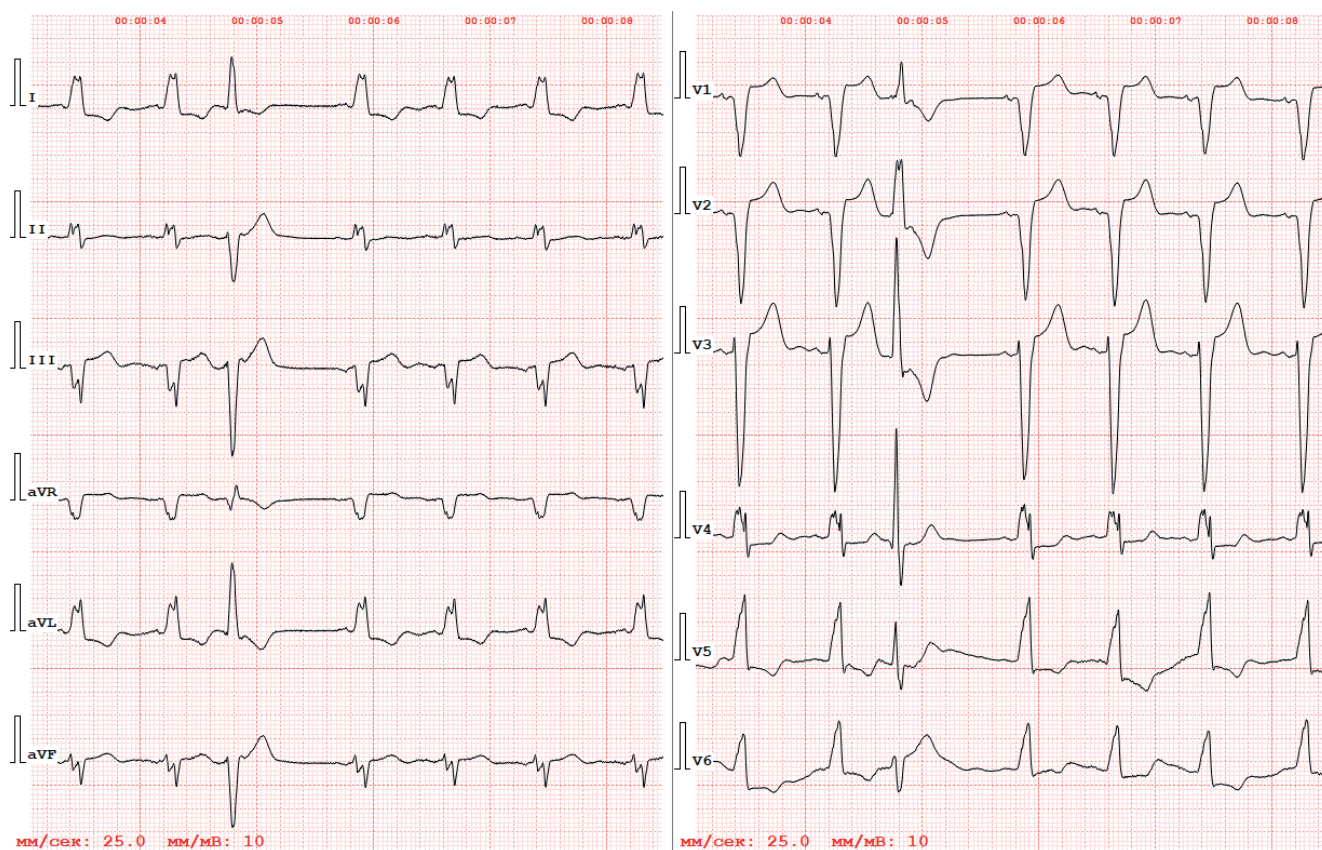


Рис. 2. ЭКГ женщины 71 года с ишемической болезнью сердца, стенозом аортального клапана тяжелой степени в стадии декомпенсации.

Достоверных различий в частоте выявления синдрома напряжения в зависимости от наличия ПИКС и СД выявлено не было ($p=0,18$ и $p=1,0$, соответственно).

Угол fQRS-Ta

Угол fQRS-Ta составил $110,9 \pm 50,4^\circ$, его значения $>90^\circ$ присутствовали у 32 (64%) больных; угол fQRS-Ta не отличался у мужчин $97 \pm 52^\circ$ и женщин $117 \pm 49^\circ$, $p=0,21$. Угол fQRS-Ta был достоверно больше при наличии внутрижелудочковых блокад ($141 \pm 30^\circ$, без блокад $103 \pm 52^\circ$, $p=0,03$). Угол fQRS-Ta был достоверно больше при наличии неспецифических изменений сегмента ST и зубца T по сравнению с больными без изменений реполяризации ($103 \pm 46^\circ$ vs $43 \pm 34^\circ$, $p=0,01$), а также достоверно больше при наличии "синдрома напряжения" по сравнению с неспецифическими изменениями сегмента ST и зубца T ($156 \pm 16^\circ$, $p=0,001$).

Были выявлены корреляционные связи угла fQRS-Ta с показателями ЭхоКГ: срГД ($r=0,39$; $p=0,005$), ПАК ($r=-0,40$; $p=0,004$), ИММЛЖ ($r=0,30$; $p=0,03$). Угол fQRS-Ta был достоверно больше при наличии ЛГ: $128 \pm 48^\circ$ vs $97 \pm 49^\circ$, $p=0,03$. Величина угла fQRS-Ta достоверно не различалась у пациентов с наличием и отсутствием ПИКС (127 ± 52 vs 108 ± 50 , $p=0,33$) и СД (75 ± 50 vs 115 ± 49 , $p=0,09$).

Следующие клинические примеры демонстрируют варианты характерных изменений ЭКГ в изученной группе.

На рисунке 1 приведена ЭКГ женщины 61 года с диагнозом "Приобретенный порок сердца: тяжелый дегенеративный АС. Хроническая сердечная недостаточность I стадии, II функциональный класс (NYHA)". На ЭКГ имеются вольтажные критерии ГЛЖ: критерий Соколова-Лайона 3,6 мВ, Корнельский показатель 2,85 мВ, Корнельское произведение 3380 мм*мс; фрагментация QRS в отведениях III, aVF; "синдром напряжения" ("strain pattern"), fQRS-Ta 163° . При ЭхоКГ средний градиент давления на аортальном клапане 61 мм рт.ст.; ПАК 0,8 см²; ММЛЖ 340 г; ИММЛЖ 170 г/м².

На рисунке 2 приведена ЭКГ женщины 71 года с диагнозом "Ишемическая болезнь сердца. ПИКС передней распространенной локализации. Приобретенный порок сердца: критический декомпенсированный АС. Хроническая сердечная недостаточность 2б стадии, IV функциональный класс (NYHA). Легочная гипертензия". На ЭКГ одиночная желудочковая экстрасистола; блокада левой ножки пучка Гиса; фрагментация QRS в отведениях II, III, aVF, V₄, V₅; fQRS-Ta 166° . При ЭхоКГ средний градиент

давления на аортальном клапане 37 мм рт.ст.; ПАК 0,6 см²; ММЛЖ 297 г, ИММЛЖ 154 г/м²; ФВ — 25%.

Обсуждение

В качестве возможных предикторов неблагоприятного прогноза у больных АС в литературе обсуждаются такие изменения ЭКГ, как вольтажные критерии ГЛЖ, нарушение внутрижелудочковой проводимости, включая фрагментацию комплекса QRS, а также изменения сегмента ST и зубца Т ("синдром напряжения") [2].

Данные о значении вольтажных критериев ГЛЖ у больных АС противоречивы. С одной стороны, показано, что у больных с умеренным и тяжелым АС вольтажные критерии ГЛЖ имеют положительные корреляционные связи с пиковой скоростью и срГД. Пациенты с наличием хотя бы одного вольтажного критерия ГЛЖ имеют больший ИММЛЖ и меньшую ПАК по сравнению с больными без вольтажных критериев ГЛЖ [5, 6], что подтвердилось и в нашем исследовании.

По данным литературы, с одной стороны, после ТИАК через 1 год наблюдения значения критерия Соколова-Лайона на исходной ЭКГ были достоверно меньше у выживших по сравнению с умершими [7]. С другой стороны, среди больных, направленных на ТИАК, в группе без наличия критерия Соколова-Лайона чаще встречались пациенты с низкотоковым низкоградиентным (low flow-low gradient) АС [6]; высоким индексом массы тела, снижением объема форсированного выдоха [8]. Отсутствие критерия Соколова-Лайона на исходной ЭКГ было независимым предиктором смерти от всех причин и повторной госпитализации в связи с сердечной недостаточностью в течение 1 года [6], ассоциировалось с более низкой 5-летней кумулятивной выживаемостью [8]. Отсутствие Корнельского вольтажного критерия на исходной ЭКГ также было независимо связано с повышенной смертностью у пациентов после ТИАК [9].

Имеются данные о связи блокад ножек пучка Гиса на исходной ЭКГ с более высоким уровнем сердечно-сосудистой и общей смертности при 5-летнем наблюдении у больных с тяжелым симптомным АС, перенесших протезирование аортального клапана [10]. Также имеются работы, демонстрирующие связь фрагментации комплекса QRS на исходной ЭКГ с более высоким уровнем госпитальной и долгосрочной смертности у больных, перенесших ТИАК [11, 12]. В изученной нами группе больных внутрижелудочковые блокады и фрагментация QRS в грудных отведениях чаще встречались у больных с ЛГ. Механизм этого явления не совсем понятен и требует дальнейшего изучения.

Наибольшее внимание в качестве возможного предиктора неблагоприятного прогноза у больных

АС привлекает "синдром напряжения". "Синдром напряжения" на исходной ЭКГ был сильным независимым предиктором долгосрочной смертности у больных АС, перенесших ТИАК [13], у которых он был связан с более низкой ФВ ЛЖ, более высоким ИММЛЖ и более высоким систолическим давлением в легочной артерии. В другом исследовании у больных тяжелым АС, перенесших ТИАК, при медиане наблюдения 20 мес. установить влияния "синдрома напряжения" на общую и сердечно-сосудистую смертность не удалось, но он оставался сильным предиктором повторной госпитализации по поводу сердечной недостаточности [14].

Можно предполагать, что "синдром напряжения" отражает наличие фиброза миокарда и субклинической систолической дисфункции, что требует дальнейшего изучения. В нашей группе у больных с "синдромом напряжения" был достоверно больше срГД и чаще имела ЛГ.

Недостатком "синдрома напряжения" является то, что это качественный показатель, в определении которого может присутствовать субъективизм. Количественным показателем, отражающим, по сути, те же процессы рассогласованности де- и реполяризации желудочков, является фронтальный угол QRS-Т (fQRS-Ta). У больных, перенесших ТИАК, fQRS-Ta имел слабую, но достоверную отрицательную корреляционную связь с ФВ ЛЖ и был независимым предиктором как госпитальной, так и долгосрочной смертности [15], однако необходимо отметить, что в данное исследование не включались асимптомные больные, а также пациенты с внутрижелудочковыми блокадами и ПИКС. В нашем исследовании fQRS-Ta был достоверно больше при наличии внутрижелудочковых блокад, при наличии ЛГ, а также имел умеренные корреляционные связи с срГД и ПАК.

Ограничениями нашего исследования являются малая неоднородная выборка пациентов, а также отсутствие группы контроля.

Заключение

В изученной группе больных с критическим АС внутрижелудочковые блокады и фрагментация QRS в грудных отведениях чаще встречались у больных с ЛГ.

В группе без внутрижелудочковых блокад при наличии вольтажных критериев ГЛЖ были достоверно больше ИММЛЖ, срГД и меньше ПАК.

У пациентов с "синдромом напряжения" был достоверно больше срГД, была тенденция к меньшим значениям ПАК, чаще имела ЛГ.

Угол fQRS-Ta был достоверно больше при наличии внутрижелудочковых блокад, при наличии ЛГ; коррелировал с срГД и ПАК; закономерно увеличивался при наличии неспецифических изменений

сегмента ST и зубца T и еще больше — при наличии "синдрома напряжения".

На основании полученных данных о корреляции изменений ЭКГ с используемыми в текущих рекомендациях в качестве показаний к хирургической операции ЭхоКГ-характеристиками степени тяжести АС, а также с наличием ЛГ как меры декомпенсации аортального порока, можно обсуждать использование ЭКГ в качестве широкодоступного метода скрининга

пациентов с целью своевременного выявления кандидатов на хирургическое лечение.

В дальнейшем авторы предполагают провести оценку прогностической роли описанных изменений ЭКГ у пациентов, направляемых на ТИАК.

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

Литература/References

- Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(4):e25-197. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.018.
- Saeed S, Wasim D, Mohamed Ali A, et al. The electrocardiogram: Still a useful marker for LV fibrosis in aortic stenosis. *J Electrocardiol*. 2021;65:82-7. doi:10.1016/j.jelectrocard.2021.01.008.
- Bogomolov AN, Imaev TE, Shishkevitch AN, et al. Transcatheter aortic valve implantation as a method of treatment of chronic heart failure in elderly and old patients: literature review (part 2). *Advances in Gerontology*. 2022;35(3):399-407. (In Russ.) Богомолов А. Н., Имаев Т. Э., Шишкевич А. Н. и др. Транскатетерное протезирование клапана аорты как метод лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста: обзор литературы (часть 2). *Успехи геронтологии*. 2022;35(3):399-407. doi:10.34922/AE.2022.35.3.011.
- Parmon EV, Gordeeva MS, Kurilenko TA, et al. QRS complex fragmentation — an important marker of abnormal depolarization. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(8):90-5. (In Russ.) Пармон Е. В., Гордеева М. С., Куриленко Т. А. и др. Фрагментация QRS-комплекса — важный электрокардиографический маркер нарушения деполяризации. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(8):90-5. doi:10.15829/1560-4071-2017-8-90-95.
- Bula K, Ćmiel A, Sejdu M, et al. Electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy in aortic valve stenosis: Correlation with echocardiographic parameters. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2019;24(5):e12645. doi:10.1111/anec.12645.
- Tanaka T, Yahagi K, Asami M, et al. Prognostic impact of electrocardiographic left ventricular hypertrophy following transcatheter aortic valve replacement. *J Cardiol*. 2021;77(4):346-52. doi:10.1016/j.jjcc.2020.12.017.
- Piccirillo G, Moscucci F, Mastropietri F, et al. Possible predictive role of electrical risk score on transcatheter aortic valve replacement outcomes in older patients: preliminary data. *Clin Interv Aging*. 2018;13:1657-67. doi:10.2147/CIA.S170226.
- Zhang R, Jou S, Cao Y, et al. Absence of electrocardiographic left ventricular hypertrophy in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement is associated with increased mortality. *J Electrocardiol*. 2020;63:12-6. doi:10.1016/j.jelectrocard.2020.09.010.
- Kampaktsis PN, Ullal AV, Swaminathan RV, et al. Absence of electrocardiographic left ventricular hypertrophy is associated with increased mortality after transcatheter aortic valve replacement. *Clin Cardiol*. 2018;41(9):1246-51. doi:10.1002/clc.23034.
- Coisne A, Ninni S, Pontana F, et al. Clinical significance of electrocardiographic markers of myocardial damage prior to aortic valve replacement. *Int J Cardiol*. 2020;307:130-5. doi:10.1016/j.ijcard.2020.01.073.
- Ay NK, Enhos A, Ay Y, et al. The prognostic value of fragmented QRS in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *J Electrocardiol*. 2018;51(6):923-7. doi:10.1016/j.jelectrocard.2018.07.015.
- Gulsen K, Ince O, Kum G, et al. Could fragmented QRS predict mortality in aortic stenosis patients after transcatheter aortic valve replacement? *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2019;24(2):e12618. doi:10.1111/anec.12618.
- Al-Hijji M, Alkhouli M, Alqahtani F, et al. Prognostic Implication of Electrocardiographic Left Ventricular Strain in Patients Who Underwent Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol*. 2018;122(6):1042-6. doi:10.1016/j.amjcard.2018.06.014.
- Heger J, Trimaille A, Kibler M, et al. Electrocardiographic Strain Pattern Is a Major Determinant of Rehospitalization for Heart Failure After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(3):e014481. doi:10.1161/JAHA.119.014481.
- Kahraman S, Yilmaz E, Demir AR, et al. The prognostic value of frontal QRS-T angle in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *J Electrocardiol*. 2019;55:97-101. doi:10.1016/j.jelectrocard.2019.05.003.



Роль магнитно-резонансной томографии в выявлении миокардиального фиброза при жизнеугрожающих желудочковых аритмиях

Олейников В. Э.¹, Аверьянова Е. В.¹, Вдовкин А. В.², Донецкая Н. А.²

Внезапная сердечная смерть (ВСС) является важнейшей медицинской, экономической и социальной проблемой. Выживаемость после ВСС остается низкой. Ведущий механизм этой сердечно-сосудистой катастрофы — фатальные желудочковые тахикардии. Единственным высокоэффективным средством помощи остается имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД). Миокардиальный фиброз (МФ) по современным представлениям является практически доказанной ведущей причиной развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий. Магнитно-резонансная томография (МРТ) стала стандартом неинвазивной визуализации МФ и одним из ведущих методов его количественной оценки, вследствие чего данный метод рекомендуется использовать для определения показаний имплантации ИКД. МРТ позволяет визуализировать локализацию рубца, которая должна учитываться при установке электрода, и определить его размер, который прогнозирует эффективность имплантации ИКД. Выявление МФ у больных с жизнеугрожающими желудочковыми нарушениями ритма является актуальным направлением исследований, нацеленных на выявление риска ВСС. Отсроченное контрастирование при МРТ можно считать маркером, помогающим совершенствовать стратификацию риска ВСС.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, желудочковые нарушения ритма, миокардиальный фиброз, магнитно-резонансная томография, T1-картирование, анализ фракции внеклеточного объема.

Отношения и деятельность. Грант РНФ № 23-25-00381 "Разработка концепции патологического и обратного постинфарктного ремоделирования сердца с использованием многофакторного прогнозирования".

¹ФГБОУ ВО Пензенский государственный университет, Пенза; ²БУЗ Пензенская областная клиническая больница им. Н. Н. Бурденко, Пенза, Россия.

Олейников В. Э.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой "Терапия", ORCID: 0000-0002-7463-9259, Аверьянова Е. В. — к.м.н., доцент кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0001-9925-2096, Вдовкин А. В. — врач-рентгенолог, ORCID: нет, Донецкая Н. А. — врач-рентгенолог, ORCID: нет.

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

ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖНР — желудочковые нарушения ритма, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИМ — инфаркт миокарда, МРТ — магнитно-резонансная томография, МФ — миокардиальный фиброз, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ЧСС — частота сердечных сокращений, ECV — фракция внеклеточного объема (extracellular volume), LGE — позднее накопление гадолиния (late gadolinium enhancement), MOLLI — модифицированный метод Look-Locker с инверсией восстановления (Modified Look-Locker Inversion recovery).

Рукопись получена 29.05.2023

Рецензия получена 29.06.2023

Принята к публикации 07.07.2023



Для цитирования: Олейников В. Э., Аверьянова Е. В., Вдовкин А. В., Донецкая Н. А. Роль магнитно-резонансной томографии в выявлении миокардиального фиброза при жизнеугрожающих желудочковых аритмиях. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(7):5476. doi:10.15829/1560-4071-2023-5476. EDN OHUWNO

Role of magnetic resonance imaging in the detection of myocardial fibrosis in life-threatening ventricular arrhythmias

Oleinikov V. E.¹, Averyanova E. V.¹, Vdovkin A. V.², Donetskaya N. A.²

Sudden cardiac death (SCD) is a major medical, economic and social problem. Survival after SCD remains low. Its leading mechanism is fatal ventricular tachyarrhythmias. The only highly effective aid remains an implantable cardioverter defibrillator (ICD). According to modern concepts, myocardial fibrosis (MF) is the leading cause of life-threatening ventricular arrhythmias. Magnetic resonance imaging (MRI) has become the standard for non-invasive MF imaging and one of the leading methods for its quantification, which is why this method is recommended for determining indications for ICD implantation. MRI can show the scar location, which should be taken into account when placing the lead, and determine its size, which predicts the effectiveness of ICD implantation. Identification of MF in patients with life-threatening ventricular arrhythmias is an important area of research aimed at identifying the risk of SCD. Delayed contrast-enhanced MRI can be considered as a marker to improve SCD risk stratification.

Keywords: sudden cardiac death, ventricular arrhythmias, myocardial fibrosis, magnetic resonance imaging, T1 mapping, analysis of extracellular volume fraction.

Relationships and Activities. Russian Science Foundation grant № 23-25-00381 "Development of the concept of pathological and reverse post-infarction cardiac remodeling using multivariate prediction".

¹Penza State University, Penza; ²N. N. Burdenko Penza Regional Clinical Hospital, Penza, Russia

Oleinikov V. E.* ORCID: 0000-0002-7463-9259, Averyanova E. V. ORCID: 0000-0001-9925-2096, Vdovkin A. V. ORCID: none, Donetskaya N. A. ORCID: none.

*Corresponding author: v.oleynikof@gmail.com

Received: 29.05.2023 **Revision Received:** 29.06.2023 **Accepted:** 07.07.2023

For citation: Oleinikov V. E., Averyanova E. V., Vdovkin A. V., Donetskaya N. A. Role of magnetic resonance imaging in the detection of myocardial fibrosis in life-threatening ventricular arrhythmias. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(7):5476. doi:10.15829/1560-4071-2023-5476. EDN OHUWNO

Внезапная сердечная смерть (ВСС) остается причиной примерно половины всех смертей от сердечно-сосудистых заболеваний, при этом до 50% приходится на первое проявление болезни сердца [1, 2]. ВСС составляет от 50 до 90% всех случаев внезапных смертей [3-5]. Данные о распространенности ВСС в России весьма ограничены, но более близкими к реальности представляются значения 200-250 тыс. человек в год [6]. Таким образом, важнейшей проблемой современной кардиологии является стратификация клинически значимых событий, определяющих риск ВСС.

Ведущими причинами развития ВСС являются желудочковая тахикардия (ЖТ) и фибрилляция желудочков, значительно реже электрофизиологическим механизмом становятся асистолия, брадиаритмии, электромеханическая диссоциация. У лиц старше 35 лет ВСС в 70-80% случаев возникает на фоне ишемической болезни сердца, особенно часто — у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС). Значительно реже причинами ВСС служат кардиомиопатии и другие неишемические заболевания сердца (миокардит, саркоидоз, амилоидоз) [7].

Структурные и электрофизиологические особенности миокарда высоко ассоциированы, что особенно актуально у больных с ПИКС, имеющих высокий риск развития желудочковых нарушений ритма (ЖНР) и, как следствие, ВСС. Одна из ключевых ролей в формировании аритмогенного субстрата отведена миокардиальному фиброзу (МФ), поскольку в ряде крупных исследований была установлена его корреляция с клинически значимыми нарушениями ритма [8, 9].

Основные механизмы

жизнеугрожающих аритмий у больных с ПИКС

Ишемическое повреждение, вызванное инфарктом миокарда (ИМ), активирует сложный процесс заживления, в котором мощная воспалительная реакция и репаративная фаза уравнивают друг друга. В конце этого процесса некротическая ткань замещается фиброзным рубцом, качество которого зависит от тонкого баланса, возникающего в результате взаимодействия между множеством факторов, участвующих в фиброгенезе. Воспалительная или репаративная дисрегуляция, как с точки зрения избытка, так и дефицита, может сформировать условия для аритмогенного морфологического субстрата [10]. В постинфарктном периоде ЖНР образуются благодаря ремоделированию миокарда на фоне электрической гетерогенности — участки фиброза и некроза чередуются с очагами гибернирующего миокарда и зонами гипертрофированного миокарда. Основным механизмом ВСС в этот период является re-entry и, значительно реже, триггерная активность. Особенности миокардиального коллатерального

кровотока обуславливают отсутствие четкой границы между очагами здоровой и поврежденной сердечной мышцы, такая "пестрота" морфологических и метаболических свойств различных зон способствует электрофизиологической нестабильности миокарда и, как следствие, возникновению ЖНР [11].

МФ при ИМ имеет следующие морфологические варианты с различным аритмогенным потенциалом: диффузный, очаговый и интерстициальный. Наиболее аритмически инертным является очаговый фиброз, однако он может стать помехой для движения импульса, что приведет к формированию волны re-entry. Интерстициальный фиброз возникает во внеклеточном пространстве и представляет собой отложение белков внеклеточного матрикса, в то время как диффузный фиброз характеризуется сменой участков с различными электрофизиологическими свойствами — коллагеновые и миокардиальные волокна. Структурные характеристики очагового и диффузного фиброза обуславливают гетерогенность структуры постинфарктного миокарда с неоднородностью электрофизиологических свойств участков поражения, которые, в свою очередь, создают субстрат аритмогенного потенциала [7, 12].

Таким образом, субстратом ЖНР в постинфарктном периоде является электрофизиологическая гетерогенность миокарда, обусловленная морфологической неоднородностью миокарда и сочетанием участков с разнообразными электрическими свойствами.

Роль МФ в развитии жизнеугрожающих аритмий

По современным представлениям МФ на сегодняшний день является практически доказанной ведущей причиной развития жизнеугрожающих аритмий, создающей электрофизиологическую основу ЖНР [13, 14]. Так, 3% увеличение внеклеточного объема соединительной ткани в миокарде по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) ассоциировано с 50% увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений. МФ, характеризующийся чрезмерным накоплением белков внеклеточного матрикса, долгое время рассматривался как адаптивный процесс, способствующий заживлению и регенерации тканей [15]. Однако изучение вопроса показало, что МФ играет важную роль в ремоделировании сердца и неблагоприятно влияет на прогноз сердечно-сосудистых заболеваний [16].

Исследования выявили основные патогенетические механизмы МФ, включающие, в частности, преобладание синтеза коллагена I и III типов над его деградацией, что приводит к аккумуляции избытка фибриновых волокон и повышает жесткость миокарда [8]. Коллаген I типа, на долю которого приходится ~80% коллагена в миокарде, в наибольшей степени увеличивается при МФ. Основными клетками фи-

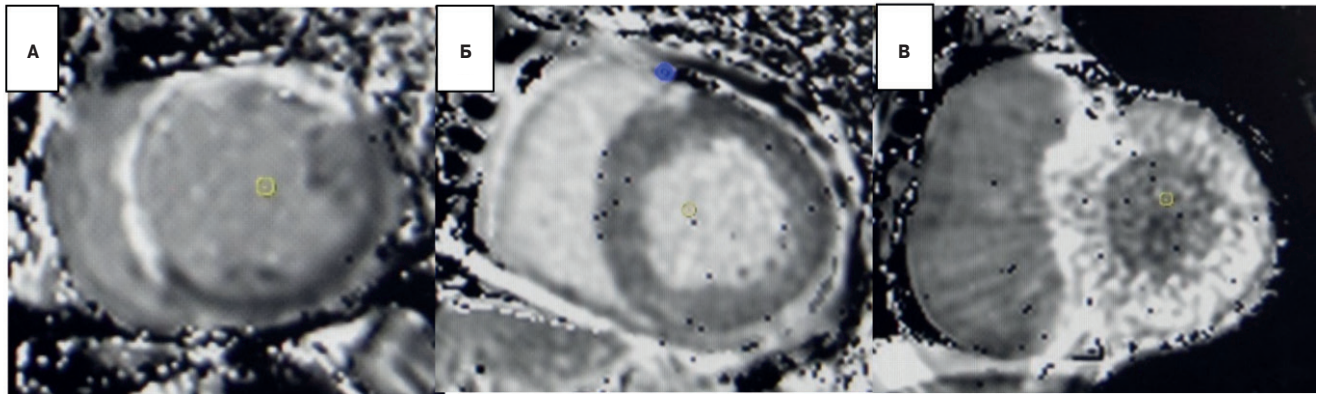


Рис. 1. Отсроченное контрастирование, **А)** постинфарктный очаговый заместительный фиброз, **Б)** диффузный фиброз при гипертрофической кардиомиопатии, **В)** интерстициальный инфильтративный фиброз при амилоидозе. Собственное наблюдение.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

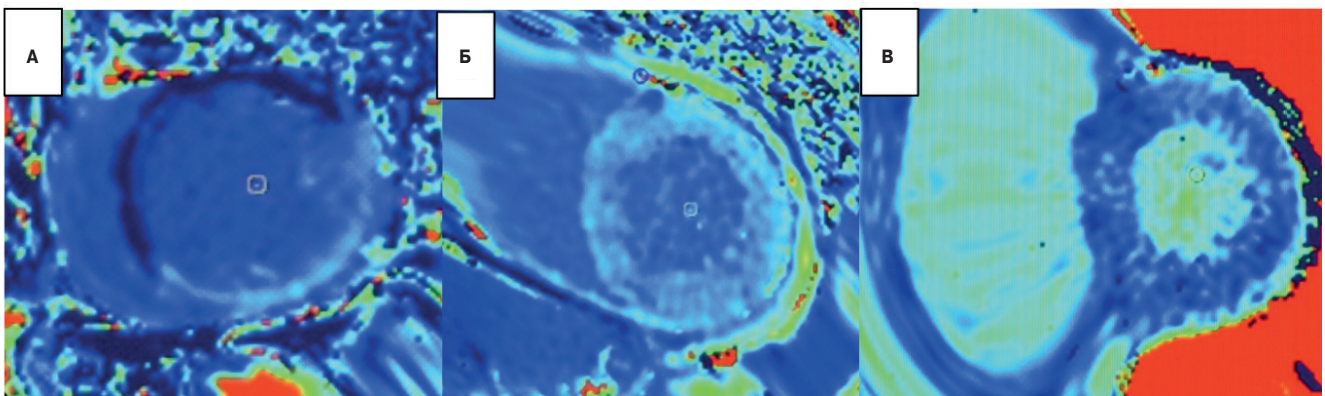


Рис. 2. T1 картирование (последовательность MOLLI), **А)** постинфарктный очаговый заместительный фиброз, **Б)** диффузный фиброз при гипертрофической кардиомиопатии, **В)** интерстициальный инфильтративный фиброз при амилоидозе. Собственное наблюдение.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

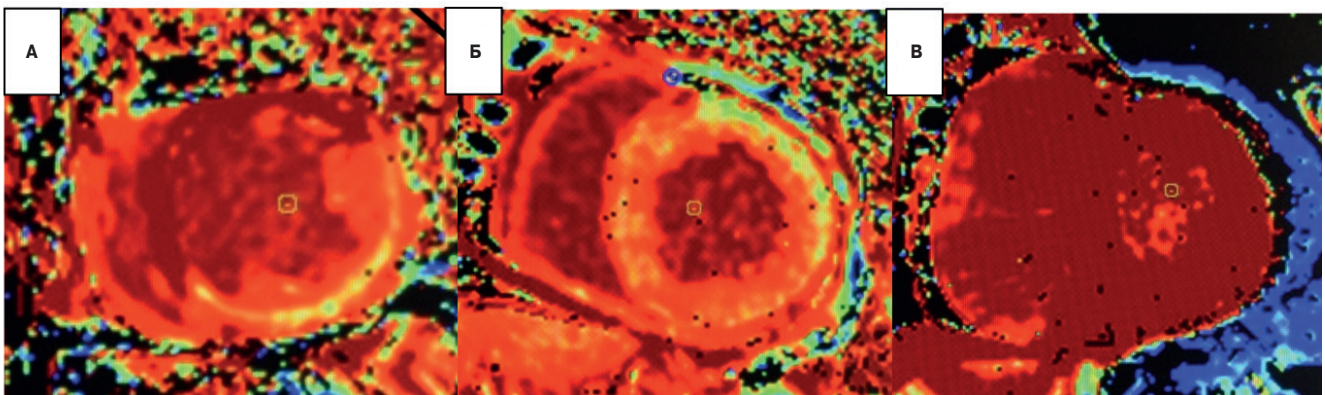


Рис. 3. ECV картирование, **А)** постинфарктный очаговый заместительный фиброз, **Б)** диффузный фиброз при гипертрофической кардиомиопатии, **В)** интерстициальный инфильтративный фиброз при амилоидозе. Собственное наблюдение.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

брогенеза в миокарде являются фибробласты, появляющиеся в результате эпителиально-мезенхимального перехода в ответ на повреждение [17, 18]. При этом семейство факторов роста фибробластов играет в процессе ключевую роль [19]. Доказано, что развитие МФ приводит к снижению эластических свойств миокарда с развитием диастолической дисфункции,

ухудшению сократимости с формированием систолической дисфункции, появлению нарушений ритма сердца [20].

Очаговый фиброз, формирующий рубцы, замещающие некротизированные кардиомиоциты (заместительный фиброз), считается необратимым и предотвращает разрыв сердечной мышцы после

инфаркта. Такой участок лишен жизнеспособных кардиомиоцитов и обладает наименьшим аритмогенным потенциалом, но в то же время может служить препятствием для проведения импульса по его периметру и, таким образом, приводить к его замедлению, создавая субстрат для re-entry [21]. Другой вариант МФ, интерстициальный фиброз, возникает в интерстициальном и периваскулярном пространстве и напрямую не связан с гибелью кардиомиоцитов (реактивный фиброз), морфологически представляет собой микроскопическое отложение белков внеклеточного матрикса. Интерстициальный фиброз считается обратимым, если назначается раннее целенаправленное лечение [22]. Диффузный фиброз, характеризующийся чередованием миокардиальных волокон с коллагеновыми, типичен для процессов старения и хронических заболеваний сердца [23]. Третий вариант — инфильтративный фиброз, представляет собой прогрессирующее отложение глико-сфинголипидов и нерастворимых белков при болезни Андерсона-Фабри и амилоидозе [24].

Структурная неоднородность миокарда при МФ, благодаря сочетанию в ней тканей с разными электрофизиологическими свойствами, способствует электрической гетерогенности. В работе Weissler-Snir A, et al. (2019) установлена взаимосвязь между степенью позднего накопления гадолиния (LGE) и наличием неустойчивых пароксизмов ЖТ, пациенты с более обширным накоплением гадолиния имели более длительные и более частые эпизоды неустойчивой ЖТ. При многофакторном анализе совместно с фракцией выброса левого желудочка и его массой, диаметром левого предсердия, только LGE оставалось единственной переменной, независимо связанной с частотой и продолжительностью эпизодов ЖТ [25]. Другая группа во главе с Guo D (2019) при обследовании 30 больных ИМ выявила, что рубцовая масса в группе пациентов с ЖНР была значительно выше, чем без таковых и являлась фактором риска развития этих аритмических событий по данным регрессионного анализа [26]. Размер рубцовой зоны увеличивал шанс развития ЖНР в 6,27 раз. Показано, что масса гетерогенной зоны является самой сильной независимой переменной, связанной с возникновением устойчивой мономорфной ЖТ у пациентов после ИМ. Так, пороговое значение данного параметра 5,15 грамма выявляло случаи ЖНР с чувствительностью 92,4% и специфичностью 86,9% [27].

Таким образом, количественные и качественные характеристики МФ ответственны за увеличение риска ВСС [16, 28]. Поскольку для повышения надежности стратификации риска аритмической смерти активно ведется работа по верификации известных и поиску новых прогностических маркеров ВСС, особое внимание привлекают маркеры фаталь-

ных аритмий, которые могут быть обнаружены при использовании неинвазивных методов диагностики.

Применение МРТ для выявления фиброза миокарда

За последнее десятилетие МРТ стала использоваться не только для оценки объемных и функциональных показателей, и определения жизнеспособности миокарда, но и как технология неинвазивной визуализации МФ, отличающаяся превосходной воспроизводимостью результатов [16]. Для количественной оценки МФ используется МРТ с LGE и применением специальных последовательностей магнитно-резонансных импульсов, фиброз, определяемый с помощью МРТ, показывает хорошую корреляцию с гистологией [17, 29]. Так, у пациентов с различными заболеваниями сердца продемонстрирована корреляция между объемной фракцией коллагена и фиброзом, количественно оцененным с помощью МРТ [30]. Совокупные данные продемонстрировали прогностическую ценность наличия глобальной и региональной распространенности LGE для прогнозирования сердечно-сосудистой смертности [31].

Визуализацию с LGE выполняют через 10-20 мин после введения контрастного вещества гадолиния, которое не проникает из внеклеточного пространства через мембрану внутрь клетки. В неповрежденном миокарде кардиомиоциты плотно прилегают друг к другу и занимают большую часть объема ткани (~85%), поэтому распределение молекул гадолиния невелико. Напротив, в условиях хронического повреждения миокарда кардиомиоциты замещаются соединительной тканью, поэтому интерстициальное пространство, куда может проникать гадолиний, расширяется и его концентрация локально возрастает, что отражается на МРТ-изображениях яркими зонами, имеющими отличия при разных формах патологии [32]. Гистологическими исследованиями доказано, что области, показывающие отсроченное контрастирование, соответствуют зонам некроза миоцитов или фиброза миокарда. При этом дифференциально-диагностическим критерием является тип контрастирования в миокарде: субэндокардиальный, интрамиокардиальный, трансмуральный, субэпикардиальный. Типичные паттерны контрастирования существуют при ишемической болезни сердца, неишемических кардиомиопатиях, а также других воспалительных или инфильтративных заболеваниях миокарда (рис. 1). Следовательно, оценка результатов LGE позволяет выявить пациентов группы высокого риска развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий, которые являются самой частой причиной ВСС. Вместе с тем низкая чувствительность LGE при выраженных колебаниях частоты сердечных сокращений (ЧСС) — синусовой аритмии и тахикардии, при выявлении интерстициального

фиброза, являются двумя основными ограничениями МРТ с контрастированием гадолинием [33].

Новым этапом развития МРТ в оценке фиброзных изменений миокарда явилась количественная оценка фиброза путем определения времени релаксации миокарда с помощью T1-, T2-, T2*-картирования и анализа фракции внеклеточного объема (extracellular volume, ECV). Области повышения сигнала на T2 картировании связаны с прогрессированием заболевания и неустойчивой ЖТ. Измерение ECV и T1- и T2-картирование на сегодняшний день воспроизводимо при многих заболеваниях миокарда и используется для прогнозирования и стратификации риска ВСС [34].

Наиболее изученным методом оценки диффузного МФ является оценка времени релаксации T1, или T1 картирование. Карта T1 представляет собой двумерное изображение после постобработки, где каждый воксель кодируется отображением времени релаксации T1. Результат выводится в виде цветовой схемы для облегчения визуальной оценки, где интенсивность цвета пикселя отражает значение каждого соответствующего вокселя. Высокое время релаксации T1 регистрируется при диффузном фиброзе, отложении белка и при отеке. Низкое значение времени релаксации T1 отмечается при отложении железа или липидов. Для T1 картирования применяется последовательность Look-Locker inversion-recovery (MOLLI), которая используется в одной и той же фазе сердечного цикла в течение одной задержки дыхания (рис. 2). Однако у метода MOLLI есть ряд ограничений, обусловленных занижением показателей при высоких значениях T1 (>800 мс) и при тахикардии [35]. На сегодняшний день появились новые последовательности с меньшей зависимостью от ЧСС. Укороченная MOLLI (ShMOLLI) не зависит от ЧСС, ее легче постобрабатывать, она является точной и воспроизводимой в более широком диапазоне значений T1 [36, 37]. Последовательность SASHA (Saturation Recovery Single SHot Acquisition) показала хорошую точность и не зависела как от T1, так и от ЧСС [38]. T1 картирование включено в обновленные в 2018г критерии Lake Louise (согласованные рекомендации по миокардиту) для выявления отека и реактивного фиброза на ранних стадиях воспаления, и это может значительно улучшить диагностическую способность МРТ при остром миокардите [39, 40].

Следует отметить, что нативный T1 или постконтрастный T1 выявляют изменения как во внутриклеточном, так и во внеклеточном пространстве, в то время как показатель ECV является более конкретным параметром определения пространства, которое занимает внеклеточный матрикс, при условии отсутствия отека или отложения белка. Показатель ECV рассчитывается по формуле, включающей параметры нативного и постконтрастного T1 с коррекцией влияния гематокрита [17].

Более того, ECV относительно стабилен, в отличие от нативного T1, потому что это соотношение компенсирует влияние контрастного усиления и технических факторов. Поэтому показатель ECV считается более чувствительным маркером МФ после исключения отека миокарда (при остром ИМ или миокардите) и увеличения объема внеклеточного пространства (при инфильтративных заболеваниях) (рис. 3) [16, 41]. ECV продемонстрировал отличное соответствие с размерами внеклеточного пространства, полученными при гистологических исследованиях. Установлено, что комбинация показателей, полученных при ECV, нативном и постконтрастном T1 картировании, коррелируют со степенью гистологического интерстициального фиброза [41, 42]. В целом T1 и ECV картирование позволяют оценить даже небольшое количество фиброза, причем показано, что они лучше других методов коррелируют с результатами биопсии [17]. К тому же ECV картирование имеет отличную воспроизводимость, т.к. МФ измеряется по отношению к общему объему миокарда левого желудочка, что концептуально привлекательно для клиницистов [43].

Следует отметить, что некоторые состояния могут привести к снижению нативного T1 (при чрезмерном отложении липидов или метгемоглобина) и ECV (при гипертрофии миокарда). Ложноотрицательные результаты оценки МФ могут возникать в случаях ИМ с микрососудистой обструкцией или внутримышечным кровоизлиянием, содержащим метгемоглобин, а также в случаях болезни Андерсона-Фабри из-за отложения жира [44].

Таким образом, точная количественная оценка зон МФ при МРТ позволяет судить об электрофизиологической негетогенности миокарда, для прогнозирования развития жизнеопасных нарушений ритма [32]. Мультипараметрическая характеристика миокарда при МРТ с использованием комбинированной оценки LGE, анализа T1 картирования и количественного определения фракции внеклеточного объема (ECV картирование) обладает высоким потенциалом для выявления, оценки и отслеживания МФ при различных заболеваниях [45, 46]. В руководстве ESC по ведению пациентов с желудочковыми аритмиями и профилактике ВСС уделено большое внимание методам визуализации, отмечена их роль в выявлении причин и вкладе в оценку риска развития ВСС. Применение МРТ при желудочковых тахикардиях имеет класс рекомендаций 2А и должно использоваться, если эхокардиография не выявила у пациента структурные изменения миокарда. Кроме того, оценка МФ должна быть включена в критерии отбора пациентов для установки имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора с целью профилактики ВСС. К тому же отсутствие структурных изменений при МРТ указывает на первичное электриче-

ское заболевание сердца (каналопатии) у пациентов с ЖНР [1].

Заключение

Важнейшей проблемой современной кардиологии является стратификация клинически значимых аритмических событий и определение риска ВСС. Морфологическая и электрофизиологическая гетерогенность миокарда имеют тесную связь, при этом основную роль в развитии жизнеугрожающих ЖНР играет МФ. Определение взаимосвязи структурных характеристик МФ у больных ИМ с аритмиями и их предикторами является актуальным направлением дальнейших исследований, поскольку нацелено на выявление риска ВСС.

Роль МРТ при заболеваниях, приводящих к ЖНР, состоит в выявлении и дифференциальной диагностике структурных изменений миокарда. Определение ECV при МРТ по сути является биомаркером МФ. Поэтому раннее выявление МФ и относительно адекватная оценка его количественных и качественных характеристик с помощью ECV картирования име-

ет большой потенциал и обещает стать полезным инструментом в качестве метода прогнозирования у пациентов с сердечной недостаточностью как со сниженной, так и сохраненной фракцией выброса. В рамках этой концепции верификация МФ, оценка его динамики для выявления антифибротической эффективности кардиотропных препаратов представляют несомненную практическую ценность. Поэтому отсроченное контрастирование при МРТ можно считать маркером, помогающим совершенствовать стратификации риска ВСС.

Представленные в обзоре данные позволяют надеяться на то, что МРТ, как неинвазивный метод визуализации и оценки МФ, будет широко использоваться кардиологами и терапевтами как эффективный инструмент для стратификации риска ВСС пациентов с ЖНР.

Отношения и деятельность. Грант РНФ № 23-25-00381 "Разработка концепции патологического и обратного постинфарктного ремоделирования сердца с использованием многофакторного прогнозирования".

Литература/References

- Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal*. 2022;43(40):3997-4126. doi:10.1093/eurheartj/ehac262.
- Myerburg RJ. Sudden Cardiac Death Interface Between Pathophysiology and Epidemiology. *Cardiac Electrophysiology Clinics*. 2017;9(4):515-24. doi:10.1016/j.ccep.2017.07.003.
- Agesen FN, Lyng TH, Blanche P, et al. Temporal trends and sex differences in sudden cardiac death in the Copenhagen City Heart Study. *Heart*. 2021;107(16):1303-9. doi:10.1136/heartjnl-2020-318881.
- Shilova MA. Sudden cardiac death of young people: risk factors, causes, morphological equivalents. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2015;3(6):25-34. (In Russ.) Шилова М.А. Внезапная сердечная смерть лиц молодого возраста: факторы риска, причины, морфологические эквиваленты. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2015;3(6):25-34.
- Markwerth P, Bajanowski T, Tzimas I, et al. Sudden cardiac death-update. *International Journal of Legal Medicine*. 2021;135(2):483-95. doi:10.1007/s00414-020-02481-z.
- Shlyakhtov EV, Arutyunov GP, Belenkov YuN, et al. National guidelines for determining the risk and prevention of sudden cardiac death (2nd edition) M.: "Medpraktika-M": 2018, 247. (In Russ.) Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (2-е издание) М.: "МедПрактика-М". 2018, 247 с.
- Golukhova EZ, Gromova OI, Bulaeva NI, Bokeria LA. Sudden Cardiac Death in Patients With Ischemic Heart Disease: From Mechanisms to Clinical Practice. *Kardiologiya*. 2017;57(12):73-81. (In Russ.) Голухова Е.З., Громова О.И., Булаева Н.И. и др. Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца: от механизмов к клинической практике. *Кардиология*. 2017;57(12):73-81. doi:10.18087/cardio.2017.12.10069.
- López B, González A, Ravassa S, et al. Circulating Biomarkers of Myocardial Fibrosis: The Need for a Reappraisal. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(22):2449-56. doi:10.1016/j.jacc.2015.04.026.
- Scridon A, Balan AI. Targeting Myocardial Fibrosis — A Magic Pill in Cardiovascular Medicine? *Pharmaceutics*. 2022;14(8):1599. doi:10.3390/pharmaceutics14081599.
- Scalise RFM, De Sarro R, Caracciolo A, et al. Fibrosis after Myocardial Infarction: An Overview on Cellular Processes, Molecular Pathways, Clinical Evaluation and Prognostic Value. *Med Sci (Basel)*. 2021;9(1):16. doi:10.3390/medsci9010016.
- Mironov NYu, Lajovich LYu, Golitsin SP. Ventricular arrhythmias and sudden death. Moscow: Medical News Agency, 2018. 112 p. (In Russ.) Миронов Н.Ю., Лайович Л.Ю., Голицин С.П. Желудочковые нарушения ритма сердца и внезапная смерть. М.: Медицинское информационное агентство, 2018. 112 с.
- Nguyen TP, Qu Z, Weiss JN. Cardiac fibrosis and arrhythmogenesis: The road to repair is paved with perils. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2014;70:83-91.
- Wu KC. Sudden Cardiac Death Substrate Imaged by Magnetic Resonance Imaging: From Investigational Tool to Clinical Applications. *Circulation Cardiovascular Imaging*. 2017;10(7):e005461. doi:10.1161/CIRCIMAGING.116.005461.
- Alvarez CK, Cronin E, Baker WL, et al. Heart failure as a substrate and trigger for ventricular tachycardia. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2019;56(3):229-47. doi:10.1007/s10840-019-00623-x.
- Karamitsos TD, Arvanitaki A, Karvounis H, et al. Myocardial Tissue Characterization and Fibrosis by Imaging. *Journals — American College of Cardiology. Cardiovasc Imaging*. 2020;13(5):1221-34. doi:10.1016/j.jcmg.2019.06.030.
- Zhu L, Wang Y, Zhao S, et al. Detection of myocardial fibrosis: Where we stand. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9:926378. doi:10.3389/fcvm.2022.926378.
- Everett RJ, Stirrat CG, Semple SI, et al. Assessment of myocardial fibrosis with T1 mapping Magnetic resonance imaging. *Clinical Radiology*. 2016;71(8):768-78. doi:10.1016/j.crad.2016.02.013.
- Moore-Morris T, Guimarães-Camboa N, Banerjee I, et al. Resident fibroblast lineages mediate pressure overload-induced cardiac fibrosis. *Journal of Clinical Investigation*. 2014;124(7):2921-34. doi:10.1172/JCI74783.
- Hu MC, Shi M, Cho HJ, et al. Klotho and phosphate are modulators of pathologic uremic cardiac remodeling. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2015;26(6):1290-302. doi:10.1681/ASN.2014.05.0465.
- Zile MR, Baicu CF, Ikonomidis JS, et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. *Circulation*. 2015;131(14):1247-59. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013215.
- Verheule S, Schotten U. Electrophysiological Consequences of Cardiac Fibrosis. *Cells*. 2021;10(11):3220. doi:10.3390/cells10113220.
- Giordano C, Francone M, Cundari G, et al. Myocardial fibrosis: morphologic patterns and role of imaging in diagnosis and prognostication. *Cardiovascular pathology*. 2022;56:107391. doi:10.1016/j.carpath.2021.107391.
- López B, Ravassa S, Moreno MU, et al. Diffuse myocardial fibrosis: mechanisms, diagnosis and therapeutic approaches. *Nature Reviews Cardiology*. 2021;18(7):479-98. doi:10.1038/s41569-020-00504-1.
- Hashimura H, Kimura F, Ishibashi-Ueda H, et al. Radiologic-Pathologic Correlation of Primary and Secondary Cardiomyopathies: Magnetic resonance imaging and Histopathologic Findings in Hearts from Autopsy and Transplantation. *Radiographics*. 2017;37(3):719-36. doi:10.1148/rg.2017160082.
- Weissler-Snir A, Hindieh W, Spears DA, et al. The relationship between the quantitative extent of late gadolinium enhancement and burden of nonsustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: A delayed contrast-enhanced magnetic resonance study. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2019;30(5):651-7. doi:10.1111/jce.13855.
- Guo D, Hu H, Zhao Z, et al. Value of myocardial scar in predicting malignant ventricular arrhythmia in patients with chronic myocardial infarction. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2019;48(5):511-6. doi:10.3785/j.issn.1008-9292.2019.10.08.
- Jáuregui B, Soto-Iglesias D, Penela D, et al. Cardiovascular magnetic resonance determinants of ventricular arrhythmic events after myocardial infarction. *Europace*. 2022;24(6):938-47. doi:10.1093/europace/euab275.

28. Karetnikova VN, Kashtalap VV, Kosareva SN, et al. Myocardial fibrosis: Current aspects of the problem. *Ter Arkh.* 2017;89(1):88-93. (In Russ.) Каретникова В.Н., Кашталан В.В., Косарева С.Н. и др. Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы. *Терапевтический архив.* 2017;89(1):88-93. doi:10.17116/terarkh201789188-93.
29. Barison A, Grigoratos C, Todiere G, et al. Myocardial interstitial remodelling in non-ischaemic dilated cardiomyopathy: insights from cardiovascular magnetic resonance. *Heart Failure Reviews.* 2015;20(6):731-49. doi:10.1007/s10741-015-9509-4.
30. Treibel TA, White SK, Moon JC. Myocardial Tissue Characterization: Histological and Pathophysiological Correlation. *Current Cardiovascular Imaging Reports.* 2014;7(3):9254. doi:10.1007/s12410-013-9254-9.
31. Becker MA, Cornel JH, van de Ven PM, et al. The Prognostic Value of Late Gadolinium-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy: A Review and Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging.* 2018;11(9):1274-84. doi:10.1016/j.jcmg.2018.03.006.
32. Disertori M, Rigoni M, Pace N, et al. Myocardial Fibrosis Assessment by late gadolinium enhancement (LGE) Is a Powerful Predictor of Ventricular Tachyarrhythmias in Ischemic and Nonischemic LV Dysfunction: A Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging.* 2016;9(9):1046-55. doi:10.1016/j.jcmg.2016.01.033.
33. Wu Y, Tang Z, Li B, et al. Recent Advances in Fibrosis and Scar Segmentation From Cardiac Magnetic resonance imaging: A State-of-the-Art Review and Future Perspectives. *Frontiers in Physiology.* 2021;12:709230. doi:10.3389/fphys.2021.709230.
34. Gommans DHF, Cramer GE, Bakker J, et al. High T2-weighted signal intensity for risk prediction of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *International Journal of Cardiovascular Imaging.* 2018;34(1):113-20. doi:10.1007/s10554-017-1252-6.
35. Prinz C, Schwarz M, Ilic I, et al. Myocardial fibrosis severity on cardiac magnetic resonance imaging predicts sustained arrhythmic events in hypertrophic cardiomyopathy. *Canadian Journal of Cardiology.* 2013;29(3):358-63. doi:10.1016/j.cjca.2012.05.004.
36. Piechnik SK, Ferreira VM, Lewandowski AJ, et al. Normal variation of magnetic resonance T1 relaxation times in the human population at 1.5 T using Shortened Modified Look-Locker Inversion recovery (ShMOLLI). *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance.* 2013;15(1):13. doi:10.1186/1532-429X-15-13.
37. de Meester de Ravenstein C, Bouzin C, Lazam S, et al. Histological Validation of measurement of diffuse interstitial myocardial fibrosis by myocardial extravascular volume fraction from Modified Look-Locker imaging (MOLLI) T1 mapping at 3 T. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance.* 2015;17(1):48. doi:10.1186/s12968-015-0150-0.
38. Chow K, Flewitt JA, Green JD, et al. Saturation recovery single-shot acquisition (SASHA) for myocardial T(1) mapping. *Magnetic Resonance in Medicine.* 2014;71(6):2082-95. doi:10.1002/mrm.24878.
39. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *Journal of the American College of Cardiology.* 2018;72(24):3158-76. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.072.
40. Li S, Duan X, Feng G, et al. Multiparametric Cardiovascular Magnetic Resonance in Acute Myocarditis: Comparison of 2009 and 2018 Lake Louise Criteria With Endomyocardial Biopsy Confirmation. *Frontiers in Cardiovascular Medicine.* 2021;8:739892. doi:10.3389/fcvm.2021.739892.
41. Nakamori S, Dohi K, Ishida M, et al. Native T1 Mapping and Extracellular Volume Mapping for the Assessment of Diffuse Myocardial Fibrosis in Dilated Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging.* 2018;11(1):48-59. doi:10.1016/j.jcmg.2017.04.006.
42. Taylor AJ, Salerno M, Dharmakumar R, et al. T1 Mapping: Basic Techniques and Clinical Applications. *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging.* 2016;9(1):67-81. doi:10.1016/j.jcmg.2015.11.005.
43. Chin CW, Semple S, Malley T, et al. Optimization and comparison of myocardial T1 techniques at 3T in patients with aortic stenosis. *European Heart Journal, Cardiovasc Imaging.* 2014;15(5):556-65. doi:10.1093/ehjci/et245.
44. Gupta S, Ge Y, Singh A, et al. Multimodality Imaging Assessment of Myocardial Fibrosis. *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging.* 2021;14(12):2457-69. doi:10.1016/j.jcmg.2021.01.027.
45. Nakamori S, Dohi K. Myocardial tissue imaging with cardiovascular magnetic resonance. *International Journal of Cardiology.* 2022;80(5):377-85. doi:10.1016/j.ijcc.2022.02.006.
46. Li S, Zhou D, Sirajuddin A, et al. T1 Mapping and Extracellular Volume Fraction in Dilated Cardiomyopathy: A Prognosis Study. *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging.* 2022;15(4):578-90. doi:10.1016/j.jcmg.2021.07.023.

Диагностика и лечение сепсис-индуцированной кардиомиопатии с использованием гемосорбционной терапии. Клинический случай

Диль С. В., Кирилин В. В., Иванов Н. М., Рябов В. В.

Введение. Сепсис определяется как опасная для жизни дисфункция органов, вызванная дисрегуляторной реакцией организма на инфекцию. Распространенность сепсис-индуцированной кардиомиопатии (СИКМ) у пациентов с сепсисом колеблется от 10 до 70%, при этом в известных руководствах по реаниматологии отсутствуют специальные разделы, посвященные СИКМ. Также не хватает крупных клинических испытаний, оценивающих эффективность лечения СИКМ.

Клинический случай. Пациент К. 59 лет экстренно госпитализирован в палату интенсивной терапии с шоком неясного генеза. Экстренная коронароангиография не выявила обструктивного поражения коронарных артерий. Через 2 ч после поступления зафиксирована асистолия, начата эффективная сердечно-легочная реанимация, искусственная вентиляция легких, инфузия инотропных и вазопрессорных препаратов. У пациента был обнаружен лейкоцитоз до $19 \times 10^9/\text{л}$, прокальцитонин $>0,5 \text{ нг/мл}$. В дальнейшем диагностировано острое почечное повреждение 2 стадии, пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, сепсис, СИКМ, шок смешанного генеза (кардиогенный, септический). Начата антибиотикотерапия, гемосорбционная терапия с использованием колонки CytoSorb. На 6-е сут. отмечалась положительная динамика гемодинамических показателей, снижения скорости инфузии вазопрессоров, нормализация фракции выброса левого желудочка. Состояние стабилизировалось с дальнейшей положительной динамикой.

Обсуждение. Несмотря на широкую распространенность и высокую летальность при ассоциированной с сепсисом сердечной дисфункции, данное состояние недостаточно описано в литературе, не существует четких критериев диагностики и алгоритмов лечения. Данный случай демонстрирует эффективное лечение СИКМ на этапе развернутой клинической картины, когда прогноз пациентов становится крайне неблагоприятным, достигая 90% летальности.

Заключение. Данный случай демонстрирует эффективное лечение СИКМ как элемента полиорганной недостаточности, в исходе сепсиса с помощью эфферентных методов, когда прогноз становится крайне неблагоприятным. Персонализированный подход и ведение таких пациентов имеют решающее значение для улучшения исходов заболевания.

Ключевые слова: сепсис, септический шок, сепсис-индуцированная кардиомиопатия, острый респираторный дистресс-синдром.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы выражают благодарность врачу-кардиологу Аникиной Д. В., врачу-анестезиологу-реаниматологу Свиридову Н. Ю. и клиническому фармакологу Бородиной Е. Е. группы реанимации и интенсивной терапии ОНК за участие в лечении данного пациента.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия.

Диль С. В.* — м.н.с., врач-кардиолог, отделение неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0003-3692-5892, Кирилин В. В. — врач анестезиолог-реаниматолог, отделение неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-8732-6366, Иванов Н. М. — студент, Сибирский государственный медицинский университет, ORCID: 0000-0001-7187-7238, Рябов В. В. — д.м.н., доцент, зам. директора по научной и лечебной работе, руководитель отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-4358-7329.

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

АД — артериальное давление, ВАБК — внутриаортальный баллонный контр-пульсатор, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ЛЖ — левый желудочек, СИКМ — сепсис-индуцированная кардиомиопатия, ФВ — фракция выброса, ЧСС — частота сердечных сокращений, TAPSE — tricuspid annular plane systolic excursion.

Рукопись получена 04.02.2023

Рецензия получена 11.03.2023

Принята к публикации 18.04.2023



Для цитирования: Диль С. В., Кирилин В. В., Иванов Н. М., Рябов В. В. Диагностика и лечение сепсис-индуцированной кардиомиопатии с использованием гемосорбционной терапии. Клинический случай. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(7):5355. doi:10.15829/1560-4071-2023-5355. EDN HNPBKK

Diagnosis and treatment of sepsis-induced cardiomyopathy using hemosorption therapy: a case report

Dil S. V., Kirilin V. V., Ivanov N. M., Ryabov V. V.

Introduction. Sepsis is a life-threatening organ failure caused by the body's dysregulated response to infection. The prevalence of sepsis-induced cardiomyopathy (SICM) in patients with sepsis ranges from 10 to 70%, while there are no special sections on SICM in the known resuscitation manuals. There is also a lack of large clinical trials evaluating the effectiveness of SICM treatment.

Case. A 59-year-old patient was urgently hospitalized in the intensive care unit with shock of unknown origin. Emergency coronary angiography revealed no coronary obstruction. Two hours after admission, asystole was recorded with effective cardiopulmonary resuscitation, mechanical ventilation, infusion of inotropic and vasopressor drugs. The patient was diagnosed with leukocytosis up to $19 \times 10^9/\text{l}$, procalcitonin $>0,5 \text{ ng/ml}$. Subsequently, stage 2 acute kidney injury, pneumonia, acute respiratory distress syndrome, sepsis, SICM, combined shock (cardiogenic, septic) were diagnosed. Antibiotic and hemosorption therapy using a CytoSorb column were started. On the 6th day,

there was a improvement of hemodynamic parameters, a decrease in the rate of vasopressor infusion, and normalization of the left ventricular ejection fraction. The condition has stabilized with further favorable changes.

Discussion. Despite the wide prevalence and high mortality in SICM, this condition is not well described in the literature, and there are no clear diagnostic criteria and treatment algorithms. This case demonstrates the effective treatment of SICM at the stage when the prognosis of patients becomes extremely unfavorable, reaching 90% mortality.

Conclusion. This case demonstrates the effective treatment of SICM as an element of multiple organ failure, in the outcome of sepsis, using efferent methods, when the prognosis becomes extremely unfavorable. Personalized approach and management of these patients is critical to improve disease outcomes.

Keywords: sepsis, septic shock, sepsis-induced cardiomyopathy, acute respiratory distress syndrome.

Relationships and Activities: none.

*Corresponding author:
dil.stanislav@mail.ru

Acknowledgments. The authors are grateful to the cardiologist D.V. Anikina, the intensivist N. Yu. Sviridov, the E. E. Borodina and the ICU staff for participation in the treatment of this patient.

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

Dil S. V.* ORCID: 0000-0003-3692-5892, Kirilin V. V. ORCID: 0000-0002-8732-6366, Ivanov N. M. ORCID: 0000-0001-7187-7238, Ryabov V. V. ORCID: 0000-0002-4358-7329.

Received: 04.02.2023 **Revision Received:** 11.03.2023 **Accepted:** 18.04.2023

For citation: Dil S. V., Kirilin V. V., Ivanov N. M., Ryabov V. V. Diagnosis and treatment of sepsis-induced cardiomyopathy using hemosorption therapy: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(7):5355. doi:10.15829/1560-4071-2023-5355. EDN HHPBKK

Ключевые моменты

- Пациент поступил в отделение интенсивной терапии с острой дыхательной недостаточностью и шоком неясного генеза, инфаркт миокарда был исключен, состояние пациента стремительно ухудшалось: была зафиксирована асистолия, с последующей эффективной сердечно-легочной реанимацией, фракция выброса левого желудочка снижена до 18%, нарастал лейкоцитоз.
- В кратчайшие сроки были проведены все необходимые диагностические манипуляции, что позволило начать диагностировать сепсис-индуцированную кардиомиопатию (СИКМ) и начать лечение: антибиотикотерапию, гемосорбционную терапию, вазопрессорную и механическую поддержку кровообращения.
- Несмотря на широкую распространенность и высокую летальность при ассоциированной с сепсисом сердечной дисфункции, данное состояние недостаточно описано в литературе, не существует четких критериев диагностики и алгоритмов лечения, но благодаря персонализированному подходу и ведению таких пациентов возможно снижение летальности у пациентов с СИКМ.

Сепсис определяется как опасная для жизни дисфункция органов, вызванная дисрегуляторной реакцией организма на инфекцию. Септический шок является тяжелой формой сепсиса, которая связана с большим риском смертности. Дисфункция органов и систем определяется увеличением на ≥ 2 балла органной недостаточности по шкале SOFA (Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment) [1]. Несмотря на значительные достижения в подходах к лечению сепсиса, он остается наиболее распространенной причиной смерти у больных в критическом состоянии во всем мире [2] и наиболее частым не кардиальным диагнозом в отделении интенсивной терапии [3].

Key messages

- The patient was admitted to the intensive care unit with acute respiratory failure and shock of unknown origin. Myocardial infarction was ruled out, while the patient's condition deteriorated rapidly: asystole was recorded, followed by effective cardiopulmonary resuscitation. The left ventricular ejection fraction was reduced to 18%, and leukocytosis increased.
- All the necessary diagnostic manipulations were carried out as soon as possible, which made it possible to diagnose sepsis-induced cardiomyopathy (SICM) and start treatment: antibiotic therapy, hemosorption therapy, vasopressor and mechanical support.
- Despite the wide prevalence and high mortality in sepsis-associated cardiac dysfunction, this condition is not well described in the literature, there are no clear diagnostic criteria and treatment algorithms. Due to personalized approach and management of such patients, reducing mortality in patients with SICM is possible.

Ассоциированная с сепсисом сердечная дисфункция, называемая сепсис-индуцированной кардиомиопатией (СИКМ), является формой транзиторной сердечной дисфункции у пациентов с сепсисом [4]. Механизмы, способствующие развитию СИКМ, включают воспаление, нарушения микроциркуляции, синтеза оксида азота, нарушения обмена кальция, эндотелиальную дисфункцию, аномалию сердечной аутофагии, дисрегуляцию автономной нервной системы, метаболическое перепрограммирование и митохондриальную дисфункцию. Систолическая дисфункция характеризуется бивентрикулярной дилатацией, обратимым снижением фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) со снижением реакции артериального давления (АД) на инфузионную терапию и ассоциирована с увеличением смертности в 2-3 раза, примерно до 70-90% [5]. Распространенность СИКМ у пациентов с сеп-

сисом колеблется в пределах от 10 до 70% [6]. Это различие между исследованиями, вероятно, связано с отсутствием универсальных диагностических критериев данного состояния. Также в известных руководствах по реаниматологии отсутствуют специальные разделы, посвященные СИКМ. [7]. В нескольких исследованиях наличие СИКМ определяли как снижение ФВ ЛЖ <50% и снижение >10% от исходной [8].

По-прежнему не хватает крупных клинических испытаний, оценивающих эффективность лечения СИКМ, и текущий консенсус сосредоточен на поддерживающих мерах, таких как вазопрессорная и инотропная поддержка [9].

Клинический случай

Пациент К. 59 лет, экстренно госпитализирован в палату интенсивной терапии отделения неотложной кардиологии с остро возникшей одышкой (до 24 ч) в крайне тяжелом нестабильном состоянии за счет явлений острой дыхательной недостаточности и шока, неуточненного генеза. При объективном осмотре: по данным пальцевой пульсоксиметрии SpO_2 86% на инсуффляции увлажненного O_2 с потоком 10 л/мин, АД 70/40 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 93 уд./мин. По электрокардиограмме ритм синусовый, правильный с ЧСС 93 уд./мин. Отклонение электрической оси сердца вправо. Полная блокада правой ножки пучка Гиса. Перегрузка предсердий. Инверсия зубца Т в грудных отведениях (рис. 1).

Налажен центральный венозный доступ, мониторинг показателей центральной гемодинамики, электрокардиограммы. Предварительно выставлен диагноз: острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, осложненный кардиогенным шоком. Экстренная инвазивная коронарная ангиография через 1 ч 9 мин после поступления не выявила обструктивного поражения коронарных артерий.

Получены лабораторные данные: высокочувствительный тропонин I — 0,04 нг/мл (0,02-0,04 нг/мл), креатинин — 123,3 мкмоль/л (скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI 54,9 мл/мин/1,73 м²), лейкоциты $18,54 \cdot 10^9$ /л, сдвиг формулы влево (лимфоциты 7%, нейтрофилы 86,7%). Таким образом, с учетом четвертого универсального определения, острый инфаркт миокарда, осложненный кардиогенным шоком, был исключен [10]. Заподозрено септическое состояние неуточненного генеза, с развитием септического шока.

В связи с нарастанием острой дыхательной недостаточности (снижение SpO_2 до 70%, индекс оксигенации — 113) выполнена интубация трахеи, начата инвазивная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) в режиме SIMV PC (Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation Pressure Control). Через 2 ч по-

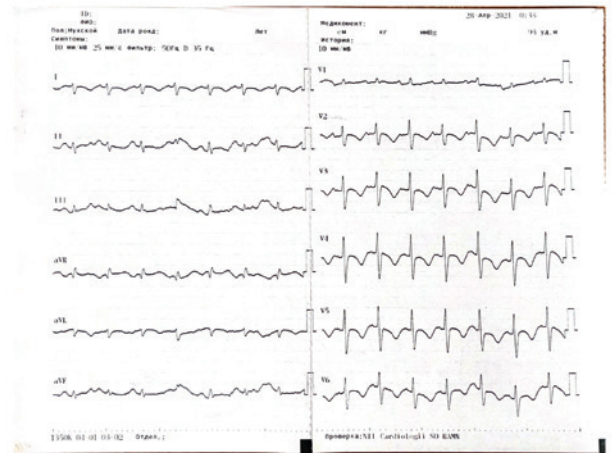


Рис. 1. ЭКГ при поступлении.

сле поступления по кардиомонитору зафиксирована асистолия, начата сердечно-легочная реанимация в полном объеме по протоколу ERC (European Resuscitation Council) 2021г, через 17 мин был восстановлен синусовый ритм (ЧСС 85 уд./мин, АД 101/64 мм рт.ст, SpO_2 96%). Начата инотропная и вазопрессорная поддержка: допамин 8 мкг/кг/мин, норадреналин 0,25 мкг/кг/мин с дальнейшим переходом только на норадреналин.

По результатам эхокардиографии выявлена дилатация камер сердца, снижение общей сократимости желудочков (ФВ ЛЖ — 20%, ударный объем ЛЖ — 19,8 мл, сердечный индекс — 1,1 л/мин/м², фракционное изменение площади правого желудочка — 17,5%, TAPSE — 14 мм), диффузная аневризма с истончением стенок 5-6 мм, пристеночный тромбоз верхушки, недостаточность митрального и трикуспидального клапана 2 степени. Проведена спиральная компьютерная томография органов грудной клетки: легочно-венозная гипертензия 2-3 степени, в нижних долях с обеих сторон инфильтрация. В адрес внебольничной пневмонии эмпирически назначен цефтриаксон.

В течение следующих суток отмечалось появление генерализованной гнойничковой сыпи, персистировала субфебрильная лихорадка, нарастал лейкоцитоз до $19 \cdot 10^9$ /л, прокальцитонин >0,5 нг/мл, при серийном определении высокочувствительного тропонина I, максимальное значение составило 0,16 нг/мл (0,02-0,04 нг/мл). Проведена смена антибактериальной терапии на линезолид и сульзонцеф, выполнен посев биологических жидкостей.

В дальнейшем диагностировано острое почечное повреждение 2 стадии по KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), острый респираторный дистресс-синдром ($pO_2/FiO_2 = 277,9$ мм рт.ст., Qs/Qt = 21%), сепсис (SOFA 14 баллов), СИКМ (ФВ = 18%, сердечный индекс (Д-р) — 2,0 л/мин/м², фракцион-

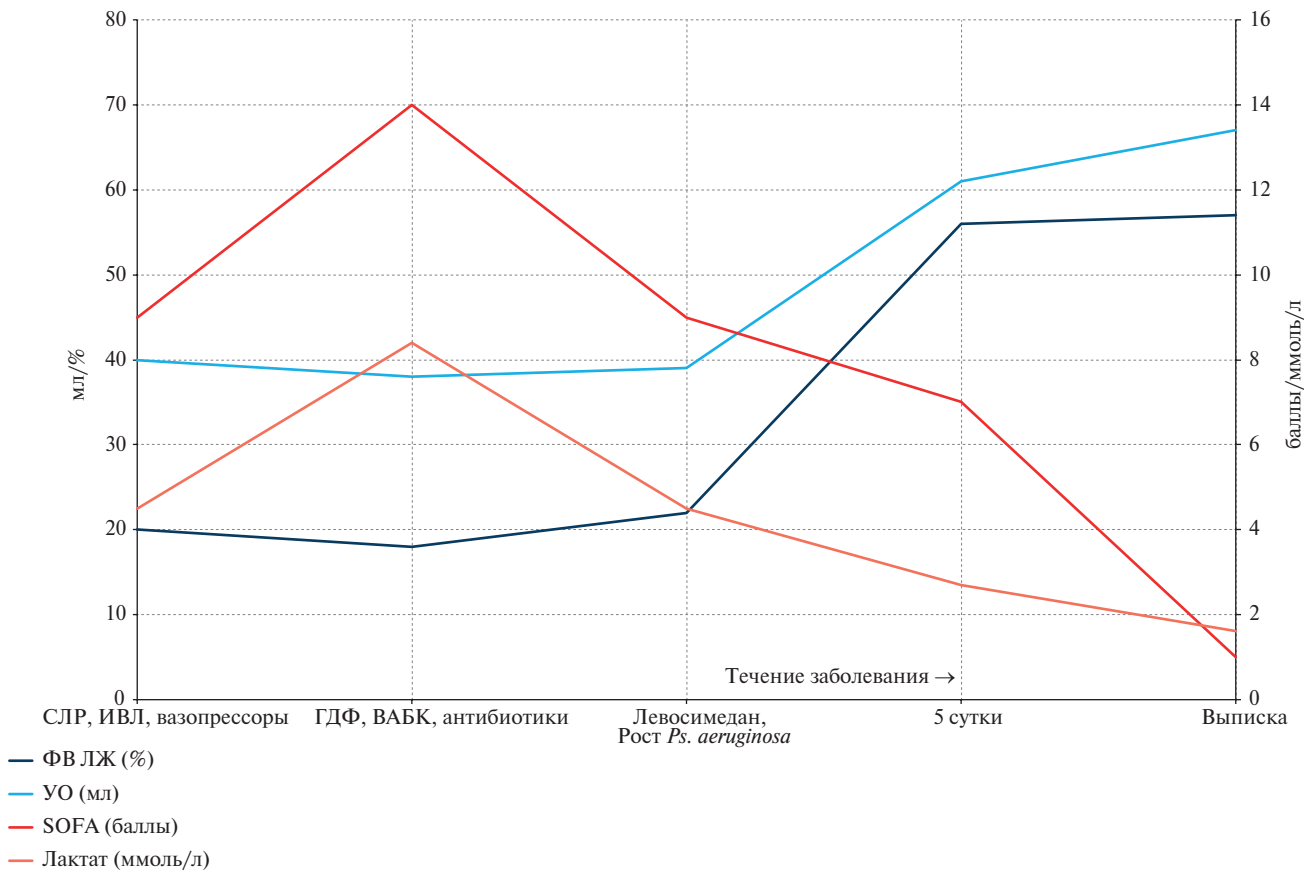


Рис. 2. Течение заболевания.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: ВАБК — внутриаортальный баллонный контрпульсатор, ГДФ — гемодиализация, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ЛЖ — левый желудочек, СЛР — сердечно-легочная реанимация, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса.

ное изменение площади правого желудочка —17,5%, TAPSE — 14 мм), шок смешанного генеза (кардиогенный, септический).

Начата заместительная почечная терапия в режиме CVVHDF (Continuous Veno-Venous Hemodiafiltration) с использованием колонки CytoSorb. Через 7 ч 40 мин сеанс завершен по причине тромбоза сета. Затем гемосорбционная терапия была возобновлена через 18 ч в прежнем режиме и продолжалась 68 ч. Ввиду персистирующей острой сердечно-сосудистой недостаточности, установлен внутриаортальный баллонный контрпульсатор (ВАБК) в режиме 1:1, проведена инфузия левосимедана.

На фоне сепсиса на 4 сут. у пациента развился синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания — 6 баллов по шкале ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis), осложнившийся легочным кровотечением на фоне тяжелой тромбоцитопении. Перелито 3 дозы свежзамороженной плазмы, 2 дозы тромбоконцентрата. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения была исключена.

На 6 сут. отмечалась положительная динамика гемодинамических показателей в виде улучшения сократительной способности миокарда (увеличение ФВ

до 54%), снижения скорости инфузии вазопрессоров. ВАБК остановлена. Течение заболевания по временной шкале изображено на рисунке 2. В промывных водах выявлен рост *Pseudomonas aeruginosa*. В течение последующих 13 дней состояние пациента оставалось тяжелым, стабильным. Повторно выполнен посев биологических жидкостей — выявлен рост *Candida glabrata* в крови, *Candida albicans* в моче и промывных водах, в связи с чем начата противогрибковая терапия флуконазолом. Состояние стабилизировалось с дальнейшей положительной динамикой.

В дальнейшем состояние пациента стабильное, гемодинамика устойчивая, дыхание самостоятельное, SpO₂ 99%, частота дыхательных движений 16/мин без поддержки. Пациент был выписан на 50 сут., на момент выписки ФВ составляла 57%, анализ крови на посев: рост патогенной микрофлоры не обнаружен.

Обсуждение

Несмотря на широкую распространенность и высокую летальность при ассоциированной с сепсисом сердечной дисфункции, данное состояние недостаточно описано в литературе, не существует четких критериев диагностики и алгоритмов лечения.

Острая сердечная недостаточность как ведущий синдром СИКМ может выступать проявлением широкого ряда состояний, таких как острый инфаркт миокарда, фульминантный миокардит, синдром такоубо и другие. Проведение инвазивной коронарной ангиографии позволило нам исключить острый коронарный синдром, а данные эхокардиографии не были характерными для синдрома такоубо. Наличие у пациента септического шока, дилатации полостей, снижение сократительной способности ЛЖ, а также отсутствие значимого повышения высокочувствительного ТрI в динамике позволило нам заподозрить и ретроспективно верифицировать диагноз СИКМ и дифференцировать его с фульминантным миокардитом.

Данный случай демонстрирует эффективное лечение СИКМ на этапе развернутой клинической картины, когда прогноз пациентов становится крайне неблагоприятным, достигая 90% летальности. В нашем наблюдении пациент соответствовал наиболее неблагоприятному фенотипу течения сепсиса, с развитием полиорганной недостаточности, высоким баллом по шкале SOFA и рефрактерным к стандартной терапии шоком смешанного генеза. В связи с этим была выбрана стратегия комбинированной целенаправленной поддержки жизнеобеспечения с помощью ИВЛ (замещение вентиляции), ВАБК (поддержка кровообращения), гемодиализация с колонкой CytoSorb (сорбция эндотоксинов и замещение функции почек).

Левосимендан, в отличие от других инотропных средств, не вызывает нарушений ритма сердца и не увеличивает потребность миокарда в кислороде, был выбран в качестве вспомогательной инотропной поддержки. ВАБК была начата в связи с рефрактерным шоком смешанного генеза. Польза ВАБК при СИКМ была подтверждена в небольшом по количеству пациентов исследовании [11].

Стратегии, направленные на устранение медиаторов воспаления, участвующих в патогенезе сепсиса и септического шока, представляют собой привлекательную развивающуюся область [12, 13]. Проведение гемосорбционной терапии с использованием цитосорбирующей колонки как вспомогательной высокотехнологичной процедуры не всегда доступно в реальной клинической практике. Оно помогло побороться с цитокиновым штормом, что в совокупности с механической и медикаментозной поддержкой кровообращения позволили "выиграть время" для применения антибактериальной терапии в адрес основного звена патогенеза сепсиса.

Заключение

Данный случай демонстрирует эффективное лечение СИКМ как элемента полиорганной недостаточности в исходе сепсиса с помощью эфферентных методов, когда прогноз становится крайне неблагоприятным. Персонализированный подход и ведение таких пациентов имеют решающее значение для улучшения исходов заболевания.

Информированное согласие

Пациент собственноручно подписал согласие на лечение и обследование при поступлении в стационар.

Благодарности. Авторы выражают благодарность врачу-кардиологу Аникиной Д. В., врачу-анестезиологу-реаниматологу Свиридову Н. Ю. и клиническому фармакологу Бородиной Е. Е. группы реанимации и интенсивной терапии ОНК за участие в лечении данного пациента.

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

Литература/References

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10. doi:10.1001/jama.2016.0287.
2. Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, et al.; ICON investigators. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med*. 2014;2(5):380-6. doi:10.1016/S2213-2600(14)70061-X.
3. Holland EM, Moss TJ. Acute Noncardiovascular Illness in the Cardiac Intensive Care Unit. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(16):1999-2007. doi:10.1016/j.jacc.2017.02.033.
4. Hollenberg SM, Singer M. Pathophysiology of sepsis-induced cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(6):424-34. doi:10.1038/s41569-020-00492-2.
5. Schmidt GA, Wood LD, Hall JB, Ali J. Principles of critical care 4th edition. McGraw-Hill Education, 2015. 1392 p. ISBN 0071738819, 9780071738811.
6. Falagas ME, Apostolou KE, Pappas VD. Attributable mortality of candidemia: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;25:419-25. doi:10.1007/s10096-006-0159-2.
7. Webb, Andrew and others (eds), Oxford Textbook of Critical Care, 2 edn, Oxford Textbook (Oxford, 2016; online edn, Oxford Academic, 1 Apr. 2016), doi:10.1093/med/9780199600830.001.0001, accessed 25 Jan. 2023.
8. Jeong HS, Lee TH, Bang CH, et al. Risk factors and outcomes of sepsis-induced myocardial dysfunction and stress-induced cardiomyopathy in sepsis or septic shock: A comparative retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(13):e0263. doi:10.1097/MD.00000000000010263.
9. L'Heureux M, Sternberg M, Brath L, et al. Sepsis-Induced Cardiomyopathy: a Comprehensive Review. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(5):35. doi:10.1007/s11886-020-01277-2.
10. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al.; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018;138(20):e618-e651. doi:10.1161/CIR.0000000000000617. Erratum in: *Circulation*. 2018;138(20):e652.
11. Takahashi Y, Sonoo T, Naraba H, et al. Effect of intra-arterial balloon pumping for refractory septic cardiomyopathy: a case series. *Indian J. Crit. Care Med*. 2019;23(4):182-5. doi:10.5005/jp-journals-10071-23150.
12. Ankawi G, Neri M, Zhang J, et al. Extracorporeal techniques for the treatment of critically ill patients with sepsis beyond conventional blood purification therapy: the promises and the pitfalls (2018). *Crit Care*. 2018;22(1):262. doi:10.1186/s13054-018-2181-z.
13. Kozulin KS, Kirilin VV, Ryabov VV, et al. Continuous venovenous hemodiafiltration in the treatment of septic shock and acute kidney injury in a patient with acute myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(2):4245. (In Russ.) Козулин К. С., Кирилин В. В., Пантелеев О. О. и др. Непрерывная вено-венозная гемодиализация в лечении септического шока и острого повреждения почек у пациента с острым инфарктом миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(2):4245. doi:10.15829/1560-4071-2021-4245.



Первичная ангиосаркома под маской констриктивного перикардита. Клинический случай

Чижова О. Ю., Бакулин И. Г., Скворцова Т. Э., Зуева Д. С., Болдуева С. А., Жорина О. М., Яковлев Д. А.

Первичные опухоли сердца — гетерогенные по гистологическому строению новообразования, произрастающие из тканей и оболочек сердца. Их диагностика затруднена отсутствием патогномичных признаков, а также возможностью длительного бессимптомного течения. Авторами представлен случай поздней диагностики новообразования сердца у молодого мужчины, протекающего под маской констриктивного перикардита с быстро прогрессирующей сердечной недостаточностью, закончившийся летальным исходом через 3 мес. от появления первых клинических симптомов. По результатам патологоанатомического вскрытия гистологическая картина и иммунофенотип опухоли соответствовали ангиосаркоме.

Ключевые слова: новообразования сердца, ангиосаркома сердца, констриктивный перикардит, сердечная недостаточность.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы выражают благодарность за помощь в подготовке материалов визуализации по представленному клиническому случаю Воробьеву Сергею Леонидовичу — к.м.н., врачу высшей категории, директору Национального центра клинической морфологической диагностики, Вице-президенту Российского общества онкопатологов, члену Правления Санкт-Петербургского отделения Российского общества патологоанатомов.

ФГБОУ ВО Северо-Западный Государственный Медицинский Университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Чижова О. Ю. — профессор, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С. М. Рысса, ORCID: 0000-0002-1716-7654, Бакулин И. Г. — профессор, д.м.н., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С. М. Рысса, ORCID: 0000-0002-6151-2021, Скворцова Т. Э.* — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С. М. Рысса, ORCID: 0000-0002-9362-9961, Зуева Д. С. — ординатор по специальности "Терапия" кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С. М. Рысса, ORCID: 0000-0002-3515-6676, Болдуева С. А. — профессор, д.м.н., зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-1898-084X, Жорина О. М. — доцент, к.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, зав. отделением томографии, ORCID: 0000-0002-9116-737X, Яковлев Д. А. — к.м.н., ассистент кафедры общей хирургии, ORCID: 0000-0002-1994-8470.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): Tatyana.Skvortcova@szgmu.ru

ВГН — верхняя граница нормы, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 22.02.2023

Рецензия получена 29.05.2023

Принята к публикации 25.06.2023



Для цитирования: Чижова О. Ю., Бакулин И. Г., Скворцова Т. Э., Зуева Д. С., Болдуева С. А., Жорина О. М., Яковлев Д. А. Первичная ангиосаркома под маской констриктивного перикардита. Клинический случай. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(7):5380. doi:10.15829/1560-4071-2023-5380. EDN CGCHQT

Primary angiosarcoma under the guise of constrictive pericarditis: a case report

Chizhova O. Yu., Bakulin I. G., Skvortsova T. E., Zueva D. S., Boldueva S. A., Zhorina O. M., Yakovlev D. A.

Primary cardiac tumors are histologically heterogeneous and grow from the heart tissues. Their diagnosis is difficult due to the absence of pathognomonic signs, as well as the possibility of a long asymptomatic course. The authors present a case of late diagnosis of heart tumor in a young man, occurring under the guise of constrictive pericarditis with rapidly progressive heart failure, which ended in death 3 months after the first clinical symptoms. According to the autopsy, the histological picture and immunophenotype of the tumor corresponded to angiosarcoma.

Keywords: cardiac tumors, heart angiosarcoma, constrictive pericarditis, heart failure.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgments. The authors would like to thank Sergey Leonidovich Vorobyov, Candidate of Medical Sciences, Director of the National Center for Clinical Morphological Diagnostics, Vice-President of the Russian Society of Oncopathology, Member of the Board of the St. Petersburg Branch of the Russian Society of Pathology, for help in preparing imaging materials for the presented clinical case.

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

Chizhova O. Yu. ORCID: 0000-0002-1716-7654, Bakulin I. G. ORCID: 0000-0002-6151-2021, Skvortsova T. E.* ORCID: 0000-0002-9362-9961, Zueva D. S. ORCID: 0000-0002-3515-6676, Boldueva S. A. ORCID: 0000-0002-1898-084X, Zhorina O. M. ORCID: 0000-0002-9116-737X, Yakovlev D. A. ORCID: 0000-0002-1994-8470.

*Corresponding author: Tatyana.Skvortcova@szgmu.ru

Received: 22.02.2023 **Revision Received:** 29.05.2023 **Accepted:** 25.06.2023

For citation: Chizhova O. Yu., Bakulin I. G., Skvortsova T. E., Zueva D. S., Boldueva S. A., Zhorina O. M., Yakovlev D. A. Primary angiosarcoma under the guise of constrictive pericarditis: a case report *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(7):5380. doi:10.15829/1560-4071-2023-5380. EDN CGCHQT

Ключевые моменты

- Среди всех новообразований сердца до четверти случаев имеют злокачественную природу, при этом наиболее распространенным подтипом является ангиосаркома сердца.
- Особенностью ангиосаркомы сердца является отсутствие специфической симптоматики, что приводит часто к поздней диагностике.
- Клинический случай демонстрирует длительное бессимптомное течение ангиосаркомы сердца, позднюю, уже в финальной стадии ее развития, обращаемость за медицинской помощью, при этом молодой возраст и дебют заболевания под маской констриктивного перикардита с быстро прогрессирующей сердечной недостаточностью затруднили постановку диагноза.

Key messages

- Of all cardiac tumors, up to a quarter of cases are malignant, with cardiac angiosarcoma being the most common subtype.
- A feature of heart angiosarcoma is the absence of specific symptoms, which often leads to late diagnosis.
- The case report demonstrates a long asymptomatic course of heart angiosarcoma, late seeking medical help, young age and the disease onset under the guise of constrictive pericarditis with rapidly progressive heart failure made diagnosis is difficult.

Введение

Первичные опухоли сердца встречаются редко, заболеваемость ими колеблется в диапазоне от 1,38 до 30 на 100 тыс. человек в год. Из первичных опухолей сердца 70-75% являются доброкачественными и 25-30% имеют злокачественное происхождение [1-3]. Новообразования чаще всего диагностируют у пациентов в возрасте от 20 до 65 лет. Соотношение распространенности заболевания у мужчин и женщин составляет 2:1 [4]. Со времени постановки диагноза злокачественного новообразования сердца выживаемость больных в течение 9-12 мес. составляет 10% [5].

Клиническая картина опухолей сердца длительное время способна оставаться бессимптомной или протекать со скудной, неспецифической симптоматикой, что затрудняет как раннюю диагностику, так и дифференциальный диагноз.

Дифференциальную диагностику необходимо проводить между опухолями сердца, внутрисердечными тромбами, перикардиальными кистами, абсцессами миокарда. Для злокачественных опухолей, как правило, характерны такие признаки, как быстрый рост с инвазией во все стенки сердца и средостение, наличие геморрагического выпота в полости перикарда, расширение легочных вен, отдаленное метастазирование [6].

Первоначальным методом инструментальной диагностики новообразований сердца считается эхокардиография (ЭхоКГ). Дополнительными методами диагностики являются мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастированием, магнитно-резонансная томография сердца, позитронно-эмиссионная компьютерная томография миокарда.

Ангиосаркома сердца — наиболее частый тип саркомы сердца, развивается из клеток кровеносных

и лимфатических сосудов, состоит из анапластических клеток, которые быстро пролиферируют. В патологический процесс преимущественно вовлекаются правые отделы сердца, с прорастанием в миокард правого предсердия или желудочка. При дальнейшей инвазии могут вовлекаться как перикард, так и крупные сосуды, в связи с чем ангиосаркома часто дебютирует перикардиальным выпотом или правожелудочковой сердечной недостаточностью. Постановка диагноза зачастую происходит уже на поздних стадиях заболевания. Причиной тому является редкость данной нозологии, отсутствие специфической симптоматики, агрессивный рост, высокая частота рецидивов и метастазирования [7, 8].

В качестве примера приводим клинический случай поздней диагностики ангиосаркомы сердца.

Клинический случай

Мужчина 33 лет, европеоидной расы, экстренно впервые госпитализирован 27.09.2022 в отделение интенсивной терапии клиники СЗГМУ им. И. И. Мечникова. Известно, что за последние 3 мес. пациент уже был трижды госпитализирован в различные стационары города (рис. 1). До июля 2022г он считал себя здоровым, работал программистом, вредных привычек не имел, за медицинской помощью не обращался, диспансеризацию не проходил. С середины июля 2022г появились одышка, субфебрильная температура тела и сухой кашель, что расценил как проявление острой респираторной вирусной инфекции и самостоятельно инициировал симптоматическую терапию. Однако одышка быстро нарастала, в связи с чем вызвал бригаду скорой медицинской помощи и был экстренно госпитализирован в городскую больницу. При обследовании из представленной медицинской документации обращали внимание повышение маркеров системного воспаления (С-реактивный белок — 36,1 мг/л, что соответствовало 5,2 верхней границы нормы (ВГН)), лактоацидоз (лактат — 3,5 ммоль/л; 2 ВГН), синусо-

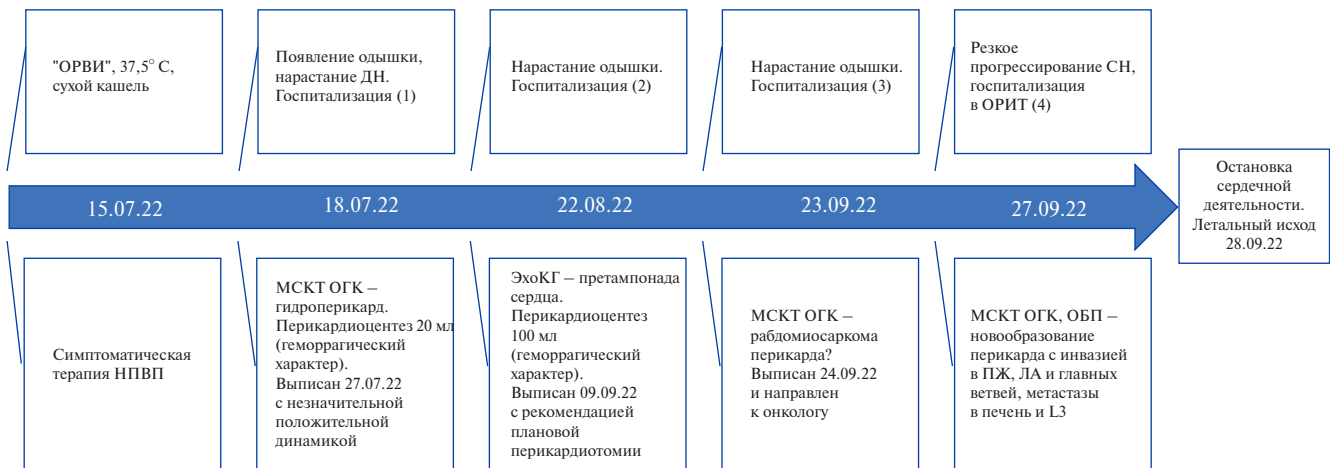


Рис. 1. Временная шкала.

Сокращения: ЛА — легочная артерия, ЛЖ — левый желудочек, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ОБП — органы брюшной полости, ОГК — органы грудной клетки, ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, СН — сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография.



Рис. 2. МСКТ органов грудной клетки от 28.09.2022.

Примечание: полость перикарда расширена. Висцеральный и париетальный листки плевры неравномерно утолщены. Легочный ствол, её главные ветви, легочные ветви, верхняя полая вена компримированы.

вая тахикардия, частота сердечных сокращений — 95 уд./мин. По результатам ЭхоКГ, МСКТ органов грудной клетки — гидроперикард, двусторонний гидроторакс. Выполнены пункция и дренирование перикарда, эвакуировано 20 мл мутного геморрагического содержимого, по характеру — лимфоцитарный экссудат, при бактериологическом исследовании роста микроорганизмов не получено. Состояние расценили как экссудативный перикардит неясной этиологии и после проведения симптоматической терапии антибиотиками цефалоспоринового ряда, диуретиками, дезагрегантами при незначительной положительной динамике пациент был выписан на амбулаторное лечение и наблюдение.

Однако через 7 дней был вновь экстренно госпитализирован с признаками претампонады сердца.

При выполнении перикардиоцентеза эвакуировано 100 мл геморрагической жидкости, при лабораторном исследовании которой наблюдались признаки нейтрофильного экссудата. Дифференциальная диагностика проводилась с перикардитом туберкулезной этиологии. При бактериологическом исследовании получен рост *Corynebacterium aurimucosum*, тест на аденозиндезаминазу был незначительно повышен до 45 Ед/л (1,2 ВГН), однако в последующем Т-SPOT получен отрицательный результат. Состояние было расценено как подострый перикардит неуточненной этиологии, и 09.09.2022 пациент был выписан с рекомендацией плановой диагностической перикардотомии. Однако уже через 2 нед. (23.09.2022) был вновь экстренно госпитализирован с прогрессирующей сердечной недостаточностью. При выполнении ЭхоКГ регистрировалось умеренное количество жидкости в перикарде, и при выполнении МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости с учетом картины множественных жидкостных включений в полости перикарда, внутригрудной лимфоаденопатии, субплевральных очагов в легких и множественных субплевральных жидкостных образований в печени впервые высказано предположение о новообразовании перикарда с вторичными очагами в печени. Для определения дальнейшей тактики лечения пациент был направлен в онкологический диспансер по месту жительства. В дальнейшем в связи с быстрым ухудшением состояния 27.09.2022 пациент экстренно госпитализирован в отделение интенсивной терапии клиники СЗГМУ им. И. И. Мечникова. При поступлении — в сознании, оценка по шкале комы Глазго 15 баллов, положение ортопноэ, индекс массы тела 21 кг/м². При физикальном исследовании выявлены следующие изменения. Кожа бледная с серым оттенком, сухая. Пульс 98 уд./мин, симметричный, ритмичный, слабого наполнения. Верхушечный толчок

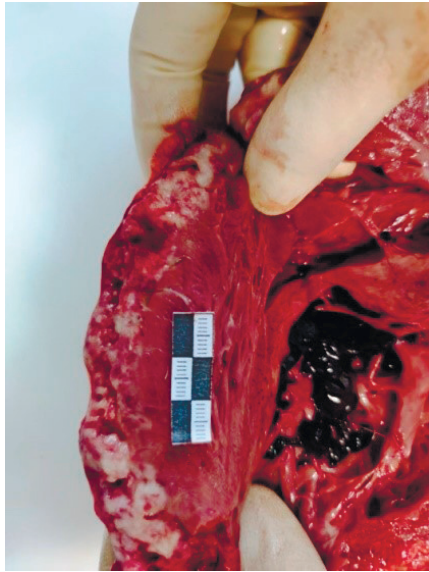


Рис. 3 А. Рост в миокарде левого желудочка.

Примечание: миокард на разрезе — плотная опухоль белесого цвета, с участками распада, тотально прорастающая перикард, макроскопически: очагово подрастающая к эндокарду, полости уменьшены в размерах, стенки циркулярно утолщены, уплотнены за счет роста опухоли.



Рис. 3 Б. Рост вокруг аорты.

Примечание: рост опухоли вокруг аорты, легочного ствола, легочной вены.

не пальпировался. Границы относительной сердечной тупости: правая в III межреберье на 3 см кнаружи от правого края грудины, верхняя на уровне 2 ребра по окологрудинной линии, левая в V межреберье на 2 см кнаружи от левой среднеключичной линии. Сосудистый пучок расширен, 8 см. Тоны сердца приглушены, акцентов нет. Шумов нет. Артериальное давление 96/60 мм рт.ст. Грудная клетка правильной формы, симметричная, при пальпации безболезненная, участие в дыхании вспомогательной мускула-

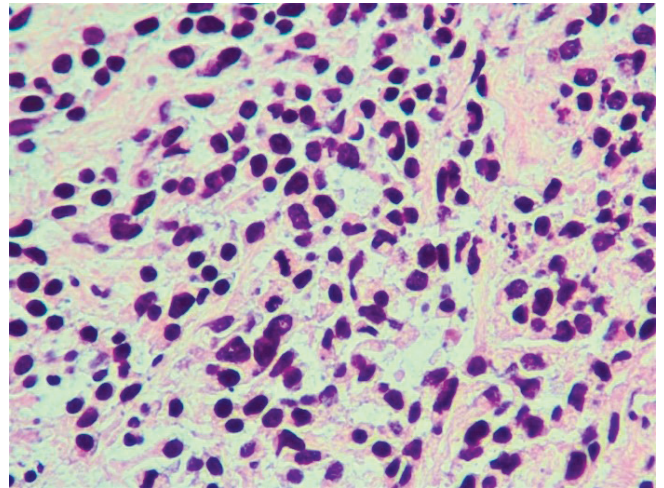


Рис. 4. Опухоль из мелких округлых и веретеновидных клеток с атипией, митозами, апоптозом, некрозами x40.

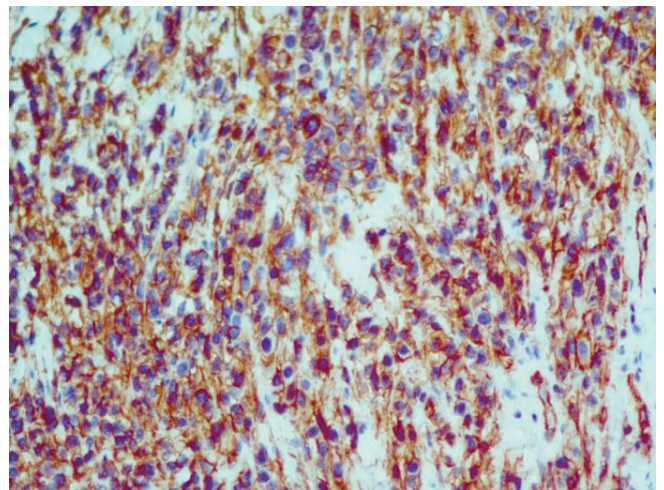


Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование. CD31 в опухолевых клетках — выраженная митоплазматическая и мембранная экспрессия x200.

туры, частота дыханий 33/мин. SaO_2 — 95% на ин-суффляции O_2 . Голосовое дрожание ослаблено с двух сторон в подлопаточных областях, там же при пер-куссии — притупление, при аускультации — ослабленное дыхание. Побочные дыхательные шумы не выслушивались. Печень при пальпации выступала на 3 см из-под края реберной дуги. При перкуссии размеры печени по Курлову 12×10×9 см. С момента поступления больного до получения результатов об-следования инициированы оксигенотерапия, инфу-зионная терапия под контролем водно-электролит-ного баланса, кислотно-основного состояния и уров-ня лактата.

По данным ЭхоКГ — просвет полости перикарда выполнен гиперэхогенным гетерогенным образова-нием, размеры полостей всех камер сердца уменьше-ны, стенки коллабировали. При выполнении МСКТ с внутривенным контрастированием были выявлены

КТ-признаки новообразования перикарда с инвазией в стенку правого желудочка, ствола легочной артерии, ветвей легочных вен, тромбоз верхней левой легочной вены, а также множественные жидкостные включения в полости перикарда, внутригрудная лимфаденопатия, метастатическое поражение печени, костей и лимфатических узлов средостения (рис. 2).

На фоне прогрессирующей сердечной недостаточности 28.09.2022 в 21:05 ч зафиксирована остановка сердечной деятельности, проводимые реанимационные мероприятия в течение 30 мин были неэффективны, в 21:35 ч зарегистрирована биологическая смерть.

Клинический диагноз

Основной: Неутонченное злокачественное новообразование сердца со вторичными изменениями в лимфатических узлах средостения, легких, печени, костях.

Осложнение: Сердечная недостаточность IV функционального класса (NYHA). Тромбоз левой верхней легочной вены, гидроперикард.

Патологоанатомический диагноз

Основное заболевание: Злокачественное новообразование перикарда с прорастанием в миокард, средостение, с распадом, метастазами в печени, лимфатических узлах средостения, легких и позвоночнике (рис. 3 А, Б).

Осложнения: Тромбоз верхней левой легочной вены. Инфаркт левого легкого. Тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии. Острые эрозии желудка.

При гистологическом исследовании выявлена микросолидная опухоль с поражением перикарда и миокарда, представленная преимущественно округлыми и веретенообразными клетками (рис. 4). При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки активно экспрессировали CD31 (рис. 5). Гистологическая картина и иммунофенотип опухоли сердца соответствовали ангиогенной саркоме.

Обсуждение

Первичные опухоли сердца встречаются редко. Наиболее часто выявляют первичные ангиосаркомы сердца, они характеризуются агрессивным ростом с инвазией в окружающие ткани и органы, отдаленным метастазированием, определяя неблагоприятный прогноз для пациента. Ангиосаркомы, преимущественно локализующиеся в правых камерах сердца, более объёмны и отличаются инфильтративным характером и ранними метастазами, агрессивно прорастают в полые и легочные вены, свободную стенку правого желудочка, межжелудочковую перегородку или в правую коронарную артерию [3, 4].

В клинической картине целесообразно выделять кардиальные, эмболические и системные проявления, а также симптомы, связанные с метастазированием в другие органы. Первичным методом инстру-

ментальной диагностики новообразований сердца является ЭхоКГ. Чувствительность трансторакальной ЭхоКГ составляет ~94%; чреспищеводной — 97%. ЭхоКГ позволяет определить локализацию новообразования, его размеры, форму и подвижность, взаимосвязь с близлежащими структурами. Некоторые косвенные признаки, такие как бугристая поверхность, нечеткость границ за счет инфильтрирующего роста, а также дольчатая структура и наличие перикардального выпота, могут стать основанием для подозрения о злокачественном характере опухоли. Дополнительными методами диагностики являются МСКТ с контрастированием, магнитно-резонансная томография сердца, позитронно-эмиссионная компьютерная томография миокарда с ¹⁸F-ФДГ и однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда с маркером апоптоза ^{99m}Tc-p-annexin-V. В ряде случаев для выявления кровоснабжения опухоли и ее связи с венечными артериями сердца перед хирургическим вмешательством выполняют коронароангиографию [3, 4, 7].

Лечение первичных злокачественных новообразований сердца на сегодняшний день представляет до конца не решенную задачу. Разные исследования демонстрируют среднюю выживаемость от 9,5 до 16,5 мес. на фоне выполненной резекции и агрессивной адъювантной послеоперационной терапии опухоли [5]. Стандартизированные протоколы хирургических вмешательств и химиотерапевтических схем не определены из-за отсутствия единого мнения относительно их эффективности и отсутствия большого опыта лечения таких пациентов [3, 5].

Представленный случай не является исключением. Мы стали свидетелями заболевания у молодого мужчины, к сожалению, в финальной стадии развития, протекающего под маской констриктивного перикардита с быстро прогрессирующей сердечной правожелудочковой недостаточностью, с последующим летальным исходом уже через 3 мес. от появления первых клинических симптомов. Можно предположить, что длительное бессимптомное течение явилось причиной позднего обращения за медицинской помощью. Несмотря на то, что ЭхоКГ является стандартом в первичной диагностике новообразований сердца, к сожалению, ее результаты не всегда могут быть интерпретированы правильно, особенно, при наличии перикардального выпота, как в данном примере. Учитывая анамнез, клиническую картину, результаты обследования, тяжесть состояния и распространенность поражения с вовлечением других органов и систем, следует отметить, что прогноз для нашего пациента был неблагоприятным. Методом выбора могла стать химиотерапия с последующим обсуждением возможности хирургического лечения, но на более ранней стадии заболевания

и после получения результатов морфологического и гистохимического исследований.

Заключение

Редкая, сложная и гетерогенная природа новообразований сердца диктует необходимость проведения ранней дифференциальной диагностики, междисциплинарного подхода с привлечением широкого круга квалифицированных специалистов, а также инструментальной и лучевой диагностики. Говорить о диагностических ошибках в данном клиническом примере не представляется возможным, т.к. каждый метод имеет свою чувствительность и специфичность. Конечно, расширение наших знаний в этой области будет способствовать более раннему выявлению

заболевания и сможет улучшить прогноз у таких пациентов.

Благодарности. Авторы выражают благодарность за помощь в подготовке визуализирующих материалов по представленному клиническому случаю Воробьеву Сергею Леонидовичу — к.м.н., врачу высшей категории, директору Национального центра клинической морфологической диагностики, Вице-президенту Российского общества онкопатологов, члену Правления Санкт-Петербургского отделения Российского общества патологоанатомов.

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

Литература/References

1. Poterucha TJ, Kochav J, O'Connor DS, Rosner GF. Cardiac Tumors: Clinical Presentation, Diagnosis, and Management. *Curr Treat Options Oncol*. 2019;20(8):66. doi:10.1007/s11864-019-0662-1.
2. Rahouma M, Baudo M, Dabsha A, et al. Outcomes of Octogenarians with Primary Malignant Cardiac Tumors: National Cancer Database Analysis. *J Clin Med*. 2022;11(16):4899. doi:10.3390/jcm11164899.
3. Yu L, Gu T, Shi E, et al. Primary malignant cardiac tumors. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014;140(6):1047-55. doi:10.1007/s00432-014-1651-1.
4. Bussani R, Castrichini M, Restivo L, et al. Cardiac Tumors: Diagnosis, Prognosis, and Treatment. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(12):169. doi:10.1007/s11886-020-01420-z.
5. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *J Thorac Oncol*. 2015;10(9):1240-2. doi:10.1097/JTO.0000000000000663.
6. Kadyrova M, Stepanova YuA, Grinberg MG, et al. Heart tumors: classification, clinic, characteristics, radiology signs. *Medical Visualization*. 2019;(4):24-41. (In Russ.)
7. Sarachan DA, Skrebtsov AV, Zakharyan EA, Sobinov DS. Primary cardiac angiosarcoma: modern methods of diagnosis and treatment. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):3824. (In Russ.) Сарачан Д. А., Скребцов А. В., Захарьян Е. А., Собинов Д. С. Первичные ангиосаркомы сердца: современные методы диагностики и лечения. *Российский кардиологический журнал*. 2020;(4):3824. doi:10.15829/1560-4071-2020-3824.
8. Arakelyants AA, Buravikhina TA, Morozova TE, Barabanova EA. Malignant cardiac tumors: clinical case of sarcoma. *Medical News of North Caucasus*. 2021;16(1):73-6. (In Russ.) Аракелянц А. А., Буравикина Т. А., Морозова Т. Е., Барабанова Е. А. Злокачественные опухоли сердца: клинический случай саркомы. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021;16(1):73-6. doi:10.14300/mnnc.2021.16020.

Ремоделирование левых отделов сердца как фактор риска развития фибрилляции предсердий у пациентов после коррекции приобретенных пороков сердца

Аверина И. И., Мироненко М. Ю., Глушко Л. А., Донаканян С. А., Бокерия Л. А.

Цель. Выявить факторы риска фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с аортальными и митральными пороками после хирургической коррекции.

Материал и методы. Обследовано 112 пациентов с аортальными и митральными пороками (за исключением пациентов с митральным стенозом): 90 мужчин и 22 женщины в возрасте от 18 до 72 лет (медиана возраста — 51 (35;57) год). Пациенты обследованы исходно до и после операции (в сроки 8-14 дней и через 12-36 мес.). Пиковый предсердный продольный стрейн (peak atrial longitudinal strain) (PALS) левого предсердия (ЛП) определялся в резервуарную стадию цикла ЛП. В качестве конечных точек выбраны наличие ФП и трепетания предсердий (ТП) в раннем и отдаленном периоде после операции, повторная госпитализация по поводу нарушений ритма сердца (НРС). Пациенты разделены на группы. Группа 1 — больные с благоприятным прогнозом, группа 2 — больные с ФП и ТП после операции. Средние значения показателей сопоставлялись по критерию Стьюдента (t) для независимых выборок, суммы рангов — по критерию Манна-Уитни (MU), использовался ROC анализ.

Результаты. Исходный индексированный объем ЛП (ИОЛП) $>44,4$ мл/м² увеличивал риск развития ФП после операции (AUC = $0,6 \pm 0,07$, $p < 0,05$, относительный риск (RR) = 2,34 (доверительный интервал (ДИ): 0,8-6,88). Объемы ЛП были в пределах нормы в группе без НРС. Снижение исходного порогового уровня PALS ЛП $<27,5\%$ повышало риск развития ФП как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде (AUC = $0,659 \pm 0,08$, $p < 0,01$, RR = 1,19 (ДИ: 3,38-31,4). В группе ФП PALS снизился после операции и не увеличился в отдаленном периоде ($28 \pm 7,5\%$ исходно, $19 \pm 6,2\%$ после операции, $21 \pm 8,3\%$ в отдаленный период ($p = 0,04$ и $p = 0,23$, соответственно)). Фракция выброса левого желудочка влияла на развитие ФП только в раннем периоде после операции (AUC = $0,71 \pm 0,049$, $p < 0,008$, RR = 2,21 (ДИ: 1,27-3,87)).

Заключение. На развитие ФП влияли ИОЛП, PALS ЛП, в раннем периоде после операции — фракция выброса.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, пиковая предсердная продольная деформация, ремоделирование левого предсердия.

Отношения и деятельность: нет.

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

Аверина И. И. — д.м.н., с.н.с. отделения хирургического лечения интерактивной патологии, профессор кафедры кардиологии и функциональной диагностики Института ПКВКиПО, ORCID: 0000-0003-1142-8048, Мироненко М. Ю. — к.м.н., зав. отделением ультразвуковой диагностики института кардиохирургии им. В. И. Бураковского, ORCID: 0000-0002-9209-9102, Глушко Л. А.* — к.м.н., зав. группой легочных проб и мониторинга газообмена, врач функциональной диагностики, врач-кардиолог I категории, доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики Института ПКВКиПО, ORCID: 0000-0002-6532-7261, Донаканян С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отделения хирургического лечения интерактивной патологии, ORCID: 0000-0003-0942-2931, Бокерия Л. А. — академик РАН, профессор, д.м.н., президент, ORCID: 0000-0002-6180-2619.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

laglushko@bakulev.ru

ДД — диастолическая дисфункция, ДИ — доверительный интервал, ИОЛП — индексированный объем левого предсердия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МК — митральный клапан, НРС — нарушения ритма сердца, РЧА — радиочастотная абляция, СН — сердечная недостаточность, ТП — трепетание предсердий, ФВ — фракция выброса, ФК — фиброзное кольцо, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография, AUC — area under the curve, площадь под кривой, ANP — предсердный натрийуретический пептид, GLSt — средний глобальный продольный стрейн, PALS — пиковый предсердный продольный стрейн (peak atrial longitudinal strain), RR — относительный риск, ST — speckle tracking, ультразвуковой метод слежения частиц.

Рукопись получена 27.12.2022

Рецензия получена 23.04.2023

Принята к публикации 30.04.2023



Для цитирования: Аверина И. И., Мироненко М. Ю., Глушко Л. А., Донаканян С. А., Бокерия Л. А. Ремоделирование левых отделов сердца как фактор риска развития фибрилляции предсердий у пациентов после коррекции приобретенных пороков сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(7):5323. doi:10.15829/1560-4071-2023-5323. EDN ITRAFY

Left heart remodeling as a risk factor for atrial fibrillation in patients after surgery of acquired heart defects

Averina I. I., Mironenko M. Yu., Glushko L. A., Donakanyan S. A., Bokeria L. A.

Aim. To identify risk factors for atrial fibrillation (AF) in patients with aortic and mitral defects after surgical treatment.

Material and methods. A total of 112 patients with aortic and mitral defects (excluding patients with mitral stenosis) were examined: 90 men and 22 women aged 18 to 72 years (median age, 51(35;57) years). Patients were examined initially before and after surgery (in terms of 8-14 days and after 12-36 months). The peak left atrial (LA) longitudinal strain (PALS) was determined at LA reservoir phase. The following endpoints were chosen: the presence of AF and atrial flutter (AFL) in the short- and long-term period after surgery, repeated hospitalization for arrhythmias. Patients were divided into 2 groups: group 1 — patients with a favorable prognosis, group 2 — patients with AF and AFL after surgery. The mean values were compared by the independent Student's t test, while the rank sum — by the Mann-Whitney test. ROC analysis was used.

Results. Baseline LA volume index (LAVI) $>44,4$ ml/m² increased the risk of AF after surgery (AUC = $0,6 \pm 0,07$, $p < 0,05$, relative risk (RR) — 2,34 (confidence interval (CI), 0,8-6,88). LA volumes were within the normal range in the group without arrhythmias. A decrease in the initial threshold level of LA PALS $<27,5\%$ increased the risk of AF as in the short- and long-term postoperative period (AUC = $0,659 \pm 0,08$, $p < 0,01$, RR — 1,19 (CI, 3,38-31,4). In the AF group, PALS decreased after surgery and did not increase in the long-term period ($28 \pm 7,5\%$ at baseline, $19 \pm 6,2\%$ after surgery, $21 \pm 8,3\%$ in the long-term period, ($p = 0,04$ and $p = 0,23$, respectively). Left ventricular ejection fraction affected the AF development only in the early period after surgery (AUC = $0,71 \pm 0,049$, $p < 0,008$, RR — 2,21 (CI, 1,27-3,87)).

Conclusion. The development of AF was influenced by LAVI, LA PALS, while in the early postoperative surgery period — ejection fraction.

Keywords: atrial fibrillation, peak atrial longitudinal strain, left atrial remodeling.

*Corresponding author:
laglushko@bakulev.ru

Relationships and Activities: none.

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

Averina I. I. ORCID: 0000-0003-1142-8048, Mironenko M. Yu. ORCID: 0000-0002-9209-9102, Glushko L. A.* ORCID: 0000-0002-6532-7261, Donakanyan S. A. ORCID: 0000-0003-0942-2931, Bokeria L. A. ORCID: 0000-0002-6180-2619.

Received: 27.12.2022 **Revision Received:** 23.04.2023 **Accepted:** 30.04.2023

For citation: Averina I. I., Mironenko M. Yu., Glushko L. A., Donakanyan S. A., Bokeria L. A. Left heart remodeling as a risk factor for atrial fibrillation in patients after surgery of acquired heart defects. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(7):5323. doi:10.15829/1560-4071-2023-5323. EDN ITRAFY

Ключевые моменты

- Исходный индексированный (максимальный) объём левого предсердия (ЛП) $>44,4$ мл/м² увеличивал риск развития фибрилляции предсердий (ФП) после операции.
- Снижение исходного порогового уровня пикового предсердного продольного стрейна ЛП $<27,5\%$ повышало риск развития ФП как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде.
- Сниженная сократительная функция левого желудочка (ЛЖ) по данным глобального стрейна ЛЖ и фракции выброса (ФВ) не влияли значимо на прогноз ФП в нашем исследовании. ФВ ЛЖ влияла на развитие ФП только в раннем периоде после операции.
- Выявлена корреляция пикового предсердного продольного стрейна ЛП с диастолической дисфункцией ЛЖ.

Key messages

- Baseline LA volume index >444 ml/m² increased the risk of postoperative AF.
- A decrease in the initial threshold level of the peak left atrial longitudinal strain $<27,5\%$ increased the risk of AF both in the early and in the late postoperative period.
- Decreased left ventricular (LV) contractility as measured by LV global strain and ejection fraction (EF) did not significantly affect AF prognosis in our study. LVEF affected the development of AF only in the early postoperative period.
- Correlation of peak LA longitudinal atrial strain with LV diastolic dysfunction was revealed.

Структурно-геометрическое ремоделирование левого предсердия (ЛП) с реактивным фиброзом и прогрессирующим увеличением объема в ответ на различные этиологические факторы, приводящие к повышению объема или давления в ЛП, диастолической (ДД) и систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), нарушению функции митрального клапана (МК), приводит к формированию синдрома жесткого ЛП, компонентом которого становится длительно существующая фибрилляция предсердий (ФП). Причем от степени ремоделирования ЛП зависят переход ФП в постоянную форму и неэффективность методов поддержания синусового ритма. Тахиформа ФП может вызывать или увеличивать степень сердечной недостаточности (СН), непосредственно влияя на ремоделирование ЛЖ и ЛП.

Миопатия ЛП приводит к нарушению резервуарной, кондуитной и сократительной функции ЛП, потенцируя застой в малом круге, развитие легочной гипертензии, дисфункцию правого желудочка, появление одышки, снижение переносимости нагрузок. В настоящее время для оценки геометрии ЛП ис-

пользуются размеры, объем ЛП: минимальный объем ЛП определяется в начале систолы желудочков (0% интервала R-R сердечного цикла), максимальный объем ЛП определяется в начале протодиастолы желудочков, перед открытием МК (40% интервала R-R сердечного цикла), объем ЛП в начале систолы предсердий определяется в середину диастолы желудочков (75% интервала R-R). Для оценки функции ЛП используется продольная деформация или пиковый предсердный продольный стрейн (peak atrial longitudinal strain) (PALS) ЛП, измеряемый в резервуарную фазу. Деформация ЛП служит биомаркером наличия исходов сердечно-сосудистых заболеваний, особенно, для пациентов с различными сценариями развития ДД и ФП [1].

По мере снижения деформации ЛП и увеличения объема растет вероятность аритмий [2, 3]. PALS ЛП является важным диагностическим критерием СН с сохранной фракцией выброса (ФВ), начальным проявлением ДД, отражающим нарастание давления в ЛП из-за повышенной жесткости, уменьшение объема наполнения ЛЖ [1, 4, 5]. Увеличение индекса объема ЛП коррелирует с фиброзом ЛП, что также влияет на прогноз СН и аритмогенез [6-8].

В настоящее время в НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева проводится исследование, позволяющее оценить структурно-функциональное ремоделирова-

Таблица 1

Сравнение исходных клинических и эхокардиографических характеристик у пациентов с благоприятным течением и развитием ФП после операции

Параметр	Благоприятное течение после операции, n=79 (70,5%)	Послеоперационная ФП, n=33 (29,5%)	p
Возраст, годы	43±10	50±16	0,06
Женщины, n (%)	9 (11)	13 (39)	0,32
Артериальная гипертензия, n (%)	45 (56)	7 (77)	0,06
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	6 (8)	2 (22)	0,319
ФП, n (%)	0 (0%)	33 (30%)	0,03*
ПБЛНПГ, n (%)	2 (2)	1 (3)	0,145
ФК ХСН			
II, n (%)	25 (31)	10 (30)	0,697
III, n (%)	42 (53)	20 (60)	0,511
IV, n (%)	12 (15)	3 (9)	0,290
Недостаточность митрального клапана, n (%)	6 (8)	10 (30)	0,06
Недостаточность аортального клапана, n (%)	12 (15)	11 (33)	0,16
Стеноз аортального клапана, n (%)	27 (34)	4 (12)	0,019*
Недостаточность и стеноз аортального клапана, n (%)	23 (29)	5 (15)	0,023*
Данные эхокардиографии			
Е/е' МЖП	14±6,0	19±7,0	0,05*
Индексированный объем ЛП, мл/м ²	34±16,0	50±29	0,01*
ММЛЖ, г/м ²	292±111	301±106	0,7
GLSt ЛЖ, %	-12,9±4,5	-12,7±4,1	0,9
ФВ ЛЖ, %	63±9,0	60±10,0	0,08
Легочная гипертензия, n (%)	13 (16)	5 (15)	0,23
PALS, %	37,5±11,7%	28±9,9%	0,004*
Интраоперационные данные			
Время ИК, мин	123,0±43	132,0±39	0,4
Время пережатия аорты, мин	77±22	75±25	0,7
Антеградная перфузия, n (%)	19 (24)	12 (36)	0,629
Ретроградная перфузия, n (%)	43 (54)	15 (45)	0,464
Смешанная перфузия, n (%)	2(3)	2 (6)	0,737
Клиника после операции			
Продленное пребывание в ОРИТ после операции, n (%)	2 (3)	5 (15)	0,018*
Одышка после операции, n (%)	1 (1)	3 (9)	0,011*
Повторная госпитализация, n (%)	4 (5)	17 (51)	<0,001*

Примечание: данные представлены в виде М±SD, где М — среднее значение, SD — стандартное отклонение, и в виде n (%), где n — число больных. * — p<0,05 — различия статистически достоверны.

Сокращения: ИК — искусственное кровообращение, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, ФВ — фракция выброса, ФК ХСН — функциональный класс хронической сердечной недостаточности, ФП — фибрилляция предсердий, МЖП — межжелудочковая перегородка, Е/е' МЖП — отношение скорости митрального потока к скорости движения митрального кольца в области межжелудочковой перегородки, GLSt ЛЖ — глобальная продольная деформация левого желудочка, PALS — пиковый предсердный продольный стрейн.

ние ЛП после радиочастотной абляции (РЧА), в т.ч. с применением катетера, чувствительного к силе контакта (smart touch) [9].

По данным исследований, проведенных в нашей стране, не выявлено эффекта обратного ремоделирования ЛП после процедуры РЧА и улучшения показателей деформации ЛП у больных с рецидивом ФП после РЧА [10]. Опираясь на значения параметров механической функции ЛП и отсутствие тром-

бообразования в ушке ЛП, при сохранении синусового ритма, возможна отмена антикоагулянтной терапии через 6 мес. после вмешательства [11]. В исследовании Табиной А. Е. проведен анализ структурно-функциональных и электрофизиологических особенностей ремоделирования предсердий при пароксизмальной ФП, с незначительно увеличенными размерами ЛП (4,11±0,45 см) и сопутствующими артериальной гипертензией или ишемической болезнью

Таблица 2

Сравнение ИОЛП в контрольной группе и группе с развитием ФП в разные сроки наблюдения

Индексированный объем ЛП, мл/м ²	Группа благоприятного течения (n=79)	Группа с ФП (n=33)	p
До операции	34±16 мл/м ²	50±29 мл/м ²	0,01
10 дней после операции	29±17 мл/м ²	40±18 мл/м ²	0,05
12 мес. после операции	31±13 мл/м ²	39±17 мл/м ²	0,05

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

сердца, где было отмечено снижение показателей деформации ЛП по сравнению с группами изолированной ФП и контроля [12].

Таким образом, клиническим проявлением механической и эндокринной дисфункции ЛП становится ФП. PALS ЛП предоставляет количественный объективный показатель функции миокарда, который можно использовать в качестве раннего индикатора или предиктора нарушений ритма, маркера позитивного ремоделирования, прогноза и контроля лечения. Поэтому целью нашего исследования стала оценка ремоделирования (геометрии) и функции ЛП как фактора риска развития ФП у пациентов после коррекции приобретенных пороков сердца.

Материал и методы

Перед обследованием у пациентов были получены добровольные информированные согласия на проведение исследований. Обследовано 112 пациентов с аортальными и митральными пороками (за исключением пациентов с митральным стенозом): 90 мужчин и 22 женщины в возрасте от 14 до 70 лет (медиана возраста — 51 (35;57)). Критерии включения в исследование: пациенты с аортальной недостаточностью 2–4 ст., аортальным стенозом, больные со стенозом и недостаточностью (>1 ст.) аортального клапана, больные с митральной недостаточностью 2–4 ст. Критериями исключения из исследования было наличие у пациентов сопутствующей хронической почечной недостаточности, ишемической болезни сердца, нарушений функции щитовидной железы, противопоказаний к проведению операции с искусственным кровообращением, наличие зафиксированного пароксизма ФП и трепетания предсердий (ТП) в анамнезе >30 сек. Пациентам проводилось протезирование аортального, протезирование или пластика МК, при необходимости пластика трикуспидального клапана.

Всем больным при поступлении проводилось общеклиническое обследование по стандартной методике, рентгенография, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография с тканевым доплером, метод слежения частиц Speckle tracking (ST). Проводилось холтеровское мониторирование ЭКГ, коронаро- и ангиография.

В послеоперационном периоде проводилось наблюдение за ритмом с помощью мониторирования

ЭКГ в течение первых 3 сут. после операции, ежедневной регистрации ЭКГ и холтеровского мониторирования ЭКГ на 5–6 сут. после операции и при симптомах аритмии. Нарушения ритма — ФП была зафиксирована на ЭКГ или по данным холтеровского мониторирования продолжительностью >30 сек. в раннем и отдаленном периоде после операции у 33 человек.

Общеклиническое обследование, ЭКГ, эхокардиография с тканевым доплером и ST выполнялись также через 8–14 дней и через 12–36 мес. после хирургической коррекции порока. Анализировался максимальный индексированный объем ЛП (ИОЛП). PALS ЛП определялся в резервуарную стадию цикла ЛП. В качестве исходов или конечных точек выбраны наличие ФП и ТП в раннем и отдаленном периоде после операции, повторная госпитализация по поводу нарушений ритма сердца (НРС). Пациенты разделены на группы (табл. 1). Группа 1 — больные с благоприятным прогнозом (n=79), группа 2 — больные с ФП и ТП после операции в ранний и отдаленный период (n=33, 29%). Исходно пациенты 2 группы были с синусовым ритмом, ФП после операции была зафиксирована у них впервые.

Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате "Vivid 7" фирмы General Electric (США) и на системе эхокардиографии iE33 фирмы Philips двумя специалистами. Метод 2D отслеживания частиц (2D Speckle tracking imaging) проводился с помощью программного обеспечения для количественного анализа QLAB фирмы Philips.

ДД определялась с помощью следующих параметров: септальная скорость фиброзного кольца (ФК) МК $e_s < 7$ см/с, латеральная или скорость боковой части ФК $e_b < 10$ см/с, среднее отношение ранней скорости митрального потока к скорости движения ФК МК, отношение $E/e' > 14$, ИОЛП > 34 мл/м², пиковая трикуспидальная скорость регургитации $> 2,8$ м/с и по отношению E/A соответственно типам ДД. Кроме того, по данным 2D ST определялся средний глобальный продольный стрейн (GLSt) ЛЖ, PALS ЛП и правого желудочка.

Для проведения статистического анализа данных использовались следующие статистические методы: критерий Колмогорова-Смирнова для проверки на нормальность распределений наблюдаемых

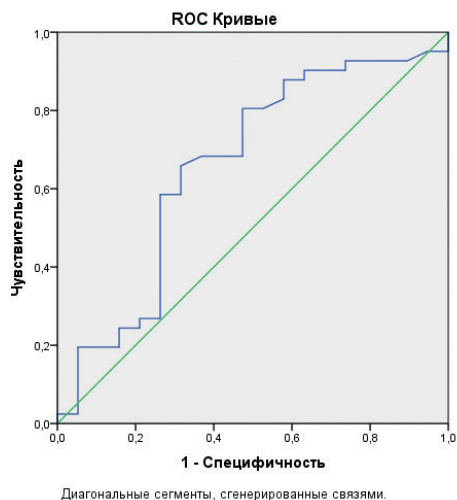


Рис. 1. Влияние PALS ЛП 27,5% на прогноз развития ФП после операции.

Примечание: ROC кривая PALS ЛП ($AUC = 0,659 \pm 0,08$, $p < 0,01$, $RR = 1,19$ (ДИ: 3,38-31,4)).

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ЛП — левое предсердие, PALS — пиковый предсердный продольный стрейн, RR — относительный риск.

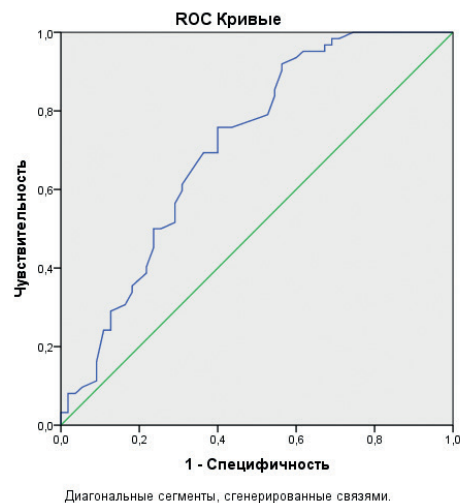


Рис. 2. ФВ ЛЖ значимо влияла на развитие ФП только в раннем периоде после операции.

Примечание: точка отсечения 57,0%, $AUC = 0,71 \pm 0,049$, $p < 0,008$, чувствительность к неблагоприятным исходам — 54%, специфичность — 76%, $RR = 2,21$ (ДИ: 1,27-3,87).

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, RR — относительный риск.

Таблица 3

Динамика ИОЛП в группе с благоприятным течением и группе с ФП в разные сроки

Индексированный объём ЛП, мл	Группа благоприятного течения (n=79)	p	Группа ФП (n=33)	p
До операции	34±16 мл/м ²		50±29 мл/м ²	
10 дней после операции	29±17 мл/м ²	0,1	40±18 мл/м ²	0,06
12 мес. после операции	31±13 мл/м ²	0,3	39±17 мл/м ²	0,12

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

признаков; для определения различий между группами — t-критерий Стьюдента, непараметрические статистические методы (критерий Манна-Уитни); проверка гипотезы о равенстве распределения дихотомических показателей в группах осуществлялась с помощью критерия Хи-квадрат, корреляционный анализ Пирсона или Спирмена, проводилось построение регрессионных моделей Кокса, использовался ROC анализ.

Результаты

При сравнении исходных данных пациенты в группах с благоприятным течением и развитием послеоперационной ФП значимо отличались по ИОЛП (34 ± 16 и 50 ± 29 , соответственно, $p = 0,01$), PALS ЛП ($37,5 \pm 11,7\%$ и $28,0 \pm 9,9\%$, $p = 0,01$), длительности пребывания в реанимации, частоте госпитализаций, клинике одышки (табл. 1). В остальном различий между группами не было.

ИОЛП $> 44,4$ мл/м² увеличивал риск развития ФП после операции ($AUC = 0,60 \pm 0,07$, $p < 0,05$, чувствительность к неблагоприятным исходам — 47%, специфичность — 80%, относительный риск (RR) — 2,34 (доверительный интервал (ДИ): 1,27-3,87).

В группе с ФП значения ИОЛП были выше, чем в группе контроля и уменьшались в динамике: исходно 50 ± 29 (группа с ФП) и 34 ± 16 мл/м² (контроль) ($p = 0,01$), в ранний период — 40 ± 18 (группа с ФП) и 29 ± 17 мл/м² в группе контроля ($p = 0,05$), в отдаленном периоде — 39 ± 18 (группа ФП) и в контроле 31 ± 13 мл/м² ($p = 0,12$). В динамике ИОЛП были в пределах нормы в контрольной группе и не менялись после операции. В группе с ФП была отмечена тенденция к снижению ИОЛП с 50 ± 29 мл/м² исходно до 40 ± 18 мл/м² в ранний период ($p = 0,06$) без динамики в отдаленном периоде (табл. 2, 3). Отсутствие значимого снижения ИОЛП способствовало появлению ФП после операции.

По данным ROC анализа PALS ЛП обладал хорошей прогностической значимостью для ФП в послеоперационном периоде ($AUC = 0,66 \pm 0,08$, $p < 0,01$, чувствительность к неблагоприятным исходам — 68%, специфичность — 66%, $RR = 1,19$ (ДИ: 3,38-31,4). Точкой разделения стало значение PALS ЛП 27,5%, прогностическая значимость параметра сохранялась в течение всего времени наблюдения после операции (рис. 1).

Таким образом, по данным ROC анализа снижение исходного порогового уровня PALS ЛП

Таблица 4

Сравнение PALS ЛП, % между группами с благоприятным течением и с ФП в разные сроки наблюдения

PALS ЛП %	Группа благоприятного течения (n=79)	Группа ФП (n=33)	p
До операции	38±8,7%	28±7,5%	0,08
10 дней после операции	29±11%	19±6,2%	0,01
12 мес. после операции	43±12%	21±8,3%	0,002

Сокращения: ЛП — левое предсердие, ФП — фибрилляция предсердий, PALS — пиковый предсердный продольный стрейн.

Таблица 5

Динамика ремоделирования ЛП внутри групп (изменение PALS ЛП в группе с благоприятным течением и ФП в разные сроки)

PALS ЛП, %	Группа благоприятного течения (n=79)	p	Группа ФП (n=33)	p
До операции	38±8,7%		28±7,5	
10 дней после операции	29±11%	0,02	19±6,2	0,04
12 мес. после операции	43±12	0,05	21±8,3	0,230

Сокращения: ЛП — левое предсердие, ФП — фибрилляция предсердий, PALS — пиковый предсердный продольный стрейн.

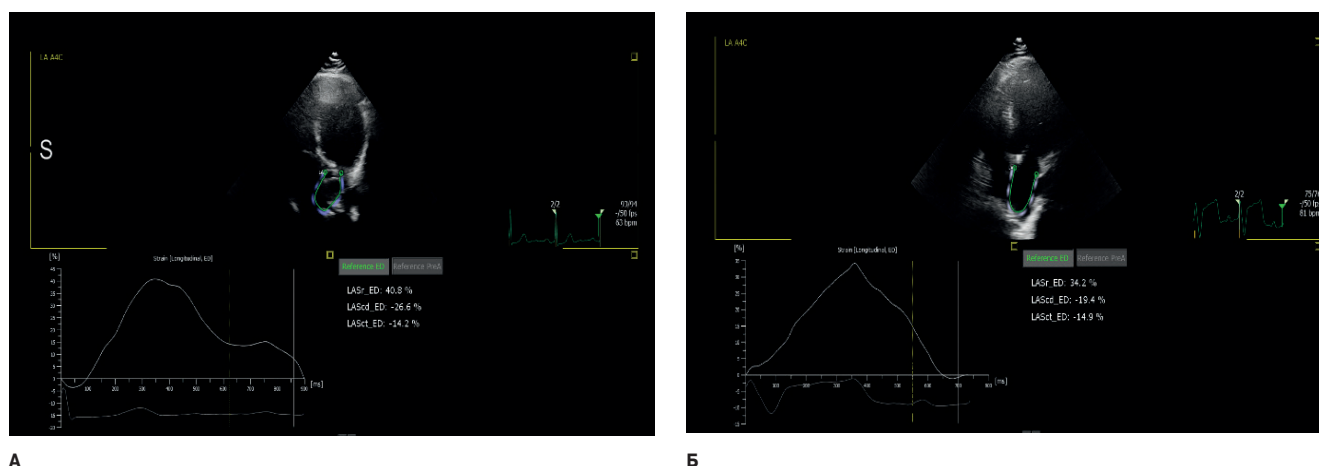


Рис. 3. PALS ЛП пациентки Ч., 53 года с аортальным стенозом.

Примечание: А — 40,8% исходно, Б — 34,2% в раннем периоде после протезирования АК. LASr_ED — продольный стрейн ЛП в резервуарную фазу, равен LAScd_ED + LASct_ED, LAScd_ED — стрейн в кондуктивную фазу, LASct_ED — стрейн в контрактильную фазу активности ЛП. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: АК — аортальный клапан, ЛП — левое предсердие.

<27,5% повышало риск развития ФП как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде. Исходно группа с ФП и группа без НРС имели тенденцию к различию по PALS ЛП ($28 \pm 7,5\%$ и $38 \pm 8,7\%$, соответственно, $p=0,08$). В послеоперационном периоде эта разница становилась значимой как в раннем, так и отдаленном периоде (в группе ФП — $21 \pm 8,3\%$ и без ФП — $43 \pm 12\%$, $p=0,002$) (табл. 4).

В группе ФП PALS снизился после операции и не увеличился в отдаленном периоде ($28 \pm 7,5\%$ исходно, $19 \pm 6,2\%$ после операции, $21 \pm 8,3\%$ в отдаленный период, $p=0,04$, $p=0,23$, соответственно).

Таким образом, в динамике у больных не происходило восстановление PALS ЛП, что, возможно, стало триггером развития ФП на фоне структурной перестройки ЛП (табл. 5).

В группе контроля PALS увеличился до нормы ($p=0,05$) (табл. 5). Исходно в группе с ФП выявлено повышение конечного диастолического давления в ЛЖ как проявление ДД: отношение Е/е составило $19 \pm 7,0$ (группа ФП) и $14,4 \pm 7,0$ (группа контроля) $p=0,05$ (табл. 1), в отдаленном периоде Е/е снизился до нормы. Сниженная сократительная функция ЛЖ по данным GLSt ЛЖ и ФВ не влияли значимо на прогноз ФП в нашем исследовании. ФВ ЛЖ влияла на развитие ФП (рис. 2) только в раннем периоде после операции (точка отсечения 57,0%, AUC = $0,71 \pm 0,049$, $p<0,008$, чувствительность к неблагоприятным исходам — 54%, специфичность — 76%, RR — 2,21 (ДИ: 1,27–3,87)). Таким образом, ФП чаще возникала у больных с нормальной ФВ (рис. 2). Выявлена корреляция PALS с ДД ($r=-0,4989$, $p=0,0001$), с возникновением ФП после операции ($r=-0,4123$, $p=0,002$).

Прогноз возникновения послеоперационной ФП был связан с исходно увеличенным объемом ЛП, снижением его продольной сократимости по данным деформации PALS ЛП, развитием ДД ЛЖ, с ФВ ЛЖ в раннем периоде после операции и снижением торсион (рис. 3).

Обсуждение

Нарушение функции ЛП является компенсаторной реакцией на дисфункцию ЛЖ, является зеркалом развития СН. На ранних стадиях развития СН компенсаторное увеличение активного вклада ЛП в наполнение ЛЖ (функция насоса) способствует поддержанию сердечно-сосудистой гемодинамики, сердечного выброса, нейрогуморального баланса. ЛП выполняет рефлекторный контроль кровообращения и осуществляет регуляцию секреции вазопрессина. Однако при прогрессивной дисфункции ЛЖ увеличивается преднагрузка и постнагрузка на ЛП, что приводит к повышению давления и дилатации ЛП, в итоге, механической недостаточности, дисфункции ЛП. Механическая недостаточность ЛП сопровождается эндокринной: происходит повреждение синтеза предсердного натрийуретического пептида (ANP), возникает резистентность к ANP и регуляторная недостаточность ЛП (доминирование механизмов возбуждения симпатической нервной системы, повышение секреции ренин-ангиотензиновой системы). Сосуществование механической, эндокринной и регуляторной недостаточности (глобальная недостаточность ЛП) на фоне воспалительных и фиброзных изменений предсердного миокарда повышает риск ФП, вызывает снижение толерантности к физической нагрузке, увеличивает частоту госпитализаций, заболеваемость и смертность. Накопление данных указывает на то, что терапевтические вмешательства, связанные с улучшением функции ЛП, могут снизить заболеваемость и смертность у пациентов с СН [9, 10, 13].

В нашем исследовании показано, что основным показателем геометрии ЛП — исходный ИОЛП $>44,4$ мл/м² увеличивал риск развития ФП после операции. В динамике ИОЛП были в пределах нормы в контрольной группе и не менялись после операции. В группе с ФП отмечена тенденция к снижению ИОЛП с 50 ± 29 мл/м² исходно до 40 ± 18 мл/м² в ранний период ($p=0,06$), без динамики в отдаленном периоде.

Патофизиология развития НРС включает окислительный стресс, перегрузку кальцием, работу микронуклеуса, воспаление и активацию миофибробластов. Фиброз вместе с нарушением электрических связей между мышечными пучками может привести к укорочению рефрактерности предсердий, механизму повторного входа ге-ентру, неоднородностям локальной проводимости как основы возникновения и поддержания аритмии [14].

Таким образом, ремоделирование ЛП включает геометрические (расширение), структурные (фиброз) и функциональные (механическая и электрическая дисфункция) изменения, которые происходят в ответ на стрессоры, такие как тахикардия и перегрузка объемом/давлением. Петли положительной обратной связи между многими факторами усугубляют картину заболевания и ДД [15]. Возникновение ФП, в свою очередь, приводит к снижению PALS ЛП [16].

По данным Европейской ассоциации специалистов по сердечно-сосудистой визуализации и Европейской ассоциации по нарушениям ритма сердца, PALS ЛП $<30\%$ указывает на нарушение резервуарной функции и свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. В документе указано на прогностическую роль деформации предсердий, скорости кровотока в ушке ЛП для оценки риска кардиоэмболического инсульта. Показано, что PALS ЛП $<15,4\%$ позволяет прогнозировать риск системной эмболии и превосходит общепринятую шкалу риска инсульта CHA₂DS₂-VASc [17].

В нашем исследовании по данным ROC анализа снижение исходного порогового уровня PALS ЛП $<27,5\%$ повышало риск развития ФП как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде. Исходно группа с ФП и группа без НРС имели тенденцию к различию по PALS ЛП ($28 \pm 7,5\%$ и $38 \pm 8,7\%$, соответственно, $p=0,08$). В послеоперационном периоде эта разница становилась значимой как в раннем, так и отдаленном периоде (в группе ФП — $21 \pm 8,3\%$ и без ФП — $43 \pm 12\%$, $p=0,002$). Таким образом, на определенном этапе механическое ремоделирование переходит в электрическое, что происходит по нашим данным при PALS ЛП $<27,5\%$ и ИОЛП $>44,4$ мл/м². В дальнейшем у этих пациентов в послеоперационном периоде возникают пароксизмы ФП, требующие лекарственной или электрической кардиоверсии, а в отдаленном периоде — госпитализации. Причем у этих пациентов не происходит обратного ремоделирования ЛП, значимого уменьшения объема и увеличения PALS ЛП в динамике после операции.

В одном из исследований было показано, что ИОЛП >34 мл/м², диаметр ЛП >39 мм и PALS $<31\%$ свидетельствуют о двух- и четырехкратном, соответственно, увеличении перехода пароксизмальной ФП в постоянную [18]. Интересно, что резервуарная и кондуктивная функции ЛП снижаются еще до появления ДД и сопровождаются одышкой во время физической нагрузки [19].

Прогрессирование ДД происходит одновременно с дилатацией ЛП. По нашим данным исходно в группе с ФП выявлена выраженная ДД: отношение скорости раннего митрального потока к скорости движения межжелудочковой перегородки E/e' составило $19 \pm 7,0$ (группа ФП) и $14,4 \pm 7,0$ (группа контроля),

$p=0,05$, в отдаленном периоде E/e' снизился до нормы. ФВ ЛЖ влияла на развитие ФП только в раннем периоде после операции. ФП чаще возникала у больных с нормальной ФВ. Выявлена корреляция PALS с ДД ($r=-0,4989$, $p=0,0001$), с возникновением ФП после операции ($r=-0,4123$, $p=0,002$).

Таким образом, наибольший интерес представляют данные о полученной взаимосвязи развития послеоперационной ФП с ДД, что было отражено корреляцией с ИОЛП и деформацией ЛП, отношением E/e' , нормальной ФВ ЛЖ, при этом торсион был также нарушен у больных с ФП.

Снижение пиковой продольной деформации PALS ЛП ($p=0,002$), увеличение ИОЛП, и отношения E/e' ЛЖ по данным доплерографии ($p=0,05$), развитие ДД ЛЖ с нормальной ФВ ЛЖ оказывали максимальное влияние на прогноз ФП в раннем периоде после операции по данным многофакторного анализа. PALS ЛП у больных с ФП после операции не восстанавливался, значительно не увеличивался в динамике, а объём ЛП был достоверно выше, чем у больных без ФП во всех точках наблюдения.

Таким образом, ЛП играет важную роль в поддержании сердечно-сосудистого гомеостаза при СН. При прогрессирующей дисфункции ЛЖ развиваются

дилатация ЛП и его механическая недостаточность, которые часто приводят к развитию легочной гипертензии и завершаются электрическим ремоделированием с развитием ФП на последних стадиях болезни.

Заключение

На всем протяжении наблюдения на развитие ФП влияли три показателя: ИОЛП, PALS ЛП и торсион ЛЖ. В раннем периоде после операции фактором риска становилась ФВ. Прогноз ФП в большей степени зависел от функции (деформации) ЛП, коррелировал с диастолической функцией ЛЖ. В динамике в группе с ФП не отмечено восстановления или улучшения PALS ЛП, индексированные объёмы не снижались значимо, что говорит о выраженном исходно и в дальнейшем необратимом ремоделировании ЛП при сохранной ФВ и наличии ДД. Исследование подчеркивает важность и взаимосвязь нарушения функции ЛП, механического и электрического ремоделирования ЛП, ДД ЛЖ в прогнозе ФП.

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

Литература/References

1. Freed BH, Daruwalla V, Cheng JY, et al. Prognostic Utility and Clinical Significance of Cardiac Mechanics in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Importance of Left Atrial Strain. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(3):10.1161/CIRCIMAGING.115.003754 e003754. doi:10.1161/CIRCIMAGING.115.003754.
2. Cameli M, Lisi M, Righini FM, et al. Novel echocardiographic techniques to assess left atrial size, anatomy and function. *Cardiovasc Ultrasound*. 2012;10:4. doi:10.1186/1476-7120-10-4.
3. Donal E, Galli E, Schnell F. Left Atrial Strain: A Must or a Plus for Routine Clinical Practice? *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(10):e007023. doi:10.1161/CIRCIMAGING.117.007023.
4. Cameli M, Mandoli GE, Loiacono F, et al. Left atrial strain: a new parameter for assessment of left ventricular filling pressure. *Heart Fail Rev*. 2016;21(1):65-76. doi:10.1007/s10741-015-9520-9.
5. Khan MS, Memon MM, Murad MH, et al. Left atrial function in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(3):472-85. doi:10.1002/ehfj1643.
6. Buggey J, Hoit BD. Left atrial strain: measurement and clinical application. *Curr Opin Cardiol*. 2018;33(5):479-85. doi:10.1097/HCO.0000000000000537.
7. Ersbøll M, Andersen MJ, Valeur N, et al. The prognostic value of left atrial peak reservoir strain in acute myocardial infarction is dependent on left ventricular longitudinal function and left atrial size. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(1):26-33. doi:10.1161/CIRCIMAGING.112.978296.
8. Luis SA, Pellikka PA. Is Speckle Tracking Imaging Ready for Prime Time in Current Echo Clinical Practice? *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(5-6):437-45. doi:10.1016/j.pcad.2018.11.001.
9. Mollaeva DD, Mashina TV, Mrikaev DV, et al. Modern ultrasound methods for assessing structural and functional changes of the left atrium in patients with atrial fibrillation. *Creative cardiology*. 2021;15(1):48-60. (In Russ.) Моллаева Д. Д., Машина Т. В., Мрикаев Д. В. и др. Современные ультразвуковые методы оценки структурно-функциональных изменений левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Креативная кардиология*. 2021;15(1):48-60. doi:10.24022/1997-3187-2021-15-1-48-60.
10. Mussin TI, Bagmanova ZA, Gareev DA, et al. Prediction of sinus rhythm control after radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation using speckle tracking technology and dynamics of structural and functional parameters of the left atrium. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(2S):4256. (In Russ.) Мусин Т. И., Багманова З. А., Гареев Д. А. и др. Прогнозирование контроля синусового ритма после радиочастотной абляции у боль-
- ных с фибрилляцией предсердий с помощью технологии спекл-трекинг и динамика структурно-функциональных показателей левого предсердия. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(2S):4256. doi:10.15829/1560-4071-2021-4256.
11. Khazhbieva SM, Tembotova ZhKh, Serguladze SYu, et al. Evaluation of parameters of geometric, functional and mechanical remodeling of the left atrium after surgical treatment of isolated atrial fibrillation. *Annals of Arrhythmology*. 2018;15(1):12-23. (In Russ.) Хажбиева С. М., Темботова Ж. Х., Сергуладзе С. Ю. и др. Оценка параметров геометрического, функционального и механического ремоделирования левого предсердия после хирургического лечения изолированной фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. 2018;15(1):12-23. doi:10.15275/annaritm.2018.1.2.
12. Zholbaeva AZ, Tabina AE, Golukhova EZ. Molecular mechanisms of atrial fibrillation: "Ideal" marker searching. *Creative cardiology*. 2015;9(2):40-53. (In Russ.) Жолбаева Ф. З., Табина А. Е., Голухова Е. З. Молекулярные механизмы фибрилляции предсердий: в поиске "идеального" маркера. *Креативная кардиология*. 2015;9(2):40-53. doi:10.15275/kreatkard.2015.02.04.
13. Telles F, Nanayakkara S, Evans S, et al. Impaired left atrial strain predicts abnormal exercise haemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(4):495-505. doi:10.1002/ehfj.1399.
14. Dzeshka MS, Lip GY, Snezhitskiy V, et al. Cardiac Fibrosis in Patients With Atrial Fibrillation: Mechanisms and Clinical Implications. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(8):943-59. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.1313.
15. Jalife J, Kaur K. Atrial remodeling, fibrosis, and atrial fibrillation. *Trends Cardiovasc Med*. 2015;25(6):475-84. doi:10.1016/j.tcm.2014.12.015.
16. Leung M, Abou R, van Rosendaal PJ, et al. Relation of Echocardiographic Markers of Left Atrial Fibrosis to Atrial Fibrillation Burden. *Am J Cardiol*. 2018;122(4):584-91. doi:10.1016/j.amjcard.2018.04.047.
17. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011.
18. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, et al. Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2017;136(1):6-19. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807.
19. Yoon YE, Oh IY, Kim SA, et al. Echocardiographic Predictors of Progression to Persistent or Permanent Atrial Fibrillation in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation (EAP Study). *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(6):709-17. doi:10.1016/j.echo.2015.01.017.

Комплексная оценка исходов острого инфаркта миокарда нижней стенки по данным эхокардиографии у пациентов после чрескожного коронарного вмешательства

Акрамова Э. Г., Савельев А. А., Хамитова Р. Я., Власова Е. В.

Цель. Выделить значимые эхокардиографические (ЭхоКГ) показатели при скрининговой оценке отдаленных исходов острого инфаркта миокарда (ОИМ) нижней стенки с первичным чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) с использованием логистической регрессионной модели.

Материал и методы. В исследование вошли результаты обследования 144 человек с нижним ОИМ с первичным ЧКВ при поступлении, выписке и через 6, 12, 24 мес. после выписки. В логистический регрессионный анализ по выявлению значимых для скрининговой оценки исходов нижнего ОИМ включили 184 переменных, в т.ч. 131 ЭхоКГ. Дисперсионный анализ проводили с использованием метода ANOVA Type II, качество моделей оценивалось с использованием теста отношения правдоподобия и критерия Акаике.

Результаты. У пациентов с нижним ОИМ и проведенным первичным ЧКВ в 59,7% случаев наблюдали неблагоприятные исходы в виде повторных инфаркта миокарда и ЧКВ, аортокоронарного шунтирования, развития хронической сердечной недостаточности 2 стадии и/или повторных госпитализаций. Для отдаленного прогноза нижнего ОИМ значимыми ЭхоКГ предикторами помимо общепризнанных (фракции выброса левого желудочка, митрального E/A, индекса объема левого предсердия и суммарного индекса движения стенки — WMSI) выступили измеренные в импульсно-волновом режиме тканевого доплера показатели, характеризующие состояние правого желудочка (трикуспидальные S' и e') и рассчитанные по спекл-трекинг технологии — циркулярная деформация медиального уровня, продольные деформации апикального и базального уровней левого желудочка, продольная деформация сегментов, входящих в территорию кровоснабжения огибающей артерии.

Заключение. ЭхоКГ-показатели с использованием тканевого доплера и спекл-трекинг технологии доказали значимость при скрининговой оценке исходов ОИМ нижней стенки с ЧКВ.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда нижней стенки, скрининговая прогнозная оценка, эхокардиографические показатели.

Отношения и деятельность: нет.

ФГАОУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия.

Акрамова Э. Г.* — д.м.н., доцент, врач отделений ультразвуковой и функциональной диагностики, медико-санитарная часть; профессор кафедры профилактической медицины Института фундаментальной медицины и биологии, ORCID: 0000-0002-1900-7726, Савельев А. А. — д.б.н., профессор, в.н.с. учебно-научной лаборатории "Центр агро- и экобиотехнологий" Института экологии и природопользования, ORCID: 0000-0002-6270-7744, Хамитова Р. Я. — д.м.н., профессор, профессор кафедры профилактической медицины Института фундаментальной медицины и биологии, ORCID: 0000-0002-7772-4264, Власова Е. В. — врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики, медико-санитарная часть; ассистент кафедры профилактической медицины Института фундаментальной медицины и биологии, ORCID: 0000-0002-4254-6971.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
akendge@rambler.ru

ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиографический(-фия), ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ПЖ — правый желудочек, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭхоКГ — эхокардиографический, CS — циркулярная деформация, LS — продольная деформация, WMSI — Wall Motion Score Index, суммарный индекс движения стенки.

Рукопись получена 18.04.2023

Рецензия получена 09.06.2023

Принята к публикации 03.07.2023



Для цитирования: Акрамова Э. Г., Савельев А. А., Хамитова Р. Я., Власова Е. В. Комплексная оценка исходов острого инфаркта миокарда нижней стенки по данным эхокардиографии у пациентов после чрескожного коронарного вмешательства. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(7):5438. doi:10.15829/1560-4071-2023-5438. EDN FVKUWO

Comprehensive assessment of the outcomes of inferior wall myocardial infarction according to echocardiography in patients after percutaneous coronary intervention

Akramova E. G., Savelyev A. A., Khamitova R. Ya., Vlasova E. V.

Aim. To identify significant echocardiographic parameters in the screening assessment of long-term outcomes of inferior wall myocardial infarction (MI) with primary percutaneous coronary intervention (PCI) using a logistic regression model.

Material and methods. The study included the examination results of 144 people with inferior wall MI with primary PCI at admission, discharge and 6, 12, 24 months after discharge. Logistic regression analysis to identify screening outcomes of inferior wall MI included 184 variables, including 131 echocardiographic signs. Analysis of variance was performed using the ANOVA Type II method. The model quality was assessed using the likelihood ratio test and the Akaike criterion.

Results. In patients with inferior wall MI and primary PCI, adverse outcomes were observed in 59,7% of cases in the form of repeated myocardial infarction and PCI, coronary artery bypass grafting, the development of stage 2 chronic heart failure, and/or rehospitalizations. For the long-term prognosis of inferior wall MI, in addition to left ventricular ejection fraction, mitral E/A, left atrial volume index

and wall motion score index (WMSI), the following echocardiographic predictors were assessed: tricuspid S' and e', circumferential strain of the medial level, longitudinal strain of the apical and basal left ventricular levels, longitudinal strain of the segments included in the blood supply area of the circumflex artery.

Conclusion. Echocardiographic parameters using Doppler and speckle-tracking technology have proven to be significant in screening outcomes of acute inferior wall MI with PCI.

Keywords: acute inferior wall myocardial infarction, screening prediction, echocardiographic parameters.

Relationships and Activities: none.

Kazan Federal University, Kazan, Russia.

Akramova E. G. * ORCID: 0000-0002-1900-7726, Savelyev A. A. 0000-0002-6270-7744, Khamitova R. Ya. ORCID: 0000-0002-7772-4264, Vlasova E. V. ORCID: 0000-0002-4254-6971.

*Corresponding author: akendge@rambler.ru

For citation: Akramova E. G., Savelyev A. A., Khamitova R. Ya., Vlasova E. V. Comprehensive assessment of the outcomes of inferior wall myocardial infarction according to echocardiography in patients after percutaneous coronary intervention. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(7):5438. doi:10.15829/1560-4071-2023-5438. EDN FVKUWO

Received: 18.04.2023 **Revision Received:** 09.06.2023 **Accepted:** 03.07.2023

Ключевые моменты

- Обязательным элементом скрининговой оценки отдаленных исходов нижнего острого инфаркта миокарда (ОИМ) должны быть показатели эхокардиографии с использованием технологий тканевого доплера и спекл-трекинг.
- Прогностически значимыми для отдаленных исходов нижнего ОИМ выступили 10 эхокардиографических переменных.

Key messages

- An obligatory element of the screening assessment of long-term outcomes of inferior wall myocardial infarction (MI) should be echocardiography using tissue Doppler and speckle tracking technologies.
- 10 echocardiographic variables d significant predictive value for long-term outcomes of inferior MI.

По данным Всемирной организации здравоохранения (2017), ежегодно в мире регистрируют >15 млн новых случаев инфаркта миокарда (ИМ). На протяжении многих лет острый ИМ (ОИМ) остается ведущей причиной смертности взрослого населения.

До 30-50% всех инфарктов поражают нижнюю стенку левого желудочка (ЛЖ) [1]. В госпитальный и краткосрочный период нижний ИМ имеет лучший прогноз, чем передний. Однако осложнение в острый период высокой атриовентрикулярной блокадой и/или инфарктом правого желудочка (ПЖ) повышает внутригоспитальную летальность с 2-9% до 12-17% [2]. Совершенствование тактики лечения под контролем новых технологий улучшает течение ОИМ. Так, использование в клинической практике реперфузии снижает смертность при ОИМ и в сочетании с инфарктом ПЖ; установка временного электрокардиостимулятора улучшает прогноз при возникновении атриовентрикулярной блокады 2-3 степени [3, 4]. Тромболизис и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) увеличивают выживаемость пациентов с ОИМ в острый период, но не уменьшают частоту повторных госпитализаций [5].

Подавляющее большинство исследований по прогнозным оценкам ОИМ основано на клинических, лабораторных и коронароангиографических (КАГ) показателях. Калькуляторы, программы и модели расчета риска возникновения осложнений при ОИМ, как правило, не включают широкий спектр параметров эхокардиографии (за исключением фракции выброса (ФВ) ЛЖ), хотя данный визуализирующий метод рекомендован как российским стандартом оказания медицинской помощи при ОИМ с подъемом сегмента ST, так и комплексным алгоритмом ранней стратификации сердечно-сосудистого риска [6].

Одной из причин, возможно, является многообразие используемых приборов, технологий, показателей эхокардиографического (ЭхоКГ) обследования и уровня квалификации специалистов, что существенно расширяет качественный и количественный диапазон получаемых результатов и затрудняет их интерпретацию в конкретной ситуации. Большое количество данных и недостаточно изученные их взаимосвязи, определяющие метод лечения пациента, свидетельствуют о важности применения многомерных статистических методов их анализа как для разработки прогностических программ, так и систем поддержки принятия врачебных решений.

Цель: выделить наиболее значимые ЭхоКГ-показатели при комплексной оценке отдаленных исходов ОИМ нижней стенки с первичным ЧКВ с использованием логистической регрессионной модели.

Материал и методы

В когортное проспективное исследование вошли результаты обследования 144 человек (116 мужчин в возрасте до 65 лет и 28 женщин до 60 лет) с нижним ОИМ, госпитализированных в Медсанчасть Казанского федерального университета в 2019-2021гг, при поступлении, выписке и через 6, 12, 24 мес. после выписки.

В математический анализ включили 184 параметра: 131 ЭхоКГ, 15 клинико-анамнестических, 9 биохимических, 1 электрокардиографический, 2 КАГ, 7 ЧКВ, 17 холтеровского мониторингирования и 2 дуплексного сканирования сонных артерий.

Эхокардиографию проводили на ультразвуковом сканере Epiq-7 (Philips, США) в двухмерном, М-, импульсно-волновом и постоянно-волновом режимах, цветовом и тканевом доплере. Глобальную, сегментарную продольную (LS) и циркулярную деформацию (CS) ЛЖ и ПЖ сердца рассчитывали по спекл-трекинг технологии.

Таблица 1

**Коэффициенты логистической регрессионной модели развития неблагоприятных
постгоспитальных событий у пациентов с нижним ОИМ и их значимости**

Показатель	Коэффициент	SE	p
Трикуспидальный S'.norm	58,43	21,58	0,007
Индекс левого предсердия.norm	18,29	6,53	0,005
ФВ ЛЖ.norm	6,62	1,88	0,0004
LS территории ОА.norm	1,92	0,57	0,0007
CS на медиальном уровне.norm	0,22	0,07	0,001
Постгоспитальный период	0,12	0,02	<0,0001
ЧСС	0,05	0,02	0,006
Объем использованного контраста	-0,006	0,002	0,003
WMSI.norm	-0,12	0,04	0,002
LS на базальном уровне.norm	-0,97	0,34	0,005
XCH	-1,82	0,34	<0,0001
LS на апикальном уровне.norm	-2,24	0,56	<0,0001
Митральный E/A	-3,17	1,11	0,004
Трикуспидальный e'.norm	-35,80	10,57	0,0007

Сокращения: митральный E/A — соотношение раннего и позднего диастолических пиков трансмитрального потока, ОА — огибающая артерия, трикуспидальный e' — ранняя диастолическая скорость движения латеральной части трикуспидального кольца в импульсно-волновом режиме тканевого доплера, трикуспидальный S' — систолическая скорость движения латеральной части трикуспидального кольца в импульсно-волновом режиме тканевого доплера, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, XCH — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, CS — циркулярная деформация, LS — продольная деформация, SE — стандартная ошибка, WMSI — Wall Motion Score Index, суммарный индекс движения стенки.

Нормальность распределения вариационных рядов проверяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова: при нормальном распределении указывали среднее значение со стандартным отклонением, в случае отклонения от нормального — медиану и интерквартильный размах 25-75% Me [Q1; Q3]. На всех этапах статистического анализа приводили значение статистической вероятности (p), за критический уровень которого принимали величину 0,05. По коэффициенту детерминации линии тренда (R^2) оценивали динамику показателей: чем больше его значение, тем выше соответствие фактического ряда и тренда; при значении $R^2 < 0,6$ точность прогноза снижается. Статистическую значимость различий временных рядов определяли по критерию Манна-Уитни (U-критерия).

Прогнозная модель, вычисляющая вероятность (p) возникновения сердечно-сосудистых событий в определенный период времени с указанием границ 95% доверительного интервала у пациентов с нижним ОИМ, которым было выполнено первичное ЧКВ, строилась в системе статистического анализа с использованием языка программирования R (R Core Team (2018))¹. Модель строилась последовательным добавлением значимых переменных, для оценки значимости использовались статистические критерии отношения правдоподобия и тест Акаике.

Использовали программу Statistica 6 и надстройку для Microsoft Excel AtteStat: версия 12.0.5 (И. П. Гайдышев, Россия).

Работа одобрена локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО "Казанский (Приволжский) Федеральный Университет" 04.10.2022 (протокол № 38). Все участники исследования подписывали информированное добровольное согласие.

Результаты

При проведении ЧКВ у 46/31,9% пациентов с нижним ОИМ из 144 человек, включенных в анализ, возникали осложнения: реперфузионный синдром, массивный протяженный тромбоз коронарной артерии, появление пароксизмальных нарушений ритма и эпизодов нарушения проводимости, в т.ч. желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков, потребовавшие электроимпульсной терапии. Реперфузионный синдром наблюдали у 8/5,6%; установка временного электрокардиостимулятора потребовалась у 10/6,9%. Один пациент был исключен из анализа из-за смерти после оперативного вмешательства — пластики осложнённой аневризмы с вторичным дефектом межжелудочковой перегородки.

По результатам, полученным через 2 года после выписки из стационара, пациентов разделили на две группы: с благоприятным (отсутствовали жалобы, повторные госпитализации и оперативные кардиоваскулярные вмешательства) у 58/40,3% и неблагоприятным исходом у 86/59,7% пациентов, проявляющимся различными событиями (рис. 1).

В 41% случаев неблагоприятные события возникали в течение 6 мес. после выписки. Раньше других развивался повторный инфаркт — медиана постго-

¹ R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <https://www.R-project.org/>.

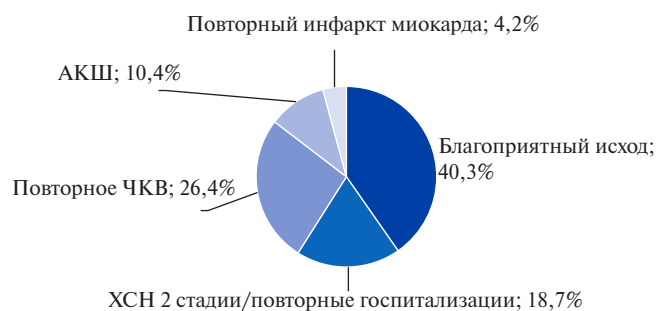


Рис. 1. Структура исходов нижнего ОИМ за 2 года после первичного ЧКВ.

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

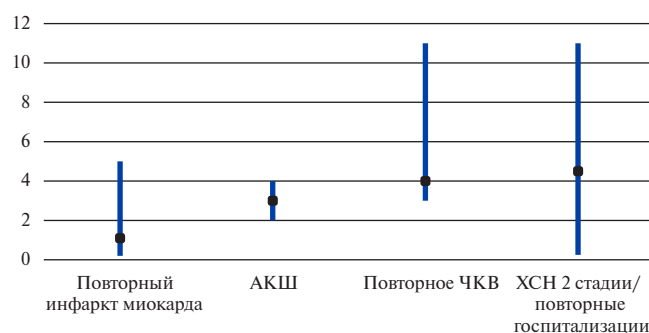


Рис. 2. Медианы [Q1; Q3] периода появления осложнений при нижнем ОИМ и проведения первичного ЧКВ. По вертикали — время в неделях.

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

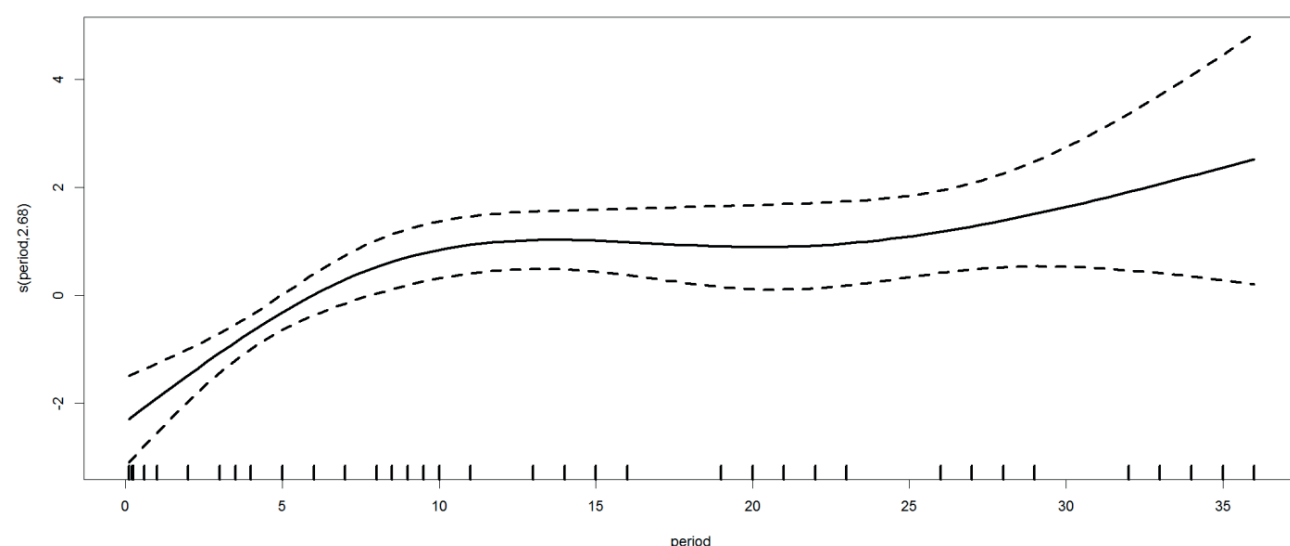


Рис. 3. Нелинейная зависимость исхода нижнего ОИМ от "постгоспитального периода".

спитального периода после выписки из стационара до его развития равнялась 1,1 нед. Аналогичный показатель в отношении аортокоронарного шунтирования соответствовал 3 нед., повторного ЧКВ — 4 нед., развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) 2 стадии и/или повторных госпитализаций 4,5 нед. (рис. 2).

Среди 131 ЭхоКГ-показателя в группе с благоприятным исходом только два статистически значимо были лучше, чем при неблагоприятных исходах — ФВ ЛЖ и WMSI (Wall Motion Score Index — суммарный индекс движения стенки). Если в группе с благоприятным течением нижнего ОИМ после ЧКВ медиана ФВ ЛЖ равнялась 55% [52; 58], то в группе с осложнениями — 52% [48; 56] при $p=0,003$; медианы WMSI — 1,12 [1,06; 1,19] и 1,19 [1,13; 1,31], соответственно, при $p=0,005$.

Из 15 клиничко-анамнестических показателей статистически значимые различия между группами по

течению постгоспитального периода определились только по структуре ХСН: при благоприятном исходе у всех 58 человек развивалась ХСН 1 стадии, тогда как среди лиц с неблагоприятным исходом ХСН 1 стадии лишь у 64% ($p=0,0002$). У остальных 36% (31 пациент) диагностировали ХСН 2 стадии.

Скрининговый прогноз отдаленных клинических исходов предполагает использование ограниченного числа предикторов, поэтому на начальном этапе их ранжировали по значимости методом ANOVA, Type II с использованием отношения правдоподобия. Этот тест, как и информационный критерий Акаике, позволяет оценить значимость улучшения модели при добавлении переменной. Оптимальная модель строилась последовательно, в первую очередь добавлялись наиболее значимые переменные.

Нелинейный характер зависимостей осложняет прогнозирование исходов. Так, следует учитывать влияние выхода предиктора за границы нормы на

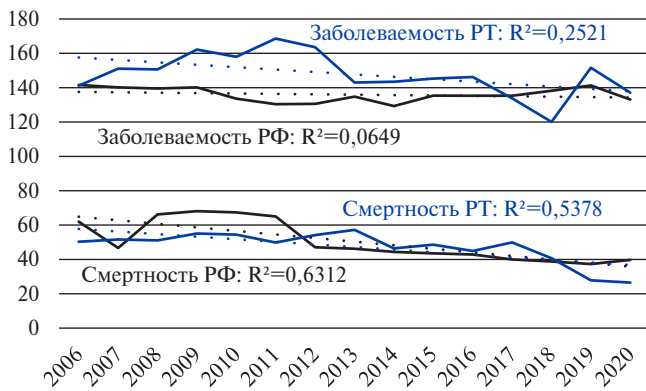


Рис. 4. Показатели заболеваемости и смертности от ОИМ на 100 тыс. населения Российской Федерации (РФ) и Республики Татарстан (РТ).

вероятность неблагоприятного исхода, и практически отсутствие такого влияния, если предиктор находится в допустимых границах. ЭхоКГ-показатели имели потенциально нелинейные зависимости от исхода ОИМ, поэтому предварительно ультразвуковые показатели преобразовали в нормированные безразмерные переменные, которые отмечены как "norm" (табл. 1). Для нормированных переменных коэффициент со знаком "+" означает, что вероятность благоприятного исхода повышается по мере увеличения выхода их значений за границы нормальности; знак "-" свидетельствует о росте вероятности неблагоприятных исходов. Нормированные переменные имеют ненулевые значения только при выходе предиктора за допустимые границы.

Достаточным уровнем значимости для скрининговой оценки исходов нижнего ОИМ среди 184 ковариантов обладали 14 переменных (табл. 1): 1. постгоспитальный период; 2. частота сердечных сокращений; 3. ХСН; 4. объем контраста, использованного при проведении КАГ и ЧКВ; 5. ФВ ЛЖ; 6. WMSI; 7. соотношение объема левого предсердия (ЛП) и площади поверхности тела (индекс ЛП); 8. соотношение раннего и позднего диастолических пиков трансмитрального потока (митральный E/A); 9. систолическая скорость движения латеральной части трикуспидального кольца в импульсно-волновом режиме тканевого доплера (трикуспидальный S'); 10. ранняя диастолическая скорость движения латеральной части трикуспидального кольца в импульсно-волновом режиме тканевого доплера (трикуспидальный e'); 11. CS на медиальном уровне ЛЖ; 12. LS на территории огибающей артерии; 13. LS на базальном уровне ЛЖ; 14. LS на апикальном уровне ЛЖ.

Переменной, максимально улучшающей модель, которая статистически значимо отличалась от предыдущего варианта, оказалась "постгоспитальный период" (рис. 3). Зависимость исхода нижнего ОИМ после

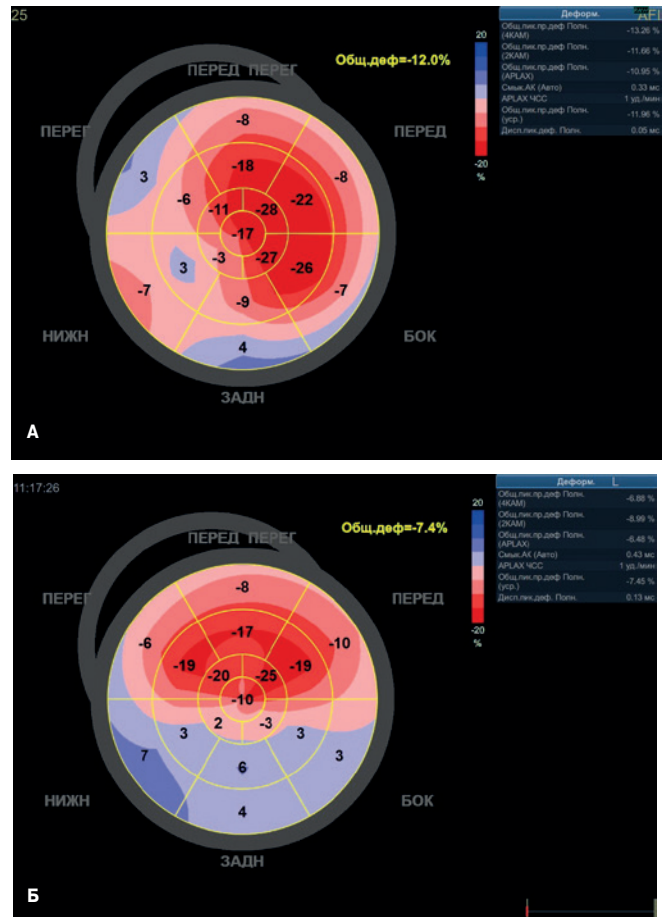


Рис. 5. Глобальная и LS ЛЖ по спекл-трекинг технологии. Пример "бычьего глаза" пациента с ОИМ: **А** — нижней стенки ЛЖ, **Б** — нижней и нижнебоковой стенок ЛЖ.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

проведения ЧКВ от данного показателя имела выражено нелинейный вид, что отчасти обозначилось и в отношении другой переменной — "объем контраста, используемого при проведении КАГ и ЧКВ".

Вероятность благоприятного исхода нижнего ОИМ после ЧКВ возрастала по мере повышения величины трикуспидального S', индекса ЛП, ФВ ЛЖ, LS сегментов на территории огибающей артерии, CS на медиальном уровне ЛЖ. Прогноз улучшался по мере удлинения постгоспитального периода и увеличения частоты сердечных сокращений.

Вместе с тем выход величины WMSI, LS на базальном и апикальном уровнях ЛЖ, митрального E/A, трикуспидального e' за границу нормированных значений свидетельствует о высокой вероятности неблагоприятного прогноза. Ухудшалось прогнозирование увеличения использованного объема контраста и стадии ХСН.

Отобранные 14 переменных высоко значимо коррелировали с исходом нижнего ОИМ после проведения ЧКВ и слабо между собой. Логистическая регрессионная модель, прогнозирующая развитие не-

благоприятных постгоспитальных событий у пациентов с нижним ОИМ, созданная на основе этих переменных, обладает чувствительностью 83%, специфичностью 80% и коэффициентом AUC (площадь под кривой ROC) равной 0,876 при прогнозировании благоприятного постгоспитального исхода нижнего ОИМ. Псевдо- R^2 для построенной модели составляет 47,2% ($p < 0,0001$).

Обсуждение

ИМ является одним из наиболее серьезных осложнений ишемической болезни сердца и глобальной проблемой общественного здоровья с высокими российскими показателями заболеваемости и смертности, соответствуя в 2019г 141,4 и 37,3 случаям на 100 тыс. населения [7]. Согласно официальной статистике за 15-летний период наблюдается тенденция снижения первичного ИМ как в регионах, так и по России при статистически значимом снижении смертности по стране и лишь тенденции на региональном уровне (рис. 4). Приведенные данные мотивируют к поиску путей снижения смертности и увеличения продолжительности жизни населения.

Из 14 переменных значимо взаимосвязанных с исходами нижнего ОИМ после первичного ЧКВ 10 оказались ЭхоКГ, из которых 4 показателя получены с помощью спекл-трекинг технологии.

Значения ФВ ЛЖ и WMSI основаны на визуальной оценке систолических движения и утолщения стенки ЛЖ, что определяет их низкую воспроизводимость, т.к. зависят от квалификации врача. Спекл-трекинг технология корректирует субъективную оценку глобальной и локальной систолической функции сердца полуавтоматической цифровой. Другим достоинством данной технологии является возможность измерения деформации в трех направлениях: продольном, циркулярном и радиальном. Обычно в клинический анализ включают только глобальную LS ЛЖ, являющуюся среднеарифметическим значением LS 17 сегментов, как наиболее воспроизводимую и проще интерпретируемую. Карта-схема ЛЖ детализирует степень деформации отдельных сегментов ЛЖ, проявляясь локальным изменением цветовой маркировки "бычьего глаза" (рис. 5).

Среди прогностически значимых ультразвуковых показателей 4 были получены спекл-трекинг эхокардиографией: CS на медиальном уровне, LS на территории кровоснабжения огибающей артерии, базальном и апикальном уровнях. Следовательно, для прогноза исхода нижнего ОИМ важно не только состояние сократимости сегментов ЛЖ, входящих в зону кровоснабжения правой коронарной артерии, но и снижение деформации сегментов территории кровоснабжения левой коронарной артерии и ее ветвей — огибающей и передней нисходящей.

Статистически значимыми при прогностической оценке исхода нижнего ОИМ определились изменения трикуспидальных S' и e' , характеризующих соответственно систолическую и диастолическую функции ПЖ.

Известно, что циркулярные миофибриллы в большей степени расположены в субэпикардальном слое миокарда желудочков, а продольные — в субэндокардиальном. По-видимому, снижение сегментарной CS позволяет косвенно судить о глубине некроза и объясняет ее сохранность на ранней стадии инфаркта в отличие от продольной [8]. При ОИМ сохранность CS отражает вероятность восстановления систолической функции ЛЖ в долгосрочной перспективе, тогда как прогностическая значимость LS не так однозначна [5]. Использование показателей спекл-трекинг технологии повышает объективность индивидуального прогноза в острый период. Тем не менее, по данным Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации, из 96 лабораторий по эхокардиографии программу спекл-трекинг визуализации используют повседневно 37% и иногда — 59% [9].

Согласно российским "Стандартам медицинской помощи взрослым при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)" от 10 июня 2021г № 612н периодичность на протяжении 1 года после выписки консультации кардиолога должна быть ежемесячной, диспансерный прием — 1 раз в 4 мес. и ЭхоКГ обследование 1 раз в 6 мес. Для повышения эффективности ЭхоКГ обследования на постгоспитальном этапе в вышеуказанный стандарт следует внести пункт о важности использования спекл-трекинг технологии для оценки состояния ЛЖ и импульсно-волнового режима тканевого доплера — ПЖ. Согласно рисунку 3 вероятность неблагоприятного события после нижнего ОИМ достигает плато через 12 мес. и держится на одном уровне до 25 мес., подтверждая обоснованность действующего графика наблюдения за данным контингентом. Развитие у пациента неблагоприятных событий через год после выписки с большой вероятностью обусловлено различными внутренними и внешними факторами и в минимальной степени осложнением после ОИМ.

Внедрение в практику многомерного статистического анализа данных обследования пациента с нижним ОИМ и первичным ЧКВ с расширенным перечнем ЭхоКГ-показателей, полученных различными технологиями, для скрининговой оценки постгоспитального исхода требует проведения перекрестной проверки модели в других медицинских учреждениях. Данный этап позволит придать ей устойчивости к возможному влиянию артефактов и оптимизировать перечень значимых переменных.

Заключение

У пациентов с нижним ОИМ и проведенным первичным ЧКВ в 59,7% случаев наблюдали неблагоприятные исходы в виде повторных ИМ и ЧКВ, аортокоронарного шунтирования, развития ХСН 2 стадии и/или повторных госпитализаций. Прогностически значимыми для отдаленных исходов нижнего ОИМ выступили 14 переменных, из которых 10 оказались ЭхоКГ, в т.ч. 4 классических (ФВ ЛЖ, WMSI, митральный Е/А и индекс объема ЛП), 2 полученных в импульс-

новолновом режиме тканевого доплера о функции ПЖ (трикуспидальные S' и e') и 4 спекл-трекинг технологий, характеризующих сократимость ЛЖ (CS на медиальном уровне, LS на территории кровоснабжения огибающей артерии, базальном и апикальном уровнях).

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

Литература/References

- Hattab FE, Radi FZ, Hara L, et al. Infarctus du myocarde inférieur: première série marocaine, à propos de 103 cas [Inferior myocardial infarction: first Moroccan study of 103 cases]. *Pan. Afr. Med. J.* 2019;33:74. French. doi:10.11604/pamj.2019.33.74.16047.
- Kumar V, Sinha S, Kumar P, et al. Short-term outcome of acute inferior wall myocardial infarction with emphasis on conduction blocks: a prospective observational study in Indian population. *Anatol J Cardiol.* 2017;17(3):229-34. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2016.6782.
- Hu M, Lu Y, Wan S, et al. China Acute Myocardial Infarction Registry Investigators. Long-term outcomes in inferior ST-segment elevation myocardial infarction patients with right ventricular myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2022;351:1-7. doi:10.1016/j.ijcard.2022.01.003.
- Yanase T, Sakakura K, Jinnouchi H, et al. Factors associated with temporary pacing insertion in patients with inferior ST-segment elevation myocardial infarction. *PLoS One.* 2021;16(5):e0251124. doi:10.1371/journal.pone.0251124.
- Mangion K, McComb C, Auger DA, et al. Magnetic Resonance Imaging of Myocardial Strain After Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: A Systematic Review. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10(8):e006498. doi:10.1161/CIRCIMAGING.117.006498.
- Prastaro M, Pirozzi E, Gaibazzi N, et al. Expert Review on the Prognostic Role of Echocardiography after Acute Myocardial Infarction. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2017;30(5):431-43.e2. doi:10.1016/j.echo.2017.01.020.
- Shalnova SA, Drapkina OM, Kutsenko VA, on behalf of the ESSE-RF study participants. Myocardial infarction in the population of some Russian regions and its prognostic value. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(6):4952. (In Russ.) Шальнова С.А., Драпкина О.М., Куценко В.А. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. 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.
- Tomoia R, Beyer RS, Simu G, et al. Understanding the role of echocardiography in remodeling after acute myocardial infarction and development of heart failure with preserved ejection fraction. *Med Ultrason.* 2019;21(1):69-76. doi:10.11152/mu-1768.
- Ajmone Marsan N, Michalski B, Cameli M, et al. EACVI survey on standardization of cardiac chambers quantification by transthoracic echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020;21(2):119-23. doi:10.1093/ehjci/jez297.

Липопротеин (а) в диагностике сердечно-сосудистого риска. Значения липопротеина (а) и аполипопротеина В во взрослой популяции г. Красноярск

Емельянчик В. С.¹, Мариловцева О. В.^{1,2}, Хомченков Р. В.², Моисеева А. М.¹, Чернова А. А.¹, Емельянчик Е. Ю.¹, Никулина С. Ю.¹, Протопопов А. В.¹

Цель. Изучить распространенность повышенных концентраций липопротеина (а) (Лп(а)) и аполипопротеина В (апоВ), ассоциированных с высоким сердечно-сосудистым риском, в случайной выборке взрослой популяции жителей г. Красноярск.

Материал и методы. Концентрации Лп(а) и апоВ определялись иммунохемилюминесцентным методом с помощью автоматизированной модульной платформы Roche Cobas 8000 с биохимическим модулем с702, Roche Diagnostic, Швейцария. Обследованы 263 человека от 18 до 58 лет, давших согласие расширить диспансерное обследование определением Лп(а) и апоВ.

Результаты. Выявлено, что "высокие" и "запредельные" уровни Лп(а) встречаются у 12,9% обследованных, у женщин медиана показателя значимо выше, чем у мужчин ($p=0,044$). У 11,4% участников исследования установлены высокие значения апоВ, независимо от пола; 3,4% обследуемых имели сочетание повышенных уровней апоВ и Лп(а).

Заключение. Скрининг Лп(а) и апоВ позволяет выявить у 24,3% лиц трудоспособного возраста дислипидемии, ассоциированные с высоким сердечно-сосудистым риском.

Ключевые слова: липопротеин (а), аполипопротеин В, сердечно-сосудистый риск, скрининг дислипидемий, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, стандартная липидограмма, гиперлипидемия (а), гиперхолестеринемия.

Отношения и деятельность. Исследование получило поддержку Российского научного фонда (грантовая заявка № 22-25-20154 от 25.03.2022) и Красноярского краевого фонда поддержки научной и научно-технической деятельности (грантовое соглашение № 39 от 29.03.2022). Средства гранта были использованы для получения результатов липопротеина (а) и аполипопротеина В у случайных участников, которые согласились расширить обследование в рамках профилактических осмотров в поликлинике № 14 г. Красноярск.

¹ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ²КГБУЗ Краевая клиническая больница, Красноярск, Россия.

Емельянчик В. С. — клинический ординатор 1-го года по направлению "Терапия", ORCID: 0000-0002-6447-0146, Мариловцева О. В. — врач-кар-

диолог "Амбулаторного кардиологического диспансера" на базе краевой клиничко-диагностической поликлиники; ассистент кафедры кардиологии, функциональной и клиничко-лабораторной диагностики ИПО, ORCID: 0000-0002-1323-2367, Хомченков Р. В. — зав. отделением "Амбулаторного кардиологического диспансера" на базе краевой клиничко-диагностической поликлиники, врач-кардиолог, ORCID: 0009-0000-5558-1912, Моисеева А. М. — клинический ординатор 2-го года по направлению "Педиатрия", ORCID: 0009-0005-4002-6322, Чернова А. А. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, врач-кардиолог, врач функциональной диагностики Красноярской межрайонной клинической больницы № 20 им. И. С. Берзона, ORCID: 0000-0003-2977-1792, Емельянчик Е. Ю. — д.м.н., профессор кафедры педиатрии ИПО, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-5013-2480, Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор, врач-кардиолог красноярской межрайонной клинической больницы № 20 им. И. С. Берзона, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-6968-7627, Протопопов А. В. — д.м.н., профессор, ректор, зав. кафедрой лучевой диагностики ИПО; врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-5387-6944.

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

апоА — аполипопротеин А, апоВ — аполипопротеин В, Лп(а) — липопротеин (а), ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС — холестерин.

Рукопись получена 25.06.2023

Рецензия получена 12.07.2023

Принята к публикации 19.07.2023



Для цитирования: Емельянчик В. С., Мариловцева О. В., Хомченков Р. В., Моисеева А. М., Чернова А. А., Емельянчик Е. Ю., Никулина С. Ю., Протопопов А. В. Липопротеин (а) в диагностике сердечно-сосудистого риска. Значения липопротеина (а) и аполипопротеина В во взрослой популяции г. Красноярск. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(7):5499. doi:10.15829/1560-4071-2023-5499. EDN FJFJYU

Lipoprotein(a) in the diagnosis of cardiovascular risk. The values of lipoprotein (a) and apolipoprotein B in the adult population of Krasnoyarsk

Emelyanchik V. S.¹, Marilovtseva O. V.^{1,2}, Khomchenkov R. V.², Moiseeva A. M.¹, Chernova A. A.¹, Emelyanchik E. Yu.¹, Nikulina S. Yu.¹, Protopopov A. V.¹

Aim. To study the prevalence of elevated concentrations of lipoprotein (a) (Lp(a)) and apolipoprotein B (apoB) associated with high cardiovascular risk in a random sample of the adult Krasnoyarsk population.

Material and methods. Lp(a) and apoB concentrations were determined by the immunochemiluminescent method using an automated modular Cobas 8000 platform with biochemical module c702 (Roche Diagnostic, Switzerland). We examined 263 people aged 18 to 58 who agreed to expand the standard screening by Lp(a) and apoB determination.

Results. We found that high and very high levels of Lp(a) are found in 12,9% of the examined, while in women the median value was significantly higher than in men ($p=0,044$). In addition, 11,4% of study participants had high apoB values,

regardless of sex; 3,4% of the subjects had a combination of elevated levels of apoB and Lp(a).

Conclusion. Screening for Lp(a) and apoB reveals dyslipidemia associated with high cardiovascular risk in 24,3% of working-age people.

Keywords: lipoprotein(a), apolipoprotein B, cardiovascular risk, dyslipidemia screening, atherosclerosis, coronary artery disease, standard lipid panel, hyperlipoproteinemia(a), hypercholesterolemia.

Relationships and Activities. The study was supported by the Russian Science Foundation (grant № 22-25-20154 dated March 25, 2022) and the Krasnoyarsk

Regional Fund for Support of Scientific and Technological Activities (grant agreement № 39 dated March 29, 2022). Grant funds were used to obtain lipoprotein(a) and apolipoprotein B in random participants who agreed to expand standard screening at Polyclinic № 14 in Krasnoyarsk.

¹V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk;
²Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia.

Emelyanchik V. S. ORCID: 0000-0002-6447-0146, Marilovtseva O. V. ORCID: 0000-0002-1323-2367, Khomchenkov R. V. ORCID: 0009-0000-5558-1912, Moiseeva A. M. ORCID: 0009-0005-4002-6322, Chernova A. A. ORCID: 0000-0003-2977-1792, Emelyanchik E. Yu.* ORCID: 0000-0001-5013-2480,

Nikulina S. Yu. ORCID: 0000-0002-6968-7627, Protopopov A. V. ORCID: 0000-0001-5387-6944.

*Corresponding author: lenacor@mail.ru

Received: 25.06.2023 Revision Received: 12.07.2023 Accepted: 19.07.2023

For citation: Emelyanchik V. S., Marilovtseva O. V., Khomchenkov R. V., Moiseeva A. M., Chernova A. A., Emelyanchik E. Yu., Nikulina S. Yu., Protopopov A. V. Lipoprotein(a) in the diagnosis of cardiovascular risk. The values of lipoprotein (a) and apolipoprotein B in the adult population of Krasnoyarsk. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(7):5499. doi:10.15829/1560-4071-2023-5499. EDN FJFYU

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Липопротеин (а) (Лп(а)) является транспортной частицей холестерина, с которой ассоциированы высокий сердечно-сосудистый риск, стенозирование аортального клапана, нестабильность атеросклеротической бляшки.
- Аполипопротеин В (апоВ) присутствует во всех липопротеинах, кроме липопротеинов высокой плотности, т.е. наиболее полно отражает степень изменения липидного спектра и также связан с высоким сердечно-сосудистым риском.
- Оба показателя не входят в стандартную липидограмму, изучались в популяционных исследованиях других стран и у пациентов с болезнями сердца и сосудов в России.

Что добавляют результаты исследования?

- Впервые проведено обследование случайной группы лиц в возрасте от 18 до 58 лет, которое позволило оценить распространенность высоких значений Лп(а) и апоВ в популяции жителей Сибири, а также выявило группу людей с комбинированной дислипидемией и повышением обоих этих показателей, т.е. с высоким потенциальным сердечно-сосудистым риском.

Вклад дислипидемий в развитие сердечно-сосудистых событий изучается у людей разных стран, регионов и этнических групп, поскольку молекулярно-генетическая основа заболеваний может существенно изменяться в зависимости от климато-географических условий и влияния антропогенных факторов [1, 2]. Клиническое значение вопроса ранней диагностики нарушений липидного обмена определяет тот факт, что атеросклеротические заболевания выявляются у половины мужчин и у трети женщин до 60 лет с любыми сердечно-сосудистыми

Key messages

What is already known about the subject?

- Lipoprotein(a) (Lp(a)) is a cholesterol carrier that is associated with high cardiovascular risk, aortic valve stenosis, and plaque instability.
- Apolipoprotein B (apoB) is present in all lipoproteins except high-density lipoproteins, which is the most complete reflection of lipid profile changes and is also associated with high cardiovascular risk.
- Both indicators are not included in the standard lipid profile, studied in population trials in other countries and in cardiovascular patients in Russia.

What might this study add?

- For the first time, a study of a random group of people aged 18 to 58 years was conducted, which made it possible to assess the prevalence of high Lp(a) and apoB values in the Siberian population. We also identified a group of people with combined dyslipidemia and an increase in both of these indicators, that is, with a high cardiovascular risk.

событиями, включая смерть в течение 5-летнего наблюдения [3]. При этом большинство пациентов не получают гиполипидемическую терапию в качестве профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, т.к. не имеют фенотипических признаков дислипидемии. Классические голландские критерии (Dutch Lipid Clinic Network) семейной гиперхолестеринемии — ксантомы, ксантелазмы, липоидная дуга роговицы — являются поздними симптомами, поэтому в 95% случаев нарушения метаболизма липидов диагностируются после развития сердечно-сосудистых осложнений [4, 5].

Первым шагом решения проблемы своевременного выявления людей с атеросклерозом и высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) является орга-

низация повсеместной работы каскадного скрининга и расширение набора показателей стандартного липидного спектра [4-6]. Изучение патофизиологии дислипидемий выявило акцентную роль высоких концентраций липопротеинов низкой плотности (ЛНП), белка В100 и аполипопротеина В (апоВ) в развитии атеросклероза [4, 6]. За последние 15 лет получены данные о решающем значении липопротеина (а) (Лп(а)) в развитии острых сердечно-сосудистых событий [5]. Однако в большинстве стран, включая Россию, диагностическое применение этих параметров ограничено, т.к. они не входят в стандартную липидограмму [3, 4, 6].

Структура и функции Лп(а)

Лп(а) — транспортная частица, морфологически сходная с ЛНП: 46% её массы составляют эфиры холестерина (ХС), 17-29% — аполипопротеин А (апоА) и В, 17-24% — окисленные фосфолипиды, 6-9% — свободный ХС и 4-8% — триглицериды [7]. Апо А присутствует исключительно в Лп(а) — апоА ковалентно присоединен к апоВ и состоит из двух доменов: неактивного протеазного и множества похожих на плазминоген, повторяющихся крингл-доменов (крингл — от англ. "крендель", назван из-за формы доменов). Аналогичные структуры обнаружены в молекулах белков семейства протромбинов — фактора XII, плазминогена, тканевого активатора плазминогена. Считается, что именно эта часть Лп(а) определяет физиологические эффекты, связанные с подавлением фибринолиза путем конкурентного ингибирования активации и функции плазмина, т.е. Лп(а) регулирует образование тромба, способствуя заживлению ран и предотвращению кровопотерь [8].

Благодаря белковой частице апоА Лп(а) способен связываться с рецепторами эндотелиоцитов и субэндотелиальным матриксом, среди функций частицы — стимуляция пролиферации гладкомышечных клеток, индукция экспрессии молекул адгезии тромбоцитов активированными клетками, миграция моноцитов через эндотелий. Частицы Лп(а) переносят ХС к местам повреждения с целью восстановления клеток, транспортируют окисленные фосфолипиды, которые обладают наиболее агрессивным влиянием на эндотелий [5, 7]. Максимальное присутствие окисленных форм фосфолипидов в Лп(а) в сочетании со способностью частиц проникать в субэндотелиальный слой способствует раннему старту и атеросклеротическому поражению сосудистой стенки [4, 5]. Учитывая способность Лп(а) препятствовать фибринолизу, обсуждается ассоциация повышенного уровня показателя с тромбообразованием и нестабильностью атеросклеротической бляшки [2, 3, 6].

Длительность циркуляции ЛНП в сосудистом русле зависит от скорости деградации рецепторов к ЛНП и составляет ~12 ч. Период полураспада Лп(а), который метаболизируется печенью и отчас-

ти почками, достигает 3,3 сут., т.е. контакт этих частиц с сосудистой стенкой почти в 7 раз дольше, чем у ЛНП [9].

Ассоциация Лп(а) с сердечно-сосудистыми заболеваниями, оценка показателя в популяционных исследованиях

Концентрация Лп(а) в плазме крови зависит от структуры молекулы, а именно от количества кринглов IV (повторов плазминоген-подобного домена) — чем их меньше, тем выше содержание частицы в периферической крови [7, 9]. Высокие концентрации Лп(а) тесно связаны с атерогенным риском, формированием бляшек с тонкой крышкой в сонных артериях и развитием острых сердечно-сосудистых событий независимо от расы и различных факторов риска [10-12]. Кроме того, высокий уровень Лп(а) в плазме крови ассоциирован с ранним стартом и более быстрым прогрессированием кальцификации створок аортального клапана [13]. Изучается ассоциация высокой концентрации Лп(а) у детей и взрослых с сахарным диабетом 1 и 2 типа, значительно повышающая риск сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза у этой группы пациентов [14].

Уровень Лп(а) может быть повышен изолированно, независимо от содержания ЛНП и концентрации общего ХС. Установлено, что ССР возрастает параллельно уровню Лп(а): значение 250 нмоль/л связано с 2-3-кратным повышением риска инфаркта миокарда и стеноза аортального клапана, показатели от 400 нмоль/л — с 4-кратным увеличением риска [15].

Популяционные исследования установили, что на концентрацию Лп(а) не влияют характер питания, приём статинов; показатель является генетически детерминированным и в течение всей жизни находится на одном уровне [11], определяя более значимое влияние на развитие атеросклеротических заболеваний. Считается, что эти особенности определяют более значимое влияние на формирование атеросклеротических заболеваний. В то же время отмечено, что самые высокие уровни Лп(а) отмечаются у чернокожих, у молодых людей и у женщин [1, 12, 15].

Так как исследования Лп(а) в России преимущественно направлены на оценку связи с ССР [5, 7, 10, 12], мы приняли решение изучить распространенность высокого уровня Лп(а) в случайной выборке условно здоровых людей от 18 до 60 лет.

С целью изучения распространенности повышенных уровней Лп(а) и апоВ в популяции взрослого населения г. Красноярска проведено одномоментное обследование лиц, принявших предложение расширить обследование за счёт оценки уровня Лп(а) и апоВ в рамках диспансеризации.

Материал и методы

Проведение клинического исследования одобрено локальным этическим комитетом и проводилось

Таблица 1

Распространённость высоких уровней Лп(а) и апоВ в случайной выборке жителей г. Красноярск

Группы	Лп(а) ≥ 105 нмоль/л		АпоВ $\geq 1,2$ г/л		Лп(а) ≥ 105 нмоль/л + апоВ $\geq 1,2$ г/л (n=9)		
	n=254						
	Me [25;75]	%	Me [25;75]	%	Лп(а)	апоВ	%
Мужчины (n=67)	123,5 [104,4;238,9]	8,9	1,39 [1,29;1,43]	14,3	238,17 [120,9;278,13]	1,4 [1,24;1,49]	4,3
Женщины (n=196)	215,7 [148;260]	15	1,3 [1,26;1,49]	10,4			2
Р	0,044	0,81	0,362	0,75	0,760	0,81	

Сокращения: апоВ — аполипопротеин В, Лп(а) — липопротеин (а).

в соответствии с положениями Хельсинкской декларации. У каждого обследуемого получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: возраст от 18 до 58 лет, отсутствие острых инфекционных и воспалительных заболеваний, информированное согласие принять участие в исследовании. Критерии исключения: беременные женщины, пациенты с проявлениями острых заболеваний, отсутствие согласия. Группа лиц, давших согласие на исследование, включила 263 человека — медиана и квартили возраста обследованных составили 37 лет [31;44], среди них было 70 мужчин и 193 женщины (1:2,75). Лп(а) и апоВ определялись иммунохемилюминесцентным методом с помощью автоматизированной модульной платформы Roche Cobas 8000 с биохимическим модулем с702, Roche Diagnostic, Швейцария (аналитическая чувствительность системы 0,83 мг/дл и 0,2 г/л); способ получения результата — количественный.

Проверка на нормальность распределения полученных данных проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Так как распределение не было нормальным, описание данных представлено с помощью медианы и межквартильных промежутков, для анализа результатов использовались непараметрические методы (критерии Манна-Уитни и χ^2). Обработка базы данных выполнена с помощью программ Excel и Statistica 12.

Исследование получило поддержку Российского научного фонда (заявка № 22-25-20154 от 25.03.2022) и Красноярского краевого фонда поддержки научной и научно-технической деятельности (соглашение № 39 от 29.03.2022). Средства гранта были использованы для получения результатов Лп(а) и апоВ у случайных участников, которые согласились расширить обследование в рамках профилактических осмотров в поликлинике № 14 г. Красноярск в течение ноября 2022г.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов установил, что у 150 участников (57% обследованных) уровень Лп(а) соответствовал оптимальному, т.е. не превышал 10,5 мг/дл (22

нмоль/л). У 60 наблюдаемых (22,8%) значения Лп(а) находились в пределах, характеризующих низкий ССР (рис. 1).

Уровень Лп(а), определяющий умеренный риск атеросклеротических заболеваний, документирован у 19 наблюдаемых (7,2%), у 16 человек (6,0%) обнаружены значения >50 мг/дл (105 нмоль/л), связанные с высоким ССР (табл. 1).

По данным одного из самых крупных популяционных исследований — Копенгагенского, в котором приняло участие >50 тыс. человек от 20 до 100 лет — среднее значение Лп(а) колебалось в достаточно узком коридоре 8,5-12 мг/дл (или 14-25 нмоль/л), а 80-й перцентиль показателя, связанный с ССР, составил 50 мг/дл (105 нмоль/л) [16]. Именно это значение традиционно принимается как высокое. По мнению экспертов Европейского общества атеросклероза (ЕОА) и Европейской федерации клинической химии и лабораторной медицины (ЕФЛМ), более объективным методом определения Лп(а) является оценка молярной массы, единица измерения — нмоль/л [17].

В нашем исследовании у 18 (6,9%) участников значения Лп(а) превысили порог 210 нмоль/л, т.е. соответствовали "запредельному" уровню показателя, связанному с 3-4-кратным ростом ССР [14]. То есть у 34 обследованных (12,9%) выявлена клинически значимая гиперлипидемия (а). Возраст этих лиц составил 43 года [37;49,5], соотношение мужчин и женщин примерно соответствовало структуре группы — 1:2,6. Среднее значение Лп(а) у обследованных с клинически значимым повышением имело половые отличия: у женщин показатель был значительно выше, чем у мужчин.

Благодаря популяционным исследованиям стало ясно, что распространенность высоких значений Лп(а) является значительно более высокой по сравнению с ЛНП. Так, многоцентровое исследование ЭССЕ установило, что распространенность семейной гиперхолестеринемии на территории Российской Федерации составляет 1:250 [4, 11], тогда как гиперлипидемия (а) выявляется от 5% до 25% у жителей разных стран [1, 2]. Прогностические исследования гиперлипидемии (а) выявили

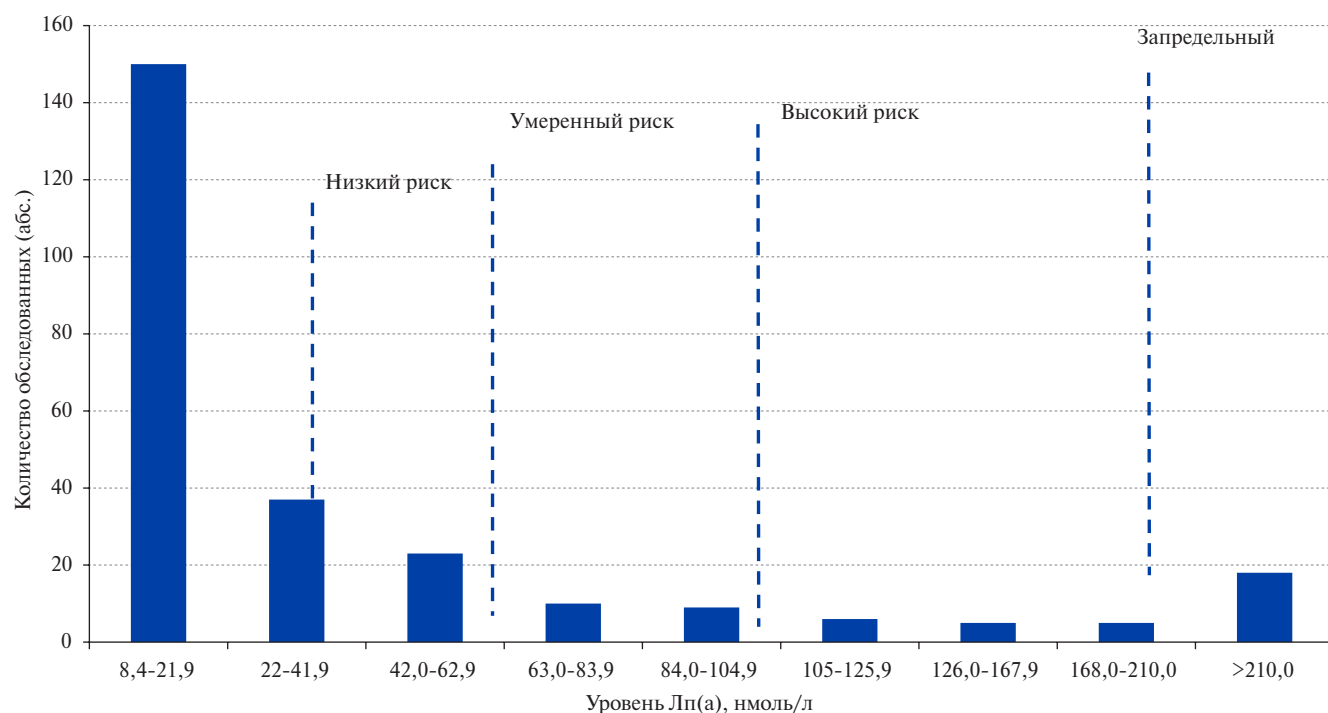


Рис. 1. Распределение Лп(а) у взрослых в случайной выборке жителей г. Красноярск (абс.).

Сокращение: Лп(а) — липопротеин (а).

взаимосвязь повышенного уровня Лп(а) с ангиографически подтвержденным прогрессированием коронарного атеросклероза [10, 15], что определяет интерес к данному показателю.

Выявление пациентов с высоким и экстремальным Лп(а) позволяет предотвратить коронарные и цереброваскулярные события благодаря применению новых классов препаратов, снижающих уровень Лп(а). Так, получен позитивный опыт влияния на концентрации Лп(а) при использовании моноклональных антител к ферменту, определяющему скорость деградации ЛНП рецепторов (пропротеин конвертазу субтилизин-кексинового типа 9). Наиболее перспективными являются препараты, подавляющие синтез либо усиливающие деградацию апоА с нарушением сборки Лп(а) двумя разными механизмами — с помощью малой интерферирующей рибонуклеиновой кислоты или олигосмыслового нуклеотида. Данные препараты проходят II-III фазы исследования [18].

Апо В является наиболее чувствительным и специфичным показателем ишемической болезни сердца в сравнении с другими атерогенными липопротеинами [19], т.к. молекула апоВ присутствует в каждой транспортной частице ХС не липопротеинов высокой плотности (ЛВП), т.е. отсутствует только в ЛВП. Индексные показатели позволяют представить наиболее полную картину атерогенных липидов и максимально эффективно выявлять ССР у пациентов с инфарктом миокарда, сахарным диабетом, ожирением.

Установлено, что в отсутствие достижения оптимального уровня апоВ (0,65 г/л) у больных сохраняется риск инфаркта миокарда с худшей выживаемостью, даже при нормализации содержания ЛНП или не ХС ЛВП на фоне терапии [19].

Анализ концентраций апоВ выявил превышение уровня 1,2 г/л у 30 участников исследования — 20 женщин и 10 мужчин (11,4%) (табл. 1). Превышение данного уровня особенно тесно связано с риском развития ишемической болезни сердца у женщин [20]. Статистических отличий между среднегрупповыми показателями апоВ у мужчин и женщин выявлено не было, но мы обнаружили умеренную положительную корреляционную взаимосвязь между содержанием апоВ и возрастом обследованных $r=0,375$ ($p=0,000$).

В ходе исследования было обнаружено 9 человек (3,4%), у которых оба показателя — Лп(а) и апоВ — имели клинически значимое повышение, причем Лп(а) соответствовал уровню "запредельного" и оказался максимальным — 238,17 нмоль/л. При сравнении данных параметров у наблюдаемых с комбинированными отклонениями с показателями, повышенными изолированно, мы не выявили достоверных различий ($p=0,760$; $p=0,81$). Мы не нашли в доступной литературе описания фенотипа и генотипа такого сочетания дислипидемии, а также оценки потенциального ССР, что требует дальнейшего изучения.

Ограничение исследования. Обследовано ограниченное количество участников, что ограничивает сравнительный анализ высоких и запредельных значений Лп(а), отсутствие клинической информации ограничивает интерпретацию результатов.

Заключение

Таким образом, скрининговое исследование Лп(а) и апоВ в случайной выборке лиц от 18 до 58 лет установило, что у 12,9% обследованных отмечается клинически значимая гиперлипопротеинемия (а), степень выраженности которой значимо выше у женщин. У 11,4% обследованных отмечено увеличение уровня апоВ, наиболее характерное для чистой гиперхолестеринемии типа 2А, у 3,4% выявлена комбинированная дислипидемия с гиперлипопротеинемией (а) и высоким уровнем апоВ.

Литература/References

- Shapiro MD, Haddad T, Weintraub HS, et al. Lipoprotein(A) levels in population with atherosclerotic cardiovascular disease in the United States: a subanalysis from the Lp(A) heritage study. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(8):1633. doi:10.1161/S0735-1097(23).02077-6.
- Paré G, Çaku A, McQueen M, et al. Lipoprotein(a) levels and the risk of myocardial infarction among 7 ethnic groups. *Circulation* 2019;139(12):1472-82. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034311.
- Nawaz B, Fromm A, Øygarden H, et al. Prevalence of atherosclerosis and association with 5-year outcome: The Norwegian Stroke in the Young Study. *Eur Stroke J.* 2021;6(4):374-84. doi:10.1177/23969873211059472.
- Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. *Atherosclerosis and dyslipidemia.* 2020;1(38):1-40. (In Russ.) Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VII пересмотра. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):1-40. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
- Korneva VA, Kuznetsova TYu, Novitskaya AS, et al. The importance of lipoprotein (a) in determining cardiovascular risk in patients younger than 40 years of age with acute myocardial infarction or acute cerebrovascular accident. *Clin Med.* 2016;94(3):194-9. (In Russ.) Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю., Новицкая А.С. и др. Значение липопротеина (а) в определении сердечно-сосудистого риска у пациентов моложе 40 лет, перенесших острый инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения. Клиническая медицина. 2016;94(3):194-9. doi:10.1882/0023-2149-2016-94-3-194-199.
- Nurmohamed NS, Kaiser Y, Schuitema PCE, et al. Finding very high lipoprotein(a): the need for routine assessment. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29:769-76. doi:10.1093/eurjpc/zwab167.
- Zueva IB, Baratashvili GG, Krivososov DS, et al. The role of lipoprotein (a) in the development of cardiovascular events and therapeutic potential. *Arterial hypertension.* 2016;22(3):232-43. (In Russ.) Зуева И.Б., Бараташвили Г.Г., Кривососов Д.С. и др. Современные представления о роли липопротеина (а) в развитии сердечно-сосудистых событий. Возможности терапии. Артериальная гипертензия. 2016;22(3):232-43. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-3-232-243.
- Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, Utermann G. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). *J Lipid Res.* 2016;57:1339-59.
- Casciola LA, van der Westhuyzen DR, Gevers W, et al. Low density lipoprotein receptor degradation is influenced by a mediator protein(s) with a rapid turnover rate, but is unaffected by receptor up- or down-regulation. *J Lipid Res.* 1988;29(11):1481-9.
- Tmoyan NA, Afanasieva OI, Ezhov MV. The role of lipoprotein (a) in the Development of Peripheral and Carotid Atherosclerotic. *Cardiologia.* 2018;58(6):70-8. (In Russ.) Тмоян Н.А., Афанасьева О.И., Ежов М.В. Роль липопротеида (а) в развитии атеросклеротического поражения периферических и сонных артерий. Кардиология. 2018;58(6):70-8. doi:10.18087/cardio.2018.6.10135.
- Shalnova SA, Ezhov MV, Metelskaya VA, et al. on behalf of the participants in the ESSE-RF study. Associations of lipoprotein(a) with risk factors for atherosclerosis in the Russian

Таким образом, расширение скрининга липидного обмена за счет этих двух показателей (Лп(а) и апоВ) может выявить 24,3% лиц до 60 лет с дислипидемиями, которые связаны с высоким ССР. Это позволит начать наблюдение данной категории пациентов и профилактику у них сердечно-сосудистых заболеваний.

Отношения и деятельность. Исследование получило поддержку Российского научного фонда (грантовая заявка № 22-25-20154 от 25.03.2022) и Красноярского краевого фонда поддержки научной и научно-технической деятельности (грантовое соглашение № 39 от 29.03.2022). Средства гранта были использованы для получения результатов липопротеина (а) и апоВ у случайных участников, которые согласились расширить обследование в рамках профилактических осмотров в поликлинике № 14 г. Красноярска.

- population (data from the ESSE-RF observational study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019;15(5):612-21. (In Russ.) Шальнова С.А., Ежов М.В., Метельская В.А. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Ассоциации липопротеида(а) с факторами риска атеросклероза в российской популяции (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(5):612-21. doi:10.20996/18196446-2019-15-5-612-621.
- Chubykina UV, Ezhov MV, Afanasieva OI, et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia and hyperlipoproteinemia(a) in patients with premature acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(6):5041. (In Russ.) Чубыкина У.В., Ежов М.В., Афанасьева О.И. и др. Частота семейной гиперхолестеринемии и гиперлипопротеидемии(а) у пациентов с ранней манифестацией острого коронарного синдрома. Российский кардиологический журнал. 2022;27(6):5041. doi:10.15829/1560-4071-2022-5041.
- Liu SL, Rozi R, Shi HW, et al. Association of serum lipoprotein(a) level with the severity and prognosis of calcific aortic valve stenosis: a Chinese cohort study. *J Geriatr Cardiol.* 2020;17(3):133-40. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2020.03.009.
- Kostner KM, Kostner GM. Lp(a) and the Risk for Cardiovascular Disease: Focus on the Lp(a) Paradox in Diabetes Mellitus. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(7):2584. doi:10.3390/ijms23073584.
- Patel AP, Wang M, Pirruccello JP. Lipoprotein(a) Concentrations and Incident Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights from a Large National Biobank. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41:465-74. doi:10.1161/ATVBAHA.120.315291.
- Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and risk of myocardial infarction in the general population: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation.* 2008;117(2):176-84. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.15698.
- Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted E, et al. Quantification of atherogenic lipoproteins in a lipid reduction strategy: consensus recommendations experts of the European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM). *Laboratory service* 2021;10(1):45-67. (In Russ.) Ланглуа М.Р., Нордестгаард Б.Г., Лангстед Э. и др. Количественное измерение атерогенных липопротеинов в стратегии снижения содержания липидов: согласованные рекомендации экспертов Европейского общества атеросклероза (EAS) и Европейской федерации клинической химии и лабораторной медицины (EFLM). Лабораторная служба. 2021;10(1):45-67. doi:10.17116/labs20211001145.
- Sosnowska B, Surma S, Banach M. Targeted Treatment against Lipoprotein (a): The Coming Breakthrough in Lipid Lowering Therapy. *Pharmaceuticals.* 2022;15(12):1573. doi:10.3390/ph15121573.
- Zang Ch, Ni J, Chen Z. Apolipoprotein B Displays Superior Predictive Value Than Other Lipids for Long-Term Prognosis in Coronary Atherosclerosis Patients and Particular Subpopulations: A Retrospective Study. *Clinical Therapy.* 2022;44(8):1071-92. doi:10.1016/j.clinthera.2022.06.010.
- Cole J, Otvos JD, Remaley AT. A Translational Tool to Facilitate Use of Apolipoprotein B for Clinical Decision-Making. *Clinical Chemistry.* 2023;69(1):41-7. doi:10.1093/clinchem/hvac161.



Оценка деформации левого предсердия с помощью спекл-трекинг эхокардиографии для прогнозирования послеоперационной фибрилляции предсердий после коронарного шунтирования: систематический обзор и метаанализ

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

Цель. Исследование направлено на проведение систематического обзора и метаанализа с целью изучения прогностической роли оценки деформации левого предсердия (ЛП) с помощью спекл-трекинг эхокардиографии (STE) для прогнозирования впервые возникшей послеоперационной фибрилляции предсердий (ПОФП) у пациентов, перенесших коронарное шунтирование (КШ).

Материал и методы. Мы провели поиск в базах данных PubMed (Medline) и Google Scholar для исследований, в которых изучались показатели деформации ЛП, полученные с помощью STE в качестве предикторов ПОФП у пациентов после КШ. Для определения разницы средневзвешенных показателей деформации ЛП был проведен анализ показателей глобальной деформации ЛП, показателей деформации ЛП в фазу резервуара (PALS — peak atrial longitudinal strain), кондуита (LACS — left atrial conduit strain) и сокращения (LACTs — left atrial contractile strain). Значения отношения шансов (ОШ) были извлечены из многофакторных моделей, сообщающих об ассоциации PALS и ПОФП, и описаны как объединенные оценки с 95% доверительными интервалами (ДИ).

Результаты. Для данного систематического обзора и метаанализа было отобрано 12 исследований из 404 публикаций. Всего в анализ было включено 1093 пациента, средний возраст составил 60,5 лет. Метаанализ показал, что пациенты с ПОФП имели более низкие значения показателей глобальной деформации ЛП, чем у пациентов без развития ПОФП (разница средневзвешенных значений — 5,03%; 95% ДИ: от -6,89 до -3,16; $p < 0,001$). Кроме того, пациенты с ПОФП имели более низкие значения показателей деформации ЛП в фазу резервуара (PALS), кондуита (LACS) и сокращения (LACTs). Так, разница средневзвешенных значений составила 9,90% (95% ДИ: от -12,95 до -6,85; $p < 0,001$), 4,17% (95% ДИ: от -6,05 до -2,29; $p < 0,001$) и 6,17% (95% ДИ: от -12,01 до -0,33; $p = 0,04$), соответственно. Более того, по результатам объединенного анализа отношения шансов (ОШ), PALS оказалась независимым предиктором развития ПОФП (ОШ: 0,88 на каждый 1% увеличения PALS; 95% ДИ: 0,82-0,94; $p < 0,0001$).

Заключение. Оценка деформации ЛП с помощью STE обеспечивает важной дополнительной информацией для прогнозирования впервые возникшей ПОФП у пациентов, перенесших изолированное КШ.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ПОФП, коронарное шунтирование, спекл-трекинг эхокардиография, деформация левого предсердия, прогностическая ценность.

Отношения и деятельность: нет.

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

Голухова Е. З. — академик РАН, д.м.н., профессор, директор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики с курсом детской кардиологии,

ORCID: 0000-0002-6252-0322, Булаева Н. И. — к.б.н., с.н.с., руководитель отдела координации и сопровождения научно-исследовательской деятельности и проведения тематических мероприятий, зав. лабораторией аритмогенеза, доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики с курсом детской кардиологии, ORCID: 0000-0002-5091-0518, Мрикаев Д. В. — к.м.н., н.с., доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики с курсом детской кардиологии, ORCID: 0000-0003-4237-0758, Александрова С. А. — к.м.н., с.н.с., доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики с курсом детской кардиологии, ORCID: 0000-0002-7795-9709, Кудряшова Е. Н. — врач-кардиолог отделения неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии, ORCID: 0000-0002-7796-8998, Джидзалова Д. Х. — врач-кардиолог отделения неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии, аспирант, ORCID: 0000-0002-3694-3583, Моллаева Д. Д. — врач-кардиолог отделения неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии, ORCID: 0000-0002-9093-1479, 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):

bsberdibekov@yahoo.com

ДИ — доверительный интервал, КШ — коронарное шунтирование, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОШ — отношение шансов, ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердий, ФП — фибрилляция предсердий, ЭхоКГ — эхокардиография, LACS — left atrial conduit strain, LACTs — left atrial contractile strain, PALS — peak atrial longitudinal strain, SR — скорость деформации, STE — speckle tracking echocardiography (спекл-трекинг эхокардиография), TDI — tissue doppler imaging.

Рукопись получена 02.02.2023

Рецензия получена 19.02.2023

Принята к публикации 20.03.2023



Для цитирования: Голухова Е. З., Булаева Н. И., Мрикаев Д. В., Александрова С. А., Кудряшова Е. Н., Джидзалова Д. Х., Моллаева Д. Д., Бердибеков Б. Ш. Оценка деформации левого предсердия с помощью спекл-трекинг эхокардиографии для прогнозирования послеоперационной фибрилляции предсердий после коронарного шунтирования: систематический обзор и метаанализ. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(7):5349. doi:10.15829/1560-4071-2023-5349. EDN GQARJZ

Evaluation of left atrial strain using speckle-tracking echocardiography to predict postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis

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

Aim. To conduct a systematic review and meta-analysis to investigate the prognostic role of left atrial (LA) strain assessment using speckle-tracking echocardiography to predict postoperative atrial fibrillation (POAF) in patients undergoing coronary bypass grafting (CABG).

Material and methods. We searched the PubMed (Medline) and Google Scholar databases for studies investigating LA strain measures obtained by speckle tracking echocardiography as predictors of POAF in patients after CABG. To determine the difference in the weighted average LA strain parameters, an analysis was made of the global LA strain, peak atrial longitudinal strain (PALS), left atrial conduit strain (LACS) and left atrial contractile strain (LACTS). Odds ratio (OR) values were received from multivariate models reporting association between PALS and POAF and described as pooled estimates with 95% confidence intervals (CI).

Results. Twelve studies from 404 publications were selected for this systematic review and meta-analysis. A total of 1093 patients were included in the analysis, with a mean age of 60,5 years. A meta-analysis showed that patients with POAF had lower global LA strain than patients without POAF (difference in weighted values, 5,03%; 95% CI: -6,89 to -3,16; $p < 0,001$). In addition, patients with POAF had lower PALS, LACS and LACTS; the difference in weighted values was 9,90% (95% CI: -12,95 to -6,85; $p < 0,001$), 4,17% (95% CI: -6,05 to -2,29; $p < 0,001$) and 6,17% (95% CI: -12,01 to -0,33; $p = 0,04$), respectively. Moreover, in a pooled odds ratio (OR) analysis, PALS was found to be an independent predictor of POAF (OR: 0,88 for every 1% increase in PALS; 95% CI: 0,82–0,94; $p < 0,0001$).

Conclusion. Assessment of LA strain using speckle-tracking echocardiography provides important additional information for predicting POAF in patients undergoing isolated CABG.

Keywords: atrial fibrillation, POAF, coronary artery bypass grafting, speckle tracking echocardiography, left atrial strain, prognostic value.

Relationships and Activities: none.

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

Golukhova E. Z. ORCID: 0000-0002-6252-0322, Bulaeva N. I. ORCID: 0000-0002-5091-0518, Mrikaev D. V. ORCID: 0000-0003-4237-0758, Aleksandrova S. A. ORCID: 0000-0002-7795-9709, Kudryashova E. N. ORCID: 0000-0002-7796-8998, Dzhidzalova D. Kh. ORCID: 0000-0002-3694-3583, Mollaeva D. D. ORCID: 0000-0002-9093-1479, Berdibekov B. Sh.* ORCID: 0000-0001-7717-4971.

*Corresponding author:
bsberdibekov@yahoo.com

Received: 02.02.2023 **Revision Received:** 19.02.2023 **Accepted:** 20.03.2023

For citation: Golukhova E. Z., Bulaeva N. I., Mrikaev D. V., Aleksandrova S. A., Kudryashova E. N., Dzhidzalova D. Kh., Mollaeva D. D., Berdibekov B. Sh. Evaluation of left atrial strain using speckle-tracking echocardiography to predict postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(7):5349. doi:10.15829/1560-4071-2023-5349. EDN GQARZJ

Ключевые моменты

- Послеоперационная фибрилляция предсердий (ПОФП) является распространенной проблемой у пациентов после коронарного шунтирования (КШ).
- Клинические предикторы, используемые для выявления пациентов с риском ПОФП, имеют ограничения.
- У пациентов с ПОФП показатели деформации левого предсердия на дооперационном этапе хуже, чем у пациентов без ПОФП.
- Пиковая продольная деформация предсердий полезна для прогнозирования ПОФП у пациентов, перенесших КШ.

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее частой аритмией после операций на сердце у взрослых, составляя примерно 80% послеоперационных аритмий. Частота ФП в послеоперационном периоде колеблется от 15% до 40% [1].

Патогенез послеоперационной ФП (ПОФП) является многофакторным и связан как с основным субстратом в предсердиях (включая структурно-функциональные особенности предсердий), так и влиянием

Key messages

- Postoperative atrial fibrillation (POAF) is a common problem in patients after coronary bypass surgery (CABG).
- Clinical predictors used to identify patients at risk for POAF have limitations.
- Patients with POAF have worse left atrial strain at the preoperative stage than patients without POAF.
- Peak atrial longitudinal strain (PALS) is useful for predicting POAF in patients undergoing CABG.

острого воспаления, окислительного стресса, ассоциированных с хирургическим вмешательством на сердце [2, 3].

ПОФП связана с более длительным пребыванием в стационаре и более высокими затратами. Кроме того, несмотря на то, что данная аритмия чаще всего в послеоперационном периоде имеет непродолжительный характер, она ассоциирована с долгосрочными неблагоприятными клиническими исходами, включая инсульт, сердечную недостаточность, повторную госпитализацию и смерть [4, 5].

Пожилой возраст, мужской пол, сахарный диабет, систолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ),

увеличение длительности пережатия аорты и времени искусственного кровообращения во время операций коронарного шунтирования (КШ) являются одними из основных факторов риска, повышающих вероятность развития ПОФП. Продолжается поиск адекватных маркеров прогнозирования риска ПОФП, в т.ч. с помощью предоперационной оценки структурно-функциональных изменений левого предсердия (ЛП).

Тканевая миокардиальная доплер-эхокардиография (ЭхоКГ) (TDI — tissue doppler imaging) и спекл-трекинг ЭхоКГ (STE — speckle tracking echocardiography) используются чаще всего для оценки функции ЛП. Однако технология STE в отличие от TDI в большей степени не зависит от угла сканирования и направления движения миокарда. Оценка деформации миокарда с помощью STE основана на технологии отслеживания движения пятен серой шкалы в двухмерном изображении. При этом величина деформации (положительная или отрицательная деформация) выражается в процентах (%). Положительные значения деформации описывают утолщение, отрицательные значения описывают укорочение данного сегмента миокарда относительно его исходной длины. В свою очередь, скорость деформации (SR) — это скорость, с которой происходит деформация (деформация за единицу времени), и выражается она в единицах, обратных секунде (сек^{-1}) [6].

Необходимо отметить, что в изображении кри-вых деформации ЛП большое значение имеет точка, принятая за референтную, а именно — зубец Р или комплекс QRS на электрокардиограмме. При использовании комплекса QRS нулевой точкой является конец диастолы ЛЖ, и пиковая положительная продольная деформация (ϵ_s) соответствует фазе накопления ЛП, тогда как деформация во время ранней и поздней диастолы (ϵ_e и ϵ_a) соответствует фазе протекания и насоса. Как видно из рисунка 1, все показатели деформации предсердий в этом случае имеют положительные значения. Если используется зубец Р, нулевой точкой является конец предсердной диастолы, и первый отрицательный пик продольной деформации (ϵ_{neg}) представляет фазу насоса ЛП, тогда как положительный пик ϵ (ϵ_{pos}) соответствует фазе протекания, а их абсолютная сумма (ϵ_{total}) представляет фазу накопления. При оценке SR во время систолы ЛЖ, ранней и поздней диастолы (SR-S, SR-E, SR-A, соответственно) может быть получена дополнительная информация относительно фазы накопления, протекания и насоса ЛП [7].

Однако в настоящее время использование этих новых эхокардиографических маркеров ПОФП ограничивается только небольшими одноцентровыми наблюдательными клиническими исследованиями, с небольшими размерами выборок. В свете этих не-

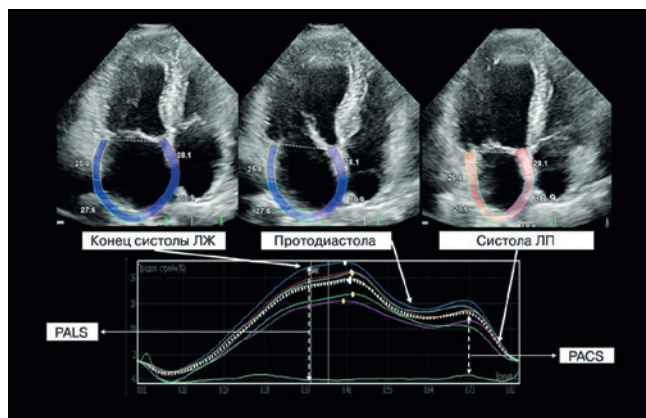


Рис. 1. Оценка деформации ЛП по методу speckle tracking.

Примечание: конец систолы ЛЖ соответствует фазе резервуара, протодиастола — фазе кондукта, систола ЛП — насосной фазе. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, PALS — пиковая продольная деформация левого предсердия, PACS — пиковая деформация предсердий в фазу сокращения.

достатков мы провели систематический обзор и метаанализ исследований, в которых изучались показатели деформации ЛП, полученные с помощью STE в качестве предикторов ПОФП у пациентов после КШ.

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) в базе данных PubMed (Medline) и Google Scholar. Последний поиск данных для включения в данный анализ был проведен 23 января 2023г. Для поиска исследований в базе данных PubMed мы использовали следующие ключевые слова: ((atrial fibrillation) OR (POAF) OR (atrial fibrillation recurrence) OR (AF recurrence)) AND ((left atrial strain) OR (strain) OR (left atrial function)) AND ((CABG) OR (coronary artery bypass grafting)). Для поиска в базе данных Google Scholar использовали запрос: POAF, atrial fibrillation recurrence, speckle tracking echocardiography, left atrial strain, CABG. 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), которым проводилось КШ; все пациенты должны были иметь синусовый ритм перед операцией; исследования с адекватно представленными исходными данными,



Рис. 2. Блок-схема отбора включенных в обзор исследований.

главным образом, данными описания предоперационных показателей деформации ЛП по данным STE. Кроме того, основным критерием исключения являлось отсутствие в анамнезе нарушений ритма сердца в виде ФП. Статьи на других языках кроме английского и русского, описания отдельных случаев, доклинические исследования, обзоры и мнения экспертов исключались из метаанализа.

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

Статистический анализ. Статистическая обработка данных выполнялась в программах Review Manager (RevMan), версия 5.4.1 (The Cochrane Collaboration, 2020) и Comprehensive Meta-Analysis 3.0 (Biostat, США). Метаанализ проводился по модели случайных эффектов, с применением метода обратной дисперсии. 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. 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 $I^2 \leq 40\%$. Метаанализ различий средних значений показателей деформации ЛП в исследуемой и контрольной группах выполнялся по данным о средних значениях со стандартными отклонениями с учетом числа исследуемых в сравниваемых группах. В качестве исходных значений для метаанализа также использовались значения скорректированного (полученного для многофакторной модели, adjusted) отношения шансов (ОШ), определенного для изменения пиковой продольной деформации ЛП (PALS — peak atrial longitudinal strain) на 1%. Эффект считался статистически значимым при $p < 0,05$. Оценка публикационного смещения проводилась с помощью визуального осмотра воронкообразных диаграмм (Funnel plot), а также при проведении теста Эггера.

Результаты

Результаты поиска литературы. В результате поиска по ключевым словам в базе данных PubMed и Google Scholar всего найдено 404 публикации. Число публикаций после удаления дубликатов составило 391. После анализа заголовков и их аннотаций поставленной цели соответствовали 39 публикаций. Наиболее частыми причинами исключения статей были несоответствие поставленной цели, отсутствие заданных данных, а также исключались обзорные статьи, обсуждения и доклады. Полнотекстовый скрининг прошла 21 публикация. Основной причиной исключения публикаций из окончательного анализа после полнотекстового скрининга являлось отсутствие заданных данных оценки деформации ЛП с помощью STE, поскольку в данных исследованиях деформация ЛП оценивалась с помощью TDI [9-14]. Таким образом, окончательно в наш обзор было включено 12 исследований, процесс отбора релевантных исследований показан на рисунке 2.

Общая характеристика исследований

Общее количество перенесших КШ пациентов, включенных в данный анализ, составило — 1093. Всем пациентам перед КШ проводилась оценка деформации ЛП по данным STE. Средний возраст пациентов составил 60,5 лет. Данные об исходных характеристиках пациентов обобщены в таблице 1.

Эхокардиографические данные

ЭхоКГ получали на ультразвуковых системах экспертного класса (General Electric, PHILIPS и Toshiba). В большинстве исследований (5 исследований) постобработка данных проводилась на рабочих станциях EchoPAC (GE) [15-18, 25], в двух исследованиях Philips Q lab 10 software [23, 24] и в одном исследовании Toshiba Analysis Software [19], позволяющих проводить автономный полуавтоматический анализ изображений. Деформация миокарда ЛЖ оценивалась с помощью 2D и 3D технологии STE. Основные характеристики ЭхоКГ оборудования

Таблица 1

Синописис исследований, включенных в систематический обзор

Автор, год	Группы	Пациенты, n	Мужчины (%)	Возраст±SD	ИМТ (кг/м ²)	АГ (%)	СД (%)	ББ	Статины, %	Койко-дни в стационаре
Gabrielli, 2011 [15]	ПОФП (-)	52	73	62±2	26±2	46	21	NR	NR	NR
	ПОФП (+)	18	66	70±2	25±2	50	27	NR	NR	NR
Her, 2013 [16]	ПОФП (-)	40	NR	64±10	24±2	14 (35)	7 (18)	32 (80)	33 (83)	16,0±9,0
	ПОФП (+)	13	NR	71±5	24±3	5 (38)	6 (46)	11 (85)	10 (77)	17,3±6,0
Başaran, 2016 [17]	ПОФП (-)	67	82	58,7±10,1	NR	37	25	91	NR	NR
	ПОФП (+)	23	69	64,3±7,4	NR	43	26	60	NR	NR
Ozben, 2016 [18]	ПОФП (-)	35	31 (88,6)	60,5±9,2	NR	34 (97,1)	17 (48,6)	34 (97,1)	17 (48,6)	NR
	ПОФП (+)	13	8 (61,5)	64,5±7,7	NR	13 (100)	8 (61,5)	12 (92,3)	6 (46,2)	NR
Rizvi, 2020 [19]	ПОФП (-)	56	16 (66,7)	67,3±10,7	NR	43 (76,7)	26 (46,4)	56 (100)	NR	NR
	ПОФП (+)	34	24 (77,4)	72,4±10,8	NR	28 (82,3)	15 (44,1)	34 (100)	NR	NR
Kislitsina, 2020 [20]	ПОФП (-)	47	42 (89)	66,1±9,3	28,9±5,0	NR	NR	NR	NR	5 [4-6]
	ПОФП (+)	47	42 (89)	66,3±9,3	28,5±5,0	NR	NR	NR	NR	6 [5-8]
Mohamed Sabry, 2020 [21]	ПОФП (-)	78	52 (66,66)	54,5±6,7	28,8±0,97	52 (66,66)	44 (56,41)	44 (56,41)	78 (100)	NR
	ПОФП (+)	22	16 (72,72)	65,3±5,3	28,8±0,83	17 (77,27)	12 (54,54)	9 (40,90)	22 (100)	NR
Rukmani, 2021 [22]	ПОФП (-)	152	NR	58,4±9,74	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	ПОФП (+)	48	NR	68,5±9,05	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Abdelrazek, 2021 [23]	ПОФП (-)	61	40 (65,6)	55,0±6,4	31,5±4,1	38 (62,3)	28 (45,9)	50 (82)	46 (75,4)	10,4±2,3
	ПОФП (+)	28	18 (64,3)	58,7±9,2	33,0±3,1	20 (71,4)	18 (64,3)	20 (71,4)	19 (67,9)	11,5±1,8
Darweesh, 2021 [24]	ПОФП (-)	60	68	56,6±7,0	30,5±3,1	NR	NR	NR	NR	NR
	ПОФП (+)	24		61,0±5,9	29,9±2,28	NR	NR	NR	NR	NR
Ganaev, 2022 [25]	ПОФП (-)	50	42 (84)	63,2±8,4	28,0±3,2	45 (90)	15 (30)	NR	NR	NR
	ПОФП (+)	20	14 (70)	66,9±7,7	28,0±2,8	17 (85)	7 (35)	NR	NR	NR
Doshmangir, 2022 [26]	ПОФП (-)	81	66 (81,5)	59,14±10,8	NR	55 (67,9)	23 (28,4)	75 (92,6)	76 (93,8)	15,41±4,88
	ПОФП (+)	24	19 (79,2)	64,04±9,2	NR	19 (79,2)	10 (41,7)	21 (87,5)	22 (91,7)	17,58±6,11

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ББ — бета-блокаторы, ИМТ — индекс массы тела, ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердий, СД — сахарный диабет.

Таблица 2

Характеристика (спецификация) ультразвукового оборудования

Исследование (первый автор)	УЗ система	Рабочая станция	Частота кадров, кадр/сек
Gabrielli, 2011 [15]	VIVID 7, GE	EchoPAC; GE Healthcare	NR
Her, 2013 [16]	VIVID 7, GE	EchoPAC; GE Healthcare	>60
Başaran, 2016 [17]	VIVID 7, GE	EchoPAC; GE Healthcare	>40
Ozben, 2016 [18]	VIVID 7, GE	EchoPAC; GE Healthcare	NR
Rizvi, 2020 [19]	Toshiba	Toshiba Analysis Software	NR
Kislitsina, 2020 [20]	NR	NR	NR
Mohamed Sabry, 2020 [21]	Philips iE33	NR	50-90
Rukmani, 2021 [22]	NR	NR	NR
Abdelrazek, 2021 [23]	Philips iE33	Philips Q lab 10 software	NR
Darweesh, 2021 [24]	Philips EPIQ 7	Philips Q lab 10 software	60-80
Ganaev, 2022 [25]	VIVID E9, GE	EchoPAC; GE Healthcare	NR
Doshmangir, 2022 [26]	Philips EPIQ 7	NR	60-80

Сокращение: УЗ — ультразвуковая.

и программного обеспечения представлены в таблице 2. Данные результатов ЭхоКГ-параметров представлены в таблице 3 и 4.

Глобальная деформация ЛП

Средние значения показателей глобальной деформации ЛП (LA global strain) в зависимости от

развития ПОФП были представлены в пяти исследованиях (табл. 4) [16, 19, 21, 22, 26]. Общая частота развития ПОФП в данных исследованиях составила 26,0% (147/564 пациентов). Нами был выполнен метаанализ разности средних значений глобальной деформации ЛП у пациентов с развитием ПОФП и без

Таблица 3

Характеристика ЭхоКГ-параметров

Автор, год	Группы	ФВЛЖ, %	ИММЛЖ (г/м ²)	Е/А	ИОЛП (мл/м ²)	Е/е'
Gabrielli, 2011 [15]	ПОФП (-)	65±6	120±5	1,0±0,1	23±1	1,1±1
	ПОФП (+)	61±4	128±8	1,4±0,1	30±4	1,5±2
Her, 2013 [16]	ПОФП (-)	56,4±14,5	111,0±18,6	0,8±0,3	27,3±7,2	14,0±4,2
	ПОФП (+)	63,5±10,8	97,5±23,3	0,7±0,1	32,6±5,1	12,4±3,3
Başaran, 2016 [17]	ПОФП (-)	63,0 [50,1-72,2]	26,4±8,4	NR	NR	NR
	ПОФП (+)	62,0 [55,4-70,5]	34±11,3	NR	NR	NR
Ozben, 2016 [18]	ПОФП (-)	56,6±5,9	NR	0,90±0,29	32,6±9,0	8,6±2,7
	ПОФП (+)	54,5±5,8	NR	0,91±0,47	41,1±9,2	10,2±1,7
Rizvi, 2020 [19]	ПОФП (-)	58,3±9,4	NR	1,18±0,80	33,39±10,69	NR
	ПОФП (+)	55,4±11,5	NR	1,04±0,42	35,56±12,43	NR
Kislitsina, 2020 [20]	ПОФП (-)	55,3±11,3	NR	NR	24,9±9,9	9,6±2,9
	ПОФП (+)	59,4±9,4	NR	NR	29,8±10,5	9,8±3,2
Mohamed Sabry, 2020 [21]	ПОФП (-)	60±6	NR	NR	NR	7,4±2,3
	ПОФП (+)	56±7	NR	NR	NR	9,8±2,1
Rukmani, 2021 [22]	ПОФП (-)	NR	NR	NR	NR	NR
	ПОФП (+)	NR	NR	NR	NR	NR
Abdelrazek, 2021 [23]	ПОФП (-)	61,8±7,9	NR	1,07±0,35	NR	10,6±2,8
	ПОФП (+)	61,5±5,3	NR	0,89±0,38	NR	11,2±3,2
Darweesh, 2021 [24]	ПОФП (-)	58,3±7,9	110,5±24,6	0,98±0,50	26,87±6,98	8,26±3,02
	ПОФП (+)	51,2±10,8	108,3±22,3	1,15±0,44	32,22±7,13	12,85±3,15
Ganaev, 2022 [25]	ПОФП (-)	56,2±6,9	NR	NR	27,2±2,8	NR
	ПОФП (+)	56,2±7,0	NR	NR	29,1±5,6	NR
Doshmangir, 2022 [26]	ПОФП (-)	49,1±10	NR	0,89±0,41	29,1±7,5	8,9±2,3
	ПОФП (+)	46,7±7,6	NR	0,83±0,24	33,6±9,0	8,9±2,5

Сокращения: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП — индексированный объем левого предсердия, ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердий, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

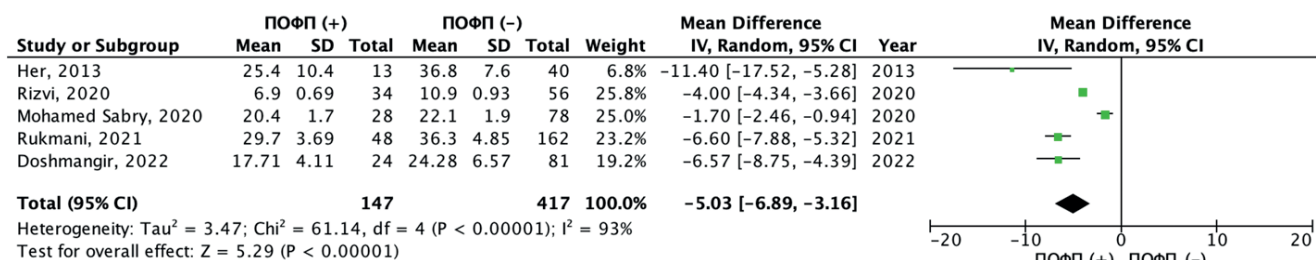


Рис. 3. Результаты метаанализа разности средних значений глобальной деформации ЛП в группе с ПОФП и без ПОФП.

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

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

таковой (рис. 3). Как следует из рисунка 3, пациенты с ПОФП имели показатели глобальной деформации ЛП хуже по сравнению с пациентами без ПОФП. Так, средневзвешенная разница значений глобальной деформации ЛП составила — 5,03% (95% доверительный интервал (ДИ): -6,89; -3,16%), данные различия были статистически значимыми ($p < 0,001$). Следует отметить, что при оценке однородности исследова-

ний с использованием критерия хи-квадрат Пирсона был получен статистически значимый результат (хи-квадрат Пирсона = 61,1 при степени свободы 4, $p < 0,001$); а также индекс гетерогенности $I^2 = 93\%$, что предполагает высокую несогласованность в целом по всем исследованиям и указывает на необходимость осторожной интерпретации объединенной оценки разности средних значений для всех исследований.

Таблица 4

Показатели деформации ЛП, включенные в систематический обзор публикаций

Исследование	ЭхоКГ параметры деформации ЛП	ПОФП (-)	n	ПОФП (+)	n
Gabrielli, 2011 [15]	PALS, %	24±1	52	10±1	18
	LASRs, sec ⁻¹	1,2±0,1		0,6±0,1	
	LASRa, sec ⁻¹	-1,8±0,1		-0,6±0,1	
Her, 2013 [16]	Глобальная деформация ЛП, %	36,8±7,6	40	25,4±10,4	13
	LASRs, sec ⁻¹	1,6±0,8		1,2±0,6	
	LASRe, sec ⁻¹	-1,8±0,8		-1,4±0,8	
Başaran, 2016 [17]	LACtS, %	40,3±12,0	67	38,6±10,0	23
	LACS, %	25,6±11,5		24,1±9,3	
	PALS, %	31,7±9,6		24,2±5,8	
Ozben, 2016 [18]	PALS, %	30,0±12,8	35	20,8±6,9	13
	LACS, %	14,6±7,0		11,1±3,8	
Rizvi, 2020 [19]	Глобальная деформация ЛП, %	10,9±0,93	56	6,9±0,69	34
Kislitsina, 2020 [20]	PALS, %	32,8±11,2	47	22,9±8,3	47
	LACtS, %	18,5±6,7		11,4±5,3	
Mohamed Sabry, 2020 [21]	Глобальная деформация ЛП, %	22,1±1,9	78	20,4±1,7	28
Rukmani, 2021 [22]	Глобальная деформация ЛП, %	36,3±4,85	162	29,7±3,69	48
Abdelrazek, 2021 [23]	PALS, %	32,9±5,9	61	25,6±6,1	28
	LASRs, sec ⁻¹	1,90±0,71		1,27±0,56	
	LASRe, sec ⁻¹	-1,69±0,60		-1,00±0,45	
	LASRa, sec ⁻¹	-2,21±0,59		-1,21±0,48	
Darweesh, 2021 [24]	PALS, %	46,91±5,76	60	30,30±4,95	24
	LACS, %	32,15±4,20		27,15±4,09	
	LACtS, %	37,00±3,35		23,93±4,19	
Ganaev, 2022 [25]	PALS, %	27,8±3,0	50	20,4±3,1	20
	LACS, %	11,8±1,7		8,50±1,5	
	LACtS, %	-1,0±1,0		-0,2±0,7	
Doshmangir, 2022 [26]	PALS, %	26,97±6,87	81	20,46±4,27	24
	LACtS, %	14,98±3,68		12,76±3,72	
	Глобальная деформация ЛП, %	24,28±6,57		17,71±4,11	

Сокращения: ЛП — левое предсердие, ЛЖ — левый желудочек, LACS — left atrial conduit strain (деформация левого предсердия в фазу кондукта), LACtS — left atrial contractile strain (деформация левого предсердия в фазу сокращения), PALS — peak atrial longitudinal strain (деформация левого предсердия в фазу резервуара), LASRs — left atrial systolic strain rate (скорость деформации левого предсердия во время систолы левого желудочка), LASRe — left atrial early diastolic strain rate (скорость деформации левого предсердия во время ранней диастолы левого желудочка), LASRa — left atrial late diastolic strain rate (скорость деформации левого предсердия во время поздней диастолы левого желудочка).

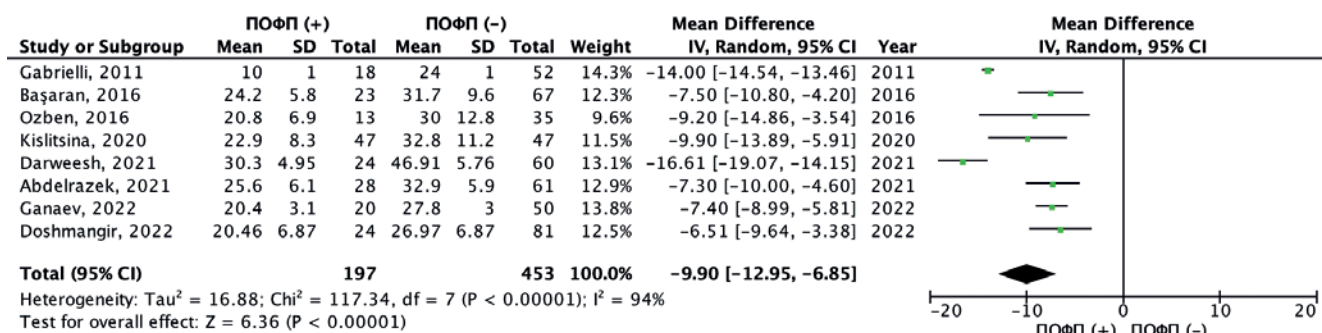


Рис. 4. Результаты метаанализа разности средних значений PALS в группе с ПОФП и без ПОФП.

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

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердий, PALS — peak atrial longitudinal strain (деформация левого предсердия в фазу резервуара).

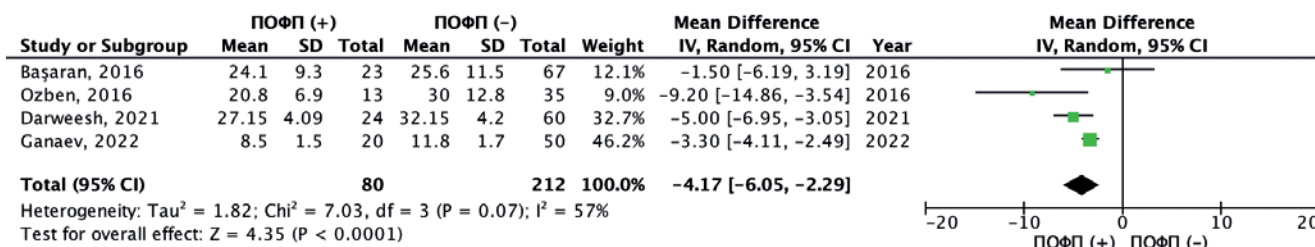


Рис. 5. Результаты метаанализа разности средних значений LACS в группе с ПОФП и без ПОФП.

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

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердий, LACS — left atrial conduit strain (деформация левого предсердия в фазу кондукта).

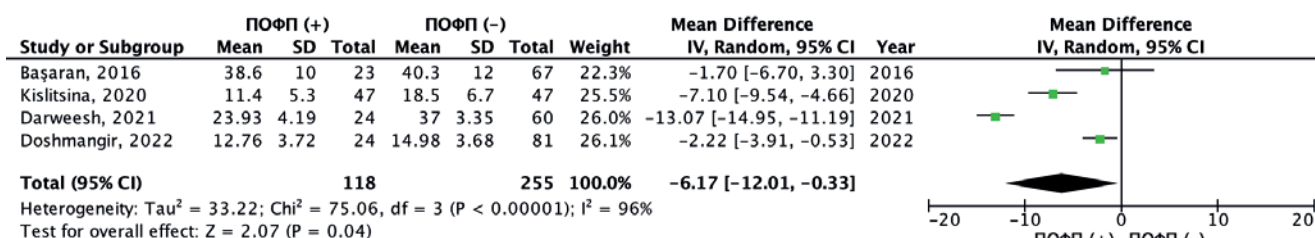


Рис. 6. Результаты метаанализа разности средних значений LACtS в группе с ПОФП и без ПОФП.

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

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердий, LACtS — left atrial contractile strain (деформация левого предсердия в фазу сокращения).

Деформация ЛП в фазу резервуара

Средние значения показателей деформации ЛП в фазу резервуара или так называемой PALS в зависимости от развития ПОФП были представлены в 8 исследованиях [15, 17, 18, 20, 23–26]. Общая частота развития ПОФП в данных исследованиях составила 30,3% (197/650 пациентов). Нами был выполнен метаанализ разности средних значений PALS у пациентов с развитием ПОФП и без таковой (рис. 4). Как следует из рисунка 4, пациенты с ПОФП имели более низкие показатели PALS, по сравнению с пациентами без ПОФП. Так, средневзвешенная разница значений PALS составила — 9,90% (95% ДИ: -12,95; -6,85%), данные различия были статистически значимыми ($p < 0,001$). Следует отметить, что при оценке однородности исследований с использованием критерия хи-квадрат Пирсона был получен статистически значимый результат (хи-квадрат Пирсона = 117,3 при степени свободы 7, $p < 0,001$); а также индекс гетерогенности $I^2 = 94\%$, что предполагает высокую несогласованность в целом по всем исследованиям.

Деформация ЛП в фазу кондукта

Средние значения показателей деформации ЛП в фазу протекания или кондукта (LACS — left atrial conduit strain) в зависимости от развития ПОФП

были представлены в четырех исследованиях [17, 18, 24, 25]. Общая частота развития ПОФП в данных исследованиях составила 27,4% (80/292 пациентов). Нами был выполнен метаанализ разности средних значений LACS у пациентов с развитием ПОФП и без таковой (рис. 5). Как следует из рисунка 5, пациенты с ПОФП имели более низкие показатели LACS, по сравнению с пациентами без ПОФП. Так, средневзвешенная разница значений LACS составила — 4,17% (95% ДИ: -6,05; -2,29%), данные различия были статистически значимыми ($p < 0,001$). При оценке однородности исследований с использованием критерия хи-квадрат Пирсона был получен статистически незначимый результат (хи-квадрат Пирсона = 7,03 при степени свободы 3, $p = 0,07$); однако индекс гетерогенности I^2 составил 57%, что предполагает умеренную несогласованность в целом по всем исследованиям.

Деформация ЛП в фазу насоса

Средние значения показателей деформации ЛП в фазу насоса или сокращения (LACtS — left atrial contractile strain) в зависимости от развития ПОФП были представлены в четырех исследованиях [17, 20, 24, 26]. Общая частота развития ПОФП в данных исследованиях составила 31,6% (118/373 пациентов).

Таблица 5

Показатели деформации ЛП, включенные в многофакторную логистическую регрессию

Исследование (первый автор)	Предиктор	ОШ; 95% ДИ	Ковариаты в многофакторной модели	Cut-off
Gabrielli, 2011 [15]	LASRs, sec ⁻¹	6,1; 1,3-15,2	Объем ЛП; возраст старше 65 лет	–
	LASRa, sec ⁻¹	2,4; 1,1-19,6		–
Her, 2013 [16]	Глобальная деформация ЛП, %	1,12; 1,00-1,24	Возраст; ИОЛП; Mitral E DT	27,7
	LASRs, sec ⁻¹	1,09; 0,94-1,20		–
	LASRe, sec ⁻¹	1,00; 0,90-1,16		–
Başaran, 2016 [17]	PALS, %	0,839; 0,730-0,963	Возраст, отсутствие приема ББ, NT-proBNP, ИОЛП, UntwV, LVtw	–
Ozben, 2016 [18]	PALS, %	0,94; 0,83-1,08	ИОЛП, ФВЛЖ, фиброз, возраст, женский пол	–
Rizvi, 2020 [19]	–	–	–	–
Kislitsina, 2020 [20]	PALS, %	0,90; 0,74-1,09	Возраст, женский пол, диабет, прием иАПФ, LV-GLS, ФВЛЖ, LACtS, ИОЛП	–
Mohamed Sabry, 2020 [21]	Глобальная деформация ЛП, %	1,111; 1,003-1,230	–	≤23,1
Rukmani, 2021 [22]	–	–	–	–
Abdelrazek, 2021 [23]	PALS	0,770; 0,627-0,946	Возраст, прием нитратов	≤29,8
	LASRs, sec ⁻¹	0,855; 0,151-4,829		≤1,6
	LASRe, sec ⁻¹	0,434; 0,009-19,856		≤-1,36
	LASRa, sec ⁻¹	3,476; 1,207-12,186		≤-1,67
Darweesh, 2021 [24]	–	–	Возраст, Mitral E DT, E velocity, LATEF, диаметр ЛП	–
Ganaev, 2022 [25]	PALS, %	–	–	23,0
Doshmangir, 2022 [26]	PALS, %	0,90; 0,75-1,07	ИОЛП	–
	LACtS, %	1,23; 0,97-1,57		–
	Глобальная деформация ЛП, %	0,80; 0,65-0,97		–

Сокращения: ББ — бета-блокаторы, ДИ — доверительный интервал, ИОЛП — индексированный объем левого предсердия, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОШ — отношение шансов, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, DT — deceleration time, LV-GLS — left ventricular global longitudinal strain, LACtS — left atrial contractile strain (деформация левого предсердия в фазу сокращения), LASRs — left atrial systolic strain rate (скорость деформации левого предсердия во время систолы левого желудочка), LASRe — left atrial early diastolic strain rate (скорость деформации левого предсердия во время ранней диастолы левого желудочка), LASRa — left atrial late diastolic strain rate (скорость деформации левого предсердия во время поздней диастолы левого желудочка), LATEF — LA total emptying fraction, LVtw — left ventricular twist, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, PALS — peak atrial longitudinal strain (деформация левого предсердия в фазу резервуара), UntwV — left ventricular peak untwisting velocity.

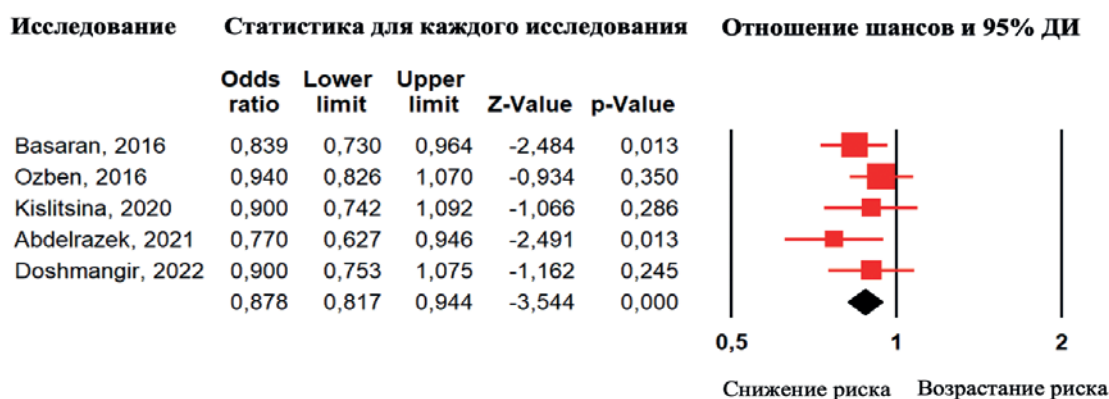


Рис. 7. Результаты метаанализа ОШ развития ПОФП при увеличении PALS на 1% по данным многофакторной логистической регрессии.

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

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, PALS — peak atrial longitudinal strain (деформация левого предсердия в фазу резервуара), OR — odds ratio (ОШ — отношение шансов).

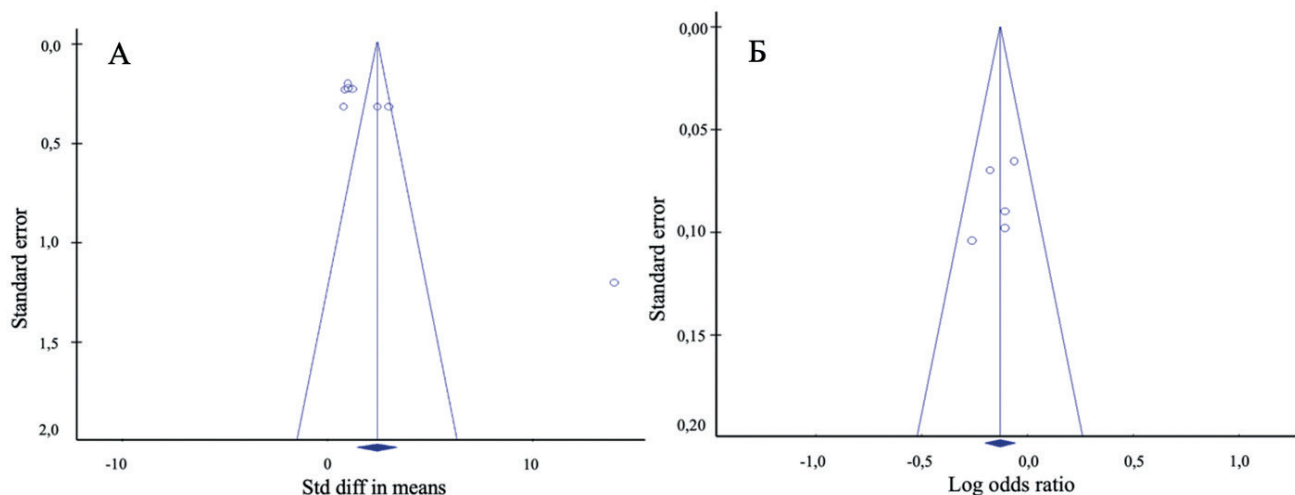


Рис. 8. Воронкообразные диаграммы (Funnel plot) для оценки систематической ошибки.

Нами был выполнен метаанализ разности средних значений LACtS у пациентов с развитием ПОФП и без таковой (рис. 6). Как следует из рисунка 6, пациенты с ПОФП имели показатели LACtS хуже по сравнению с пациентами развития ПОФП. Так, средневзвешенная разница LACtS составила $-6,17\%$ (95% ДИ: $-12,01$; $-0,33\%$), данные различия были статистически значимыми ($p=0,04$). Однако при оценке однородности исследований с использованием критерия хи-квадрат Пирсона также был получен статистически значимый результат (хи-квадрат Пирсона $=75,1$ при степени свободы 3, $p<0,001$); а также индекс гетерогенности $I^2=96\%$, что предполагает крайне высокую несогласованность в целом по всем исследованиям и указывает на необходимость осторожной интерпретации объединенной оценки разности средних значений для всех исследований.

Роль оценки параметров деформации ЛП для прогнозирования ПОФП после КШ

В большинстве исследований оценка риска ПОФП проводилась при помощи метода логистической регрессии. В таблице 5 отражены данные, полученные в результате многофакторной логистической регрессии в исследованиях, включенных в систематический обзор. В 5 исследованиях представлены данные значений ОШ для PALS в качестве предиктора ПОФП. Общая частота развития ПОФП в данных исследованиях составила $31,7\%$ (135/426 пациентов). Следует отметить, что лишь в 2 исследованиях PALS показала себя в качестве независимого фактора риска развития ПОФП [17, 23], однако по результатам объединенного анализа 5 исследований PALS оказалась независимым предиктором развития ПОФП (ОШ: 0,88 на каждый 1% увеличения PALS; 95% ДИ: $0,82-0,94$; $p<0,0001$) (рис. 7). При оценке однородности исследований был получен статистически незначимый результат

($Q\text{-value}=3,18$; $df(Q)=4$; $p=0,529$), а также индекс гетерогенности $I^2=0\%$, что предполагает низкую гетерогенность включенных в данный анализ исследований.

Оценка публикационного смещения

Для качественной оценки наличия систематической ошибки метаанализа включающих ≥ 5 исследований были построены воронкообразные диаграммы (Funnel plot). При визуальной оценке воронкообразной диаграммы при анализе разности средних значений (Std diff means) PALS обнаружено наличие выраженной асимметрии (рис. 8 А). Данное заключение было подтверждено количественными результатами теста Эггера: $t=5,29$; $df=6,0$; $p<0,001$. В то время как при оценке воронкообразной диаграммы при анализе значений ОШ (Log odds ratio) наличие выраженной асимметрии обнаружено не было (рис. 8 Б). Данное заключение было также подтверждено количественными результатами теста Эггера: $t=0,94$; $df=3,0$; $p=0,208$. При оценке теста Эггера для глобальной деформации ЛП и LACS также получены статистически незначимые результаты — $t=1,45$; $p=0,12$; и $t=0,74$; $p=0,26$, соответственно. Однако для LACtS согласно тесту Эггера получен статистически значимый результат $t=2,25$; $p=0,08$.

Обсуждение

ФП является частым осложнением после операции на сердце, которая может быть ассоциирована с неблагоприятными исходами как в раннем послеоперационном, так и в отдаленном периоде. Текущие данные исследований указывают на то, что сочетание исходных структурно-функциональных изменений предсердий с интраоперационными и послеоперационными факторами способствует инициации ПОФП [3]. Этот каскад событий опосредуется окислительным стрессом в предсердиях, воспалением, фи-

брозом, апоптозом и электрическим ремоделированием предсердий [2, 3]. Многочисленные исследования показывают, что изменения функции ЛП, определяемые с помощью STE, являются полезными инструментами для стратификации риска развития ФП, в т.ч. после КШ [17, 23]. Недавний метаанализ показал, что пациенты с ПОФП имели более низкие значения PALS по сравнению с пациентами без ПОФП (19,4% vs 29,1%, соответственно) [27]. Кумулятивный коэффициент Козна, полученный в результате метаанализа, составил 1,4 (1,0-1,8). Однако в данный метаанализ при оценке PALS было включено лишь 5 исследований, кроме того, в объединенный анализ в данной работе входили и исследования, включающие пациентов как перенесших КШ, так и пациентов, перенесших вмешательства на аортальном и/или митральном клапанах сердца. Насколько нам известно, это первый систематический обзор и метаанализ роли предоперационной оценки деформации ЛП с помощью STE для прогнозирования ПОФП у пациентов, перенесших изолированное КШ. Мы обнаружили, что все основные параметры деформации ЛП, такие как глобальная деформация ЛП, деформация ЛП в фазу резервуара (PALS), кондуита (LACS) и насоса (LAcTs), были статистически значимо снижены в группе пациентов с ПОФП. Кроме того, PALS продемонстрировала себя в качестве независимого фактора риска развития ПОФП. Таким образом, оценка параметров деформации ЛП и с помощью STE может использоваться как эффективный инструмент для стратификации риска ПОФП у пациентов, перенесших КШ. Выявление групп пациентов с более высоким риском развития ПОФП после КШ может помочь в разработке профилактических стратегий и адаптации терапии контроля ритма после операций на сердце [28-30].

Ограничения исследования. Во-первых, в наш систематический обзор и метаанализ включено небольшое количество исследований. Кроме того, как и в случае любого метаанализа обсервационных исследований, различия в критериях включения и конечных точках являются потенциальными источниками неоднородности исследований. Во-вторых, существенным недостатком текущего использования STE

является разница в аппаратах различных производителей, кроме того, различались соответственно и программные обеспечения для постобработки данных. Требуется расширение возможностей перекрестного сравнения данных, хранящихся в растровом цифровом формате или в формате DICOM от различных фирм производителей ЭхоКГ оборудования и программного обеспечения. Кроме того, как было указано, в изображении кривых деформации ЛП большое значение имеет точка, принятая за референтную, а именно, зубец Р или комплекс QRS на электрокардиограмме. Но в большинстве исследований не были представлены данные о референтной точке, мы при анализе данных исходили из того, что все показатели деформации ЛП в случае использования комплекса QRS в качестве нулевой точки имеют положительные значения, в случае принятия зубца Р в качестве референтной точки фаза насоса ЛП отражается в виде отрицательного пика продольной деформации. Также следует отметить, что для оценки деформации миокарда крайне важное значение имеет качество ЭхоКГ визуализации и соответствующих настроек визуализации (например, частота кадров от 50 до 70 кадров/с). Указанные факторы вероятнее всего и привели к высокой гетерогенности при анализе разности средних значений показателей деформации ЛП.

Заключение

Оценка деформации ЛП с помощью STE обеспечивает важной дополнительной информацией для прогнозирования ПОФП у пациентов, перенесших изолированное КШ. PALS является независимым фактором риска развития ПОФП. Необходимы проспективные многоцентровые исследования с участием большой популяции пациентов, также существует потребность в создании единых протоколов оценки деформации ЛП для обеспечения стандартизации, валидации полученных результатов и оценки возможности внедрения в практику для принятия клинических решений.

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

Литература/References

- Greenberg JW, Lancaster TS, Schuessler RB, et al. Postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery: a persistent complication. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;52(4):665-72. doi:10.1093/ejcts/ezx039.
- Maesen B, Nijls J, Maessen J, et al. Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Europace.* 2012;14(2):159-74. doi:10.1093/europace/eur208.
- Sánchez FJ, Pueyo E, Díez ER. Strain Echocardiography to Predict Postoperative Atrial Fibrillation. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1355. doi:10.3390/ijms23031355.
- Lin MH, Kamel H, Singer DE, et al. Perioperative/Postoperative Atrial Fibrillation and Risk of Subsequent Stroke and/or Mortality. *Stroke.* 2019;50(6):1364-71. doi:10.1161/STROKEAHA.118.023921.
- Eikelboom R, Sanjanwala R, Le ML, et al. Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg.* 2021;111(2):544-54. doi:10.1016/j.athoracsur.2020.05.104.
- Sohibnazarova VK, Saidova MA, Tereshchenko SN, Belevskaya AA. Evaluation of deformation of the left ventricle and left atrium, and the rotational properties of the left ventricle in patients with CHF according to the echocardiographic technology of non-doppler imaging in two and three-dimensional regimens. *Eurasian heart journal.* 2018;(2):4-15. (In Russ.) Сохибназарова В.Х., Саидова М.А., Терещенко С.Н., Белевская А.А. Оценка деформации левого желудочка и левого предсердия, а также ротационных свойств левого желудочка у больных ХСН по данным эхокардиографической технологии недопплеровского изображения миокарда в двумерном и трехмерном режимах. *Евразийский Кардиологический Журнал.* 2018;(2):4-15.
- Mollaeva DD, Mashina TV, Mrikaev DV, et al. Modern ultrasound methods for assessing structural and functional changes of the left atrium in patients with atrial fibrillation. *Creative cardiology.* 2021;15(1):48-60. (In Russ.) Моллаева Д.Д., Машина Т.В., Мрикаев Д.В. и др. Современные ультразвуковые методы оценки структурно-функциональных

- изменений левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий. Креативная кардиология. 2021;15(1):48-60. doi:10.24022/1997-3187-2021-15-1-48-60.
8. 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.
9. Haffajee JA, Lee Y, Alsheikh-Ali AA, et al. Pre-operative left atrial mechanical function predicts risk of atrial fibrillation following cardiac surgery. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4(8):833-40. doi:10.1016/j.jcmg.2011.03.019.
10. Hidayet Ş, Yağmur J, Bayramoğlu A, et al. Prediction of postoperative atrial fibrillation with left atrial mechanical functions and NT-pro ANP levels after coronary artery bypass surgery: A three-dimensional echocardiography study. *Echocardiography.* 2018;35(5):661-6. doi:10.1111/echo.13833.
11. Parsaee M, Moradi B, Esmailzadeh M, et al. New onset atrial fibrillation after coronary artery bypasses grafting; an evaluation of mechanical left atrial function. *Arch Iran Med.* 2014;17(7):501-6.
12. Tayyareci Y, Yildirimtürk O, Aytekin V, et al. Preoperative left atrial mechanical dysfunction predicts postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass graft operation — a velocity vector imaging-based study. *Circ J.* 2010;74(10):2109-17. doi:10.1253/circj.cj-10-0197.
13. Verdejo HE, Becerra E, Zalaquet R, et al. Atrial Function Assessed by Speckle Tracking Echocardiography Is a Good Predictor of Postoperative Atrial Fibrillation in Elderly Patients. *Echocardiography.* 2016;33(2):242-8. doi:10.1111/echo.13059.
14. Sánchez FJ, Gonzalez VA, Farrando M, et al. Atrial Dyssynchrony Measured by Strain Echocardiography as a Marker of Proarrhythmic Remodeling and Oxidative Stress in Cardiac Surgery Patients. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:8895078. doi:10.1155/2020/8895078.
15. Gabrielli L, Corbalan R, Córdova S, et al. Left atrial dysfunction is a predictor of postcoronary artery bypass atrial fibrillation: association of left atrial strain and strain rate assessed by speckle tracking. *Echocardiography.* 2011;28(10):1104-8. doi:10.1111/j.1540-8175.2011.01518.x.
16. Her AY, Kim JY, Kim YH, et al. Left atrial strain assessed by speckle tracking imaging is related to new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Can J Cardiol.* 2013;29(3):377-83. doi:10.1016/j.cjca.2012.06.006.
17. Başaran Ö, Tigen K, Gözübüyük G, et al. Predictive role of left atrial and ventricular mechanical function in postoperative atrial fibrillation: a two-dimensional speckle-tracking echocardiography study. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2016;44(1):45-52. doi:10.5543/tkda.2015.11354.
18. Ozben B, Akaslan D, Sunbul M, et al. Postoperative Atrial Fibrillation after Coronary Artery Bypass Grafting Surgery: A Two-dimensional Speckle Tracking Echocardiography Study. *Heart Lung Circ.* 2016;25(10):993-9. doi:10.1016/j.hlc.2016.02.003.
19. Rizvi F, Mirza M, Olet S, et al. Noninvasive biomarker-based risk stratification for development of new onset atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Int J Cardiol.* 2020;307:55-62. doi:10.1016/j.ijcard.2019.12.067.
20. Kisitsina ON, Cox JL, Shah SJ, et al. Preoperative left atrial strain abnormalities are associated with the development of postoperative atrial fibrillation following isolated coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2022;164(3):917-24. doi:10.1016/j.jtcvs.2020.09.130.
21. Mohamed Sabry AS, El-Kader Mansour HA, Abo El-Azm TH, et al. Clinical and Echocardiographic Predictors of Atrial Fibrillation after Coronary Artery Bypass Grafting. *J Atr Fibrillation.* 2020;13(4):2320. doi:10.4022/jafib.2320.
22. Rukmani Prabha V, Rajeshwari N, Jenifer J. Role of LA strain assessed by speckle tracking echocardiography in predicting patients who develop POAF after a coronary artery bypass surgery. *Eur Heart J.* 42(S1):328. doi:10.1093/eurheartj/ehab724.0328.
23. Abdelrazek G, Mandour K, Osama M, et al. Strain and strain rate echocardiographic imaging predict occurrence of atrial fibrillation in post-coronary artery bypass grafting patients. *Egypt Heart J.* 2021;73(1):62. doi:10.1186/s43044-021-00188-z.
24. Darweesh RM, Baghdady YK, El Hossary H, et al. Importance of left atrial mechanical function as a predictor of atrial fibrillation risk following cardiac surgery. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2021;37(6):1863-72. doi:10.1007/s10554-021-02163-w.
25. Ganaev KG, Vlasova EE, Avalyan AA, et al. First experience of using two-dimensional speckle-tracking echocardiography to assess the association of left atrial strain with atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(7):5026. (In Russ.) Ганаев К. Г., Власова Э. Е., Авалиян А. А. и др. Первый опыт применения технологии спекл-трекинг эхокардиографии в двумерном режиме для оценки связи нарушения деформации левого предсердия с фибрилляцией предсердий после коронарного шунтирования. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(7):5026. doi:10.15829/1560-4071-2022-5026.
26. Doshmangir L. Conventional and Two-dimensional Strain Echocardiography in Predicting Postoperative Atrial Fibrillation after Coronary Artery Bypass Grafting Surgery in Shahid Madani Hospital of Tabriz, Iran. *J Complement Altern Med Res.* 2022;20(2):1-11. doi:10.9734/JOCAMR/2022/v20i2408.
27. Kawczynski MJ, Gilbers M, Van De Walle S, et al. Role of pre-operative transthoracic echocardiography in predicting post-operative atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Europace.* 2021;23(11):1731-43. doi:10.1093/eurpace/euab095.
28. Shvartz V, Le T, Enginoev S, et al. Colchicine in Cardiac Surgery: The COCS Randomized Clinical Trial. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022;9(10):363. doi:10.3390/jcdd9100363.
29. Petrakova ES, Savina NM, Molochkov AV. Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Surgery: Risk Factors, Prevention and Treatment. *Kardiologiya.* 2020;60(9):134-48. (In Russ.) Петракова Е. С., Савина Н. М., Молочков А. В. Фибрилляция предсердий после операций аортокоронарного шунтирования: факторы риска, профилактика и лечение. *Кардиология.* 2020;60(9):134-48. doi:10.18087/cardio.2020.9.n1074.
30. Dzhiyeva ON, Drapkina OM. Postoperative atrial fibrillation as a risk factor for cardiovascular complications in non-cardiac surgery. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(4):2540. (In Russ.) Джиоева О. Н., Драпкина О. М. Послеоперационная фибрилляция предсердий как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений при внесердечных хирургических вмешательствах. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(4):2540. doi:10.15829/1728-8800-2020-2540.

форсига
(дапаглифлосин) таблетки 10 мг



**включен в ЖНВЛП⁴, в рекомендации²
и стандарты⁵ по ХСН**

[illegible]

материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.
ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз». 123112, г. Москва,
1-й Красногвардейский проезд, д.21, стр.1, Башня «ОКО», 30 этаж.
Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98. www.astrazeneca.ru, www.az-most.ru
Номер одобрения: FOR-RU-16005. Дата одобрения: 28.02.2023. Дата истечения: 27.02.2025

AstraZeneca 



Персонализированный выбор сосудистого доступа для реализации изолированной химиоперфузии печени: анализ программ стратификации риска осложнений

Унгуриян В. М.¹, Казанцев А. Н.^{1,2,3}, Коротких А. В.⁴, Иванов С. А.⁵, Белов Ю. В.^{2,6}, Каприн А. Д.⁷

В статье представлены три клинических разбора изолированной химиоперфузии печени с применением аппарата искусственного кровообращения. Ретроспективно оценена вероятность развития осложнений, послеоперационных осложнений с применением программного обеспечения стратификации риска неблагоприятного исхода. Сделан вывод об эффективности представленного программного обеспечения.

Ключевые слова: стратификация риска, аппарат искусственного кровообращения, увеальная меланома, метастазы увеальной меланомы, изолированная химиоперфузия печени.

Отношения и деятельность: нет.

¹ОГБУЗ Костромской онкологический диспансер, Кострома; ²Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского, Москва; ³ОГБУЗ Костромская областная клиническая больница им. Королева Е. И., Кострома; ⁴Клиника кардиохирургии, ФГБОУ ВО Амурской ГМА Минздрава России, Благовещенск; ⁵МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России, Обнинск; ⁶ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва; ⁷МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Унгуриян В. М. — к.м.н., главный врач, ORCID: 0000-0003-2094-0596, Казанцев А. Н.* — зав. отделением сосудистой хирургии, зав. отделением кар-

диохирургии, главный внештатный сердечно-сосудистый хирург Костромской области, ORCID: 0000-0002-1115-609X, Коротких А. В. — главный врач, ORCID: 0000-0002-9709-1097, Иванов С. А. — д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0001-7689-6032, Белов Ю. В. — академик РАН, профессор, д.м.н., директор; зав. кафедрой госпитальной хирургии, ORCID: 0000-0002-9280-8845, Каприн А. Д. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0001-8784-8415.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

dr.antonio.kazantsev@mail.ru

ИХП — изолированная химиоперфузия печени, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, УМ — увеальная меланома.

Рукопись получена 01.06.2023

Рецензия получена 14.06.2023

Принята к публикации 17.06.2023



Для цитирования: Унгуриян В. М., Казанцев А. Н., Коротких А. В., Иванов С. А., Белов Ю. В., Каприн А. Д. Персонализированный выбор сосудистого доступа для реализации изолированной химиоперфузии печени: анализ программ стратификации риска осложнений. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(7):5486. doi:10.15829/1560-4071-2023-5486. EDN UNCLBU

Personalized choice of vascular access for isolated hepatic perfusion: analysis of complication risk stratification programs

Unguryan V. M.¹, Kazantsev A. N.^{1,2,3}, Korotkikh A. V.⁴, Ivanov S. A.⁵, Belov Yu. V.^{2,6}, Kaprin A. D.⁷

The article presents three clinical reviews of isolated hepatic perfusion using a heart-lung machine. The probability of postoperative complications was retrospectively assessed using risk stratification programs for adverse outcomes. The conclusion is made about the effectiveness of the presented software.

Keywords: risk stratification, heart-lung machine, uveal melanoma, uveal melanoma metastases, isolated hepatic perfusion.

Relationships and Activities: none.

¹Kostroma Oncological Dispensary, Kostroma; ²B. V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow; ³E. I. Korolev Kostroma Regional Clinical Hospital, Kostroma; ⁴Cardiac Surgery Clinic, Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk; ⁵A. F. Tsyba Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Center of Radiology, Obninsk; ⁶I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ⁷P. Herzen Moscow Oncology Research

Institute — branch of the National Medical Research Center of Radiology, Moscow, Russia.

Unguryan V. M. ORCID: 0000-0003-2094-0596, Kazantsev A. N.* ORCID: 0000-0002-1115-609X, Korotkikh A. V. ORCID: 0000-0002-9709-1097, Ivanov S. A. ORCID: 0000-0001-7689-6032, Belov Yu. V. ORCID: 0000-0002-9280-8845, Kaprin A. D. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

*Corresponding author: dr.antonio.kazantsev@mail.ru

Received: 01.06.2023 **Revision Received:** 14.06.2023 **Accepted:** 17.06.2023

For citation: Unguryan V. M., Kazantsev A. N., Korotkikh A. V., Ivanov S. A., Belov Yu. V., Kaprin A. D. Personalized choice of vascular access for isolated hepatic perfusion: analysis of complication risk stratification programs. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(7):5486. doi:10.15829/1560-4071-2023-5486. EDN UNCLBU

Коллаборация сосудистой хирургии и онкологии позволяет выполнять лечение пациентов с нерезектабельными онкологическими заболеваниями. Одним из таких являются метастазы увеальной меланомы (УМ) в печени [1-3]. Применение аппарата искусственного кровообращения при

полной изоляции печени от системного кровотока позволяет выполнить регионарную химиотерапию, что продлевает жизнь пациента на несколько лет [1-5].

Во всем мире на сегодня выполнено ~300 подобных вмешательств [1-5]. Изолированная химиопер-

Ключевые моменты

- Разработанные блок-схема и программное обеспечение позволяют выбирать оптимальный способ сосудистого доступа для реализации изолированной химиоперфузии печени на основе показаний/противопоказаний к каждому из них.
- Программное обеспечение, позволяющее определять риск развития осложнений (летальный исход, кровотечение, комбинированная конечная точка) разных способов сосудистого доступа для изолированной химиоперфузии печени, подтвердило свою эффективность и может применяться в рутинной клинической практике.
- Программное обеспечение, позволяющее рассчитать риск развития послеоперационных осложнений (летальный исход, кровотечение, комбинированная конечная точка) на основе анализа интраоперационных характеристик пациента, подтвердило свою эффективность и может применяться в рутинной клинической практике.

Key messages

- The developed flowchart and software allow choosing the optimal method of vascular access for isolated hepatic perfusion based on indications/contraindications for each of them.
- Software that allows determining the risk of complications (death, bleeding, composite endpoint) of different vascular access methods for isolated hepatic perfusion has proved its effectiveness and can be used in routine clinical practice.
- Software that allows calculating the risk of post-operative complications (death, bleeding, composite endpoint) based on the analysis of intra-operative characteristics of the patient has proven its effectiveness and can be used in routine clinical practice.

фузия печени (ИХП) — достаточно травматичная операция [6-8]. Однако до сих пор не было внедрено шкал и программ, позволяющих рассчитать риск послеоперационных осложнений. Пациенты, направляющиеся на ИХП, разнородны по своему коморбидному фону и возрасту [6-10]. Среди них встречаются и молодые без какой-либо серьезной сопутствующей патологии, и пожилые больные, в ряде случаев с генерализованным атеросклерозом, сахарным диабетом и т.д. [1-5]. Персонализированный подход в определении оптимальной стратегии лечения этой когорты пациентов способствовал бы снижению частоты послеоперационных осложнений.

Целью настоящей статьи стала демонстрация работы программного обеспечения, позволяющего персонализировано определить оптимальную тактику лечения пациентов с метастазами УМ печени.

Блок-схема и программное обеспечение, которое позволяет выбирать оптимальный способ сосудистого доступа для реализации ИХП на основе показаний/противопоказаний к каждому из них

Существует 3 вида сосудистого доступа для реализации ИХП. Выбор между кава-порто-артериальным или кава-артериальным осуществляется на усмотрение оперирующего хирурга. Третий вид сосудистого доступа — вынужденный. Он включает в себя ситуацию, когда интраоперационно происходит перфорация яремной вены с развитием кровотечения, что вызывает необходимость в остановке химиоперфу-

зии и дальнейшего продолжения операции. Другой вариант вынужденного доступа: кава-портальный сосудистый доступ, который применяется после многочисленных эмболизаций артерий печени.

Таким образом, на дооперационном этапе единственным противопоказанием для кава-порто-артериального или кава-артериального сосудистых доступов являются многочисленные эмболизации артерий печени в анамнезе.

Исходно блок-схема включает в себя показания или противопоказания для реализации ИХП и всех видов сосудистого доступа. Блок-схема с помощью языка программирования Python интегрирована в программное обеспечение¹. На первом этапе предлагается выбор срока с момента верификации лечения первичного очага: более года или менее года. Данный шаг в программном обеспечении представлен на рисунке 1.

На втором этапе предлагается выбрать особенность метастатического поражения печени и организма в целом: наличие резектабельных очагов в печени, наличие нерезектабельных очагов в печени, наличие преимущественного поражения печени, наличие мультиорганного поражения. Данный шаг в программном обеспечении представлен на рисунке 2.

Если с момента верификации лечения первичного очага прошло более года, и имеются резектабельные очаги в печени, то блок-схема предлагает выбрать количество очагов: <4 или >4. Данный этап представлен на рисунке 3.

¹ Унгурян В. М., Казанцев А. Н., Сироткин А. А., Кравчук В. Н., Ермаков В. С., Петров Л. О., Белов Ю. В. Блок-схема, интегрированная в программное обеспечение, которое позволяет выбирать оптимальный способ сосудистого доступа для реализации изолированной химиоперфузии печени на основе показаний/противопоказаний к каждому из них. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2023617557, 11.04.2023. Заявка № 2023616674 от 07.04.2023.

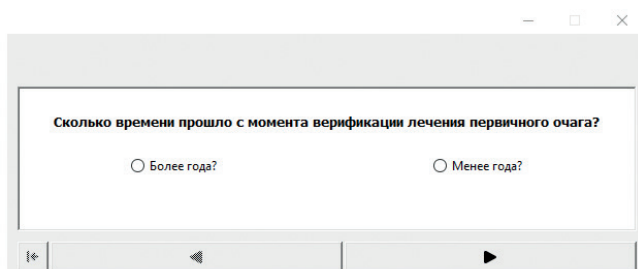


Рис. 1. Блок-схема, интегрированная в программное обеспечение: выбор срока с момента верификации лечения первичного очага.

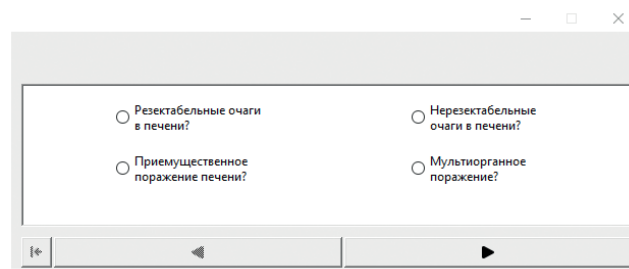


Рис. 2. Блок-схема, интегрированная в программное обеспечение: выбор особенностей метастатического поражения печени и организма в целом.

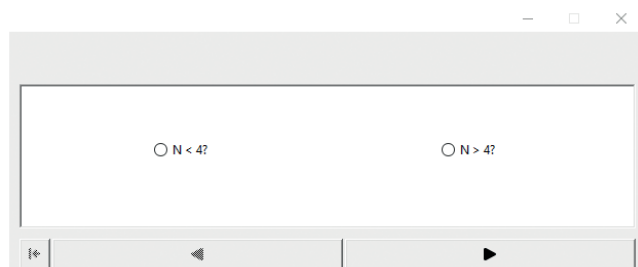


Рис. 3. Блок-схема, интегрированная в программное обеспечение: выбор количества очагов в печени.

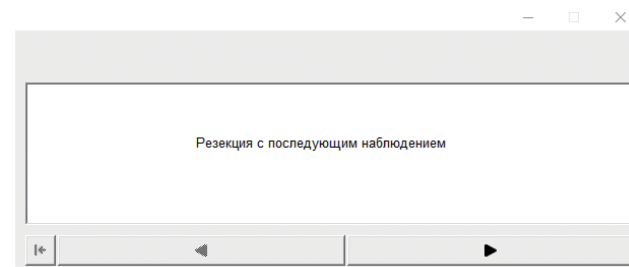


Рис. 4. Блок-схема, интегрированная в программное обеспечение: выбор в пользу резекции с последующим наблюдением.

Если очагов ≤ 4 , то блок-схема предложит их резекцию с дальнейшим наблюдением пациента. Данный этап представлен на рисунке 4.

Если очагов > 4 , то блок-схема предложит реализацию ИХП и позволит выбрать вид сосудистого доступа. Для этого предлагается уточнить, выполнялись ли множественные эмболизации артерий печени в анамнезе. Данный этап представлен на рисунке 5.

Подобный интерфейс программного обеспечения имеют и другие этапы выбора. Так, если с момента верификации лечения первичного очага прошло более года и имеются нерезектабельные очаги в печени, то блок-схема предлагает выбрать процент поражения печени согласно данным компьютерной томографии (КТ): $< 50\%$ или $> 50\%$. При поражении $< 50\%$ предлагается ИХП и далее выбор сосудистого доступа. При поражении $> 50\%$ предлагается один из видов эмболизации.

Если с момента верификации лечения первичного очага прошло более года и имеется преимущественное поражение печени, то блок-схема предлагает выбрать процент поражения печени согласно данным КТ: $< 50\%$ или $> 50\%$. При поражении $< 50\%$ предлагается ИХП и далее выбор сосудистого доступа. При поражении $> 50\%$ предлагается один из видов эмболизации.

Если с момента верификации лечения первичного очага прошло более года и имеется мультиорганное поражение, то блок-схема предлагает только лекарственную терапию заболевания.

Если с момента верификации лечения первичного очага прошло менее года, то блок-схема предлагает выбрать особенность метастатического пораже-

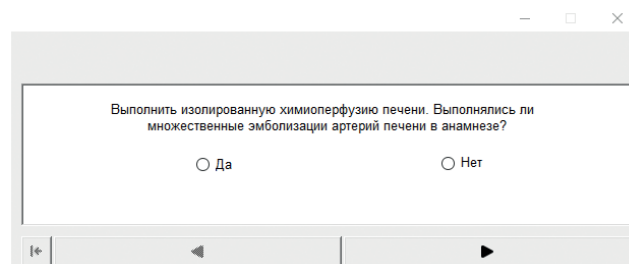


Рис. 5. Блок-схема, интегрированная в программное обеспечение: выбор вида сосудистого доступа для реализации ИХП.

ния печени и организма в целом: наличие резектабельных очагов в печени, наличие нерезектабельных очагов в печени, наличие преимущественного поражения печени, наличие мультиорганного поражения.

Если с момента верификации лечения первичного очага прошло менее года и имеются резектабельные очаги в печени, то блок-схема предлагает выбрать количество очагов: < 4 или > 4 . Если очагов < 4 , то блок-схема предложит их резекцию с сочетанным выполнением ИХП. Если очагов > 4 , то блок-схема предлагает выполнить только ИХП. Если значение равно 4, то может быть выбран любой из двух пунктов.

Если с момента верификации лечения первичного очага прошло менее года и имеются нерезектабельные очаги в печени, то блок-схема предлагает выбрать процент поражения печени согласно данным КТ: $< 50\%$ или $> 50\%$. При поражении $< 50\%$ предлагается ИХП и далее выбор сосудистого доступа. При поражении $> 50\%$ предлагается один из видов

Таблица 1

Прогностические коэффициенты
для предоперационных факторов

Показатель	Прогностический коэффициент, %
Мужской пол	1
Молодой возраст (до 44 лет)	1
Утолщение межжелудочковой перегородки >1 см	5
Утолщение комплекса интима-медиа общей сонной артерии >1 мм	3
Незначимый стеноз внутренней сонной артерии	1
Кальциноз внутренней сонной артерии	1
Варикозное расширение вен нижних конечностей	1
Гипертоническая болезнь	2
Сахарный диабет	10
Хроническая сердечная недостаточность	3
Ишемическая болезнь сердца	8
Атеросклеротическое изменение аорты	3
Анемия	6
COVID-19 в течение 6 мес. до операции	7
III класс по классификации ASA	5
IV класс по классификации ASA	7
Индекс Карновского <90	10
Индекс Чарлсона >9	10
Площадь поверхности тела >1,73 м ²	6
Индекс массы тела >24,9 кг/м ²	9
Трансартериальная химиоэмболизация печени в анамнезе	2

Таблица 2

Прогностические коэффициенты
для интраоперационных факторов

Показатель	Прогностический коэффициент, %
Длительность операции >500 мин	5
Длительность перфузии без химиопрепарата >20 мин	3
Длительность экстракорпорального кровообращения >90 мин	3
Химиоперфузия без bypass, на пережатии нижней полой вены	8
Длительность пережатия нижней полой вены >70 мин	3
Длительность химиоперфузии с химиопрепаратом >60 мин	4
Перфорация внутренней яремной вены	10
Разрыв устья правой диафрагмальной вены	2
Количество аутоотрансфузии через cellserver >700 мл	5
Кровопотеря >1500 мл	10
pCO ₂ в конце операции ниже нормы	3
pCO ₂ в конце операции выше нормы	3
pO ₂ в конце операции ниже нормы	3
pO ₂ в конце операции выше нормы	3
ctHb в конце операции ниже нормы	3
sO ₂ в конце операции выше нормы	4
sO ₂ в конце операции ниже нормы	4
Уровень глюкозы в конце операции >15,0 ммоль/л	5
Лактат в конце операции выше нормы 7 ммоль/л	15
Общий билирубин в конце операции выше нормы	4

эмболизации. Если значение равно 50, то может быть выбран любой из двух пунктов.

Если с момента верификации лечения первичного очага прошло менее года и имеется преимущественное поражение печени, то блок-схема предлагает выбрать процент поражения печени согласно данным КТ: <50% или >50%. При поражении <50% предлагается ИХП и далее выбор сосудистого доступа. При поражении >50% предлагается один из видов эмболизации.

Если с момента верификации лечения первичного очага прошло менее года и имеется мультиорганное поражение, то блок-схема предлагает только лекарственную терапию заболевания.

Программное обеспечение для стратификации риска послеоперационных осложнений ИХП

На основе анализа базы данных 38 клинических случаев ИХП, реализованных в Костромском онкологическом диспансере, мы выделили клинические характеристики пациентов, влияющие на развитие послеоперационных осложнений².

Среди них предоперационные и интраоперационные параметры. Для каждого из них был рассчитан

прогностический коэффициент, отражающий в цифровом эквиваленте влияние фактора на вероятность формирования неблагоприятного исхода. В таблицах 1 и 2 представлены величины прогностических коэффициентов.

Сумма прогностических коэффициентов отражала риск развития послеоперационных осложнений для пациента, направляющегося на ИХП. Мы определили следующие диапазоны вероятности: 0-30% — низкий риск; 31-60% — средний риск; 61-100% — высокий риск. Полученные расчеты с применением языка программирования Python были интегрированы в программное обеспечение:

1. Программное обеспечение, позволяющее определять риск развития осложнений (летальный исход, кровотечение, комбинированная конечная точка) разных способов сосудистого доступа для ИХП³.

² Унгурия В. М., Петров Л. О., Казанцев А. Н., Белов Ю. В., Каприн А. Д. Регистр случаев изолированной химиоперфузии печени, выполненной в костромском онкологическом диспансере за период с 2022 по 2023 гг. Свидетельство о регистрации базы данных 2023621367, 02.05.2023. Заявка № 2023621017 от 19.04.2023.

³ Унгурия В. М., Казанцев А. Н., Сироткин А. А., Кравчук В. Н., Ермаков В. С., Петров Л. О., Белов Ю. В. Программное обеспечение, позволяющее определять риск развития осложнений (летальный исход, кровотечение, комбинированная конечная точка) разных способов сосудистого доступа для изолированной химиоперфузии печени. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2023615348, 14.03.2023. Заявка № 2023614215 от 09.03.2023.

ILCScore

☐ Мужской пол

☒ Молодой возраст (до 44 лет по ВОЗ)

☐ Утолщение межжелудочковой перегородки более 1 см

☐ Утолщение комплекса интима-медиа общей сонной артерии более 1 мм

☐ Незначительный стеноз внутренней сонной артерии

☐ Кальциноз внутренней сонной артерии

☐ Варикозное расширение вен нижних конечностей

☐ Гипертоническая болезнь

☐ Сахарный диабет

☐ Хроническая сердечная недостаточность

☐ Ишемическая болезнь сердца

☐ Атеросклеротические изменения аорты

☐ Анемия

☐ COVID-19 в течение 6 месяцев до операции

☐ III класс по классификации ASA (Американского сообщества анестезиологов)

☐ IV класс по классификации ASA (Американского сообщества анестезиологов)

☐ Индекс Крановского (ECOG) менее 90

☐ Индекс Чарлсона более 9

☐ Площадь поверхности тела более 1,73 м²

☒ Индекс массы тела более 24,9 кг/м²

☐ Трансартериальная химиоэмболизация печени в анамнезе

Анализ

ILCScore
assistant

SCORE

4%

Низкий риск развития послеоперационных осложнений.

Рис. 6. Ретроспективная оценка риска осложнений ИХП согласно программе "Программное обеспечение, позволяющее определять риск развития осложнений (летальный исход, кровотечение, комбинированная конечная точка) разных способов сосудистого доступа для изолированной химиоперфузии печени" в клиническом примере 1.

2. Программное обеспечение, позволяющее рассчитать риск развития послеоперационных осложнений (летальный исход, кровотечение, комбинированная конечная точка) на основе анализа интраоперационных характеристик пациента⁴.

Ретроспективный анализ программ стратификации риска послеоперационных осложнений ИХП на примере клинических случаев

Клинический пример 1. Женщина, 43 года. Индекс массы тела 25,0 кг/м². Индекс Карновского =100. Индекс Чарлсона =9. В 2016г заметила острое снижение зрения. Был установлен диагноз: злокачественное новообразование сосудистой оболочки. Выполнена брахитерапия. 15.04.2022 при контрольном обследовании по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) обнаружены метастазы в S5, S6 сегментах печени. По данным трепанобиопсии установлено наличие метастазов УМ в печени. Также по данным ультразвукового исследования органов

малого таза визуализирована миома матки (увеличена до 15 нед. беременности).

Консилиумом в составе онколога, хирурга, гинеколога, анестезиолога, реаниматолога принято решение о реализации симультанного оперативного лечения: экстирпация матки с левыми придатками + изолированная артерио-портальная химиогипертермическая перфузия печени мелфаланом.

17.05.2022 реализована запланированная стратегия операции.

Послеоперационный период протекал без осложнений. На 2 сут. после вмешательства пациентка была переведена из отделения реанимации в общую палату. На 16 сут. после операции пациентка выписана из учреждения в удовлетворительном состоянии. При ретроспективной оценке риска осложнений ИХП согласно программе "Программное обеспечение, позволяющее определять риск развития осложнений (летальный исход, кровотечение, комбинированная конечная точка) разных способов сосудистого доступа для изолированной химиоперфузии печени" риск осложнений оценивался как низкий и равнялся 4% (рис. 6).

При ретроспективной оценке риска осложнений ИХП согласно программе "Программное обеспечение, позволяющее рассчитать риск развития после-

⁴ Унгурян В. М., Казанцев А. Н., Сироткин А. А., Кравчук В. Н., Ермаков В. С., Петров Л. О., Белов Ю. В. Программное обеспечение, позволяющее рассчитать риск развития послеоперационных осложнений (летальный исход, кровотечение, комбинированная конечная точка) на основе анализа интраоперационных характеристик пациента. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2023616941, 04.04.2023. Заявка № 2023615095 от 21.03.2023.

ILCScore Intraoperative

Анализ

ILCScore
assistant
intraoperative

SCORE

10%

Низкий риск развития
послеоперационных
осложнений.

- ☐ Длительность операции более 500 минут
- ☐ Длительность перфузии без химиопрепарата более 20 минут
- ☐ Длительность экстракорпорального кровообращения более 90 минут
- ☐ Химиоперфузия без bypass, на пережатии нижней полой вены
- ☐ Длительность пережатия нижней полой вены более 70 минут
- ☐ Длительность перфузии с химиопрепаратом более 60 минут
- ☐ Перфорация внутренней яремной вены
- ☐ Разрыв устья правой диафрагмальной вены
- ☐ Объем аутоотрансфузии через Cellsaver более 700 мл
- ☒ Кровопотеря более 1500 мл
- ☐ pCO₂ в конце операции ниже нормы
- ☐ pCO₂ в конце операции выше нормы
- ☐ pO₂ в конце операции ниже нормы
- ☐ pO₂ в конце операции выше нормы
- ☐ ctHb в конце операции ниже нормы
- ☐ sO₂ в конце операции ниже нормы
- ☐ sO₂ в конце операции выше нормы
- ☐ Уровень глюкозы в конце операции выше 15 ммоль/л
- ☐ Лактат в конце операции более 7 ммоль/л
- ☐ Билирубин в конце операции выше нормы

Рис. 7. Ретроспективная оценка риска осложнений ИХП согласно программе "Программное обеспечение, позволяющее рассчитать риск развития послеоперационных осложнений (летальный исход, кровотечение, комбинированная конечная точка) на основе анализа интраоперационных характеристик пациента" в клиническом примере 1.

операционных осложнений (летальный исход, кровотечение, комбинированная конечная точка) на основе анализа интраоперационных характеристик пациента" риск осложнений оценивался как низкий и равнялся 10% (рис. 7).

Таким образом, оба программных обеспечения ретроспективно определили низкий риск развития послеоперационных осложнений у пациентки, что подтвердилось положительным исходом лечения.

Клинический пример 2. Мужчина, 55 лет. Индекс массы тела 22,0 кг/м². Индекс Карновского =90. Индекс Чарлсона =8. В 2018г заметил снижение зрения. Был установлен диагноз: злокачественное новообразование сосудистой оболочки. Выполнена энуклеация правого глаза. Через 3 года при контрольном обследовании по данным МРТ обнаружены метастазы в S8 сегменте печени. По данным трепанобиопсии установлено наличие метастазов УМ в печени.

По данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий выявлено утолщение комплекса интима-медиа общей сонной артерии до 1,2 мм, кальциноз внутренних сонных артерий. Также у пациента выявлена следующая коморбидная патология: Гипертоническая болезнь II, риск 2; хроническая сердечная недостаточность 2 функционального класса по NYHA; ишемическая болезнь сердца; атеросклероз аорты; хронический панкреатит; хронический колит; дивертикулез сигмовидной кишки.

Консилиумом в составе онколога, хирурга, анестезиолога, реаниматолога принято решение о реализации оперативного лечения: изолированная артериопортальная химиогипертермическая перфузия печени мелфаланом. 01.11.2022 реализована запланированная стратегия операции. Ранний послеоперационный период протекал без особенностей. Однако 02.11.2022 отмечено нарастание уровня печеночных ферментов, продолжающееся геморрагическое отделяемое по дренажам (1020 мл крови). Принято решение о релапаротомии. По данным повторной операции источником кровотечения явилась задняя верхняя панкреатическая артерия, место кровотечения прошито полипропиленовой нитью 5/0. При ревизии зоны операции общая печеночная артерия не пульсирует. Выполнена артериотомия. В просвете артерии — тромботические массы. Причина тромбоза — отслоившаяся интима. Выполнена тромбэктомия с резекцией интимы. Произведена пластика артерии аутовенозной (из большой подкожной вены) заплатой. В послеоперационном периоде отмечается дальнейшее нарастание печеночной недостаточности с последующим летальным исходом.

При ретроспективной оценке риска осложнений ИХП согласно программе "Программное обеспечение, позволяющее определять риск развития осложнений (летальный исход, кровотечение, комбинированная конечная точка) разных способов сосудистого доступа для изолированной химиоперфузии

The screenshot shows the ILC Score program interface. On the left, there is a list of clinical criteria with checkboxes. On the right, there is a summary panel titled 'Анализ' (Analysis) showing the 'SCORE' as 31% and a description of the risk level.

ILCScore

Анализ

SCORE

31%

Средний риск развития послеоперационных осложнений.

Criteria (Left Panel):

- ☒ Мужской пол
- ☐ Молодой возраст (до 44 лет по ВОЗ)
- ☒ Утолщение межжелудочковой перегородки более 1 см
- ☒ Утолщение комплекса интима-медиа общей сонной артерии более 1 мм
- ☐ Незначимый стеноз внутренней сонной артерии
- ☒ Кальциноз внутренней сонной артерии
- ☐ Варикозное расширение вен нижних конечностей
- ☒ Гипертоническая болезнь
- ☐ Сахарный диабет
- ☒ Хроническая сердечная недостаточность
- ☒ Ишемическая болезнь сердца
- ☒ Атеросклеротические изменения аорты
- ☐ Анемия
- ☐ COVID-19 в течение 6 месяцев до операции
- ☐ III класс по классификации ASA (Американского сообщества анестезиологов)
- ☐ IV класс по классификации ASA (Американского сообщества анестезиологов)
- ☐ Индекс Крановского (ECOG) менее 90
- ☐ Индекс Чарлсона более 9
- ☐ Площадь поверхности тела более 1,73 м²
- ☐ Индекс массы тела более 24,9 кг/м²
- ☐ Трансартеральная химиоэмболизация печени в анамнезе

Рис. 8. Ретроспективная оценка риска осложнений ИХП согласно программе "Программное обеспечение, позволяющее определять риск развития осложнений (летальный исход, кровотечение, комбинированная конечная точка) разных способов сосудистого доступа для изолированной химиоперфузии печени" в клиническом примере 2.

печени" риск осложнений оценивался как средний и равнялся 31% (рис. 8).

При ретроспективной оценке риска осложнений ИХП согласно программе "Программное обеспечение, позволяющее рассчитать риск развития послеоперационных осложнений (летальный исход, кровотечение, комбинированная конечная точка) на основе анализа интраоперационных характеристик пациента" риск осложнений оценивался как низкий и равнялся 11% (рис. 9).

Таким образом, первое программное обеспечение ретроспективно определило средний риск формирования послеоперационных осложнений у пациента, что подтвердилось развитием кровотечения, тромбоза и летального исхода.

Клинический пример 3. Женщина, 68 лет. Индекс массы тела 33,0 кг/м². Индекс Карновского = 100. Индекс Чарлсона = 10. В январе 2022г заметила снижение зрения в правом глазу. Был установлен диагноз: злокачественное новообразование сосудистой оболочки. Выполнена поднадкостничная экстерияция орбиты справа с сохранением век. Через 3 мес. при контрольном обследовании по данным МРТ обнаружены метастазы в печени (метахромное поражение). По данным трепанобиопсии установлено наличие метастазов УМ в печени.

По данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий выявлено утолщение комплекса интима-медиа общей сонной артерии до 1,7 мм, гемодинамически незначимые стенозы внутренних

сонных артерий. По данным эхокардиографии определено утолщение межжелудочковой перегородки (12 мм), фракция выброса левого желудочка 75%. Также у пациентки выявлена следующая коморбидная патология: Гипертоническая болезнь II, риск 2; хроническая сердечная недостаточность 1 функционального класса по NYHA; ишемическая болезнь сердца; атеросклероз аорты.

Консилиумом в составе онколога, хирурга, анестезиолога, реаниматолога принято решение о реализации оперативного лечения: изолированная артерио-портальная химиогипертермическая перфузия печени мелфаланом. 16.09.2022 реализована запланированная стратегия операции. Нужно добавить, что во время операции появилась необходимость в адреналэктомии справа. При изоляции ретропеченочного сегмента нижней полой вены обычно пересекаются все венозные притоки, в т.ч. правая надпочечниковая вена. Через последнюю, как правило, дренируется до 80% крови. В случае неразвитых коллатералей, которые отводят кровь от надпочечника в правую почечную вену, происходит его критическое полнокровие. Данное состояние может привести к кровотечению в послеоперационном периоде. Поэтому адреналэктомия выполнялась с целью профилактики геморрагических осложнений.

В раннем послеоперационном периоде отмечено поступление кровяного отделяемого по дренажам (1100 мл). Принято решение о проведении релапаротомии. Выявленный источник кровотечения —

ILCScore Intraoperative

Анализ

ILCScore assistant intraoperative

SCORE

11%

Низкий риск развития послеоперационных осложнений.

- ☐ Длительность операции более 500 минут
- ☐ Длительность перфузии без химиопрепарата более 20 минут
- ☐ Длительность экстракорпорального кровообращения более 90 минут
- ☐ Химиоперфузия без bypass, на пережатии нижней полой вены
- ☐ Длительность пережатия нижней полой вены более 70 минут
- ☐ Длительность перфузии с химиопрепаратом более 60 минут
- ☐ Перфорация внутренней яремной вены
- ☐ Разрыв устья правой диафрагмальной вены
- ☐ Объем аутоотрансфузии через CellSaver более 700 мл
- ☐ Кровопотеря более 1500 мл
- ☐ pCO₂ в конце операции ниже нормы
- ☐ pCO₂ в конце операции выше нормы
- ☐ pO₂ в конце операции ниже нормы
- ☒ pO₂ в конце операции выше нормы
- ☒ ctHb в конце операции ниже нормы
- ☐ sO₂ в конце операции ниже нормы
- ☐ sO₂ в конце операции выше нормы
- ☒ Уровень глюкозы в конце операции выше 15 мМоль/л
- ☐ Лактат в конце операции более 7 мМоль/л
- ☐ Билирубин в конце операции выше нормы

Рис. 9. Ретроспективная оценка риска осложнений ИХП согласно программе "Программное обеспечение, позволяющее рассчитать риск развития послеоперационных осложнений (летальный исход, кровотечение, комбинированная конечная точка) на основе анализа интраоперационных характеристик пациента" в клиническом примере 2.

ILCScore

Анализ

ILCScore assistant

SCORE

64%

Высокий риск развития послеоперационных осложнений.

- ☐ Мужской пол
- ☐ Молодой возраст (до 44 лет по ВОЗ)
- ☒ Утолщение межжелудочковой перегородки более 1 см
- ☒ Утолщение комплекса интима-медиа общей сонной артерии более 1 мм
- ☒ Незначительный стеноз внутренней сонной артерии
- ☐ Кальциноз внутренней сонной артерии
- ☐ Варикозное расширение вен нижних конечностей
- ☒ Гипертоническая болезнь
- ☐ Сахарный диабет
- ☒ Хроническая сердечная недостаточность
- ☒ Ишемическая болезнь сердца
- ☒ Атеросклеротические изменения аорты
- ☐ Анемия
- ☐ COVID-19 в течение 6 месяцев до операции
- ☐ III класс по классификации ASA (Американского сообщества анестезиологов)
- ☒ IV класс по классификации ASA (Американского сообщества анестезиологов)
- ☐ Индекс Крановского (ECOG) менее 90
- ☒ Индекс Чарлсона более 9
- ☒ Площадь поверхности тела более 1,73 м²
- ☒ Индекс массы тела более 24,9 кг/м²
- ☐ Трансартериальная химиоэмболизация печени в анамнезе

Рис. 10. Ретроспективная оценка риска осложнений ИХП согласно программе "Программное обеспечение, позволяющее определять риск развития осложнений (летальный исход, кровотечение, комбинированная конечная точка) разных способов сосудистого доступа для изолированной химиоперфузии печени" в клиническом примере 3.

мышцы передней брюшной стенки. В дальнейшем послеоперационный период протекал без особенностей. Пациентка выписана из учреждения в удовлетворительном состоянии.

При ретроспективной оценке риска осложнений ИХП согласно программе "Программное обеспечение, позволяющее определять риск развития осложнений (летальный исход, кровотечение, комбинированная конечная точка) разных способов сосудистого доступа для изолированной химиоперфузии печени" риск осложнений оценивался как высокий и равнялся 64% (рис. 10).

При ретроспективной оценке риска осложнений ИХП согласно программе "Программное обеспечение, позволяющее рассчитать риск развития послеоперационных осложнений (летальный исход, кровотечение, комбинированная конечная точка) на основе анализа интраоперационных характеристик пациента" риск осложнений оценивался как низкий и равнялся 14% (рис. 11).

Таким образом, первое программное обеспечение ретроспективно определило высокий риск формирования послеоперационных осложнений у пациента, что подтвердилось развитием кровотечения.

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Российского научного центра хирургии имени академика Б. В. Петровского, г. Москва. Дата 16.02.2023. Выписка из заседания Локального этического комитета № 2 от 16.02.2023г.

Обсуждение

По данным литературы летальность в госпитальном периоде после ИХП может достигать 27%. Среди причин выделяются как сосудистые осложнения (кровотечения, тромбозы), так и общесистемные (печеночная недостаточность, системная полиорганная недостаточность).

В настоящее время существует два зарекомендовавших себя способа создания программного обеспечения стратификации риска послеоперационных осложнений. Первый основан на сложных статистических анализах и возможен при наличии крупных выборок пациентов. При помощи применения бинарного логистического регрессионного анализа определяются предикторы развития осложнений и протективные факторы. На основе их наличия или отсутствия создается программное обеспечение с внедрением в него интегративных показателей (сумма факторов). Такой метод зарекомендовал себя в одном из исследований отечественных авторов, посвященном стратификации риска симультанных вмешательств на коронарном и брахиоцефальном бассейнах [11–15].

Второй способ основан на вычислении прогностических коэффициентов каждого фактора, имеющегося у пациента. Прогностический показатель — математическая величина, выражающаяся в "%", отражающая вероятность развития осложнения. Сумма

прогностических коэффициентов демонстрирует общий риск развития неблагоприятных послеоперационных событий у больного. Такая методика хороша тем, что она может применяться для создания программного обеспечения и в больших, и в малых выборках. Так, в исследовании Стрелкова Д. А. и др. компьютерная программа "TAVISCORE" была создана на основе анализа когорты из двух групп: 1 группа (n=61) — открытое протезирование аортального клапана; 2 группа (n=67) — транскатетерная имплантация аортального клапана⁵. Для каждого из этих вмешательств "TAVISCORE" эффективно рассчитывала риск развития послеоперационных осложнений [16].

В исследовании Захеряева А. Б. и др. было создано программное обеспечение, позволяющее определить риск развития тромбоза шунта и ампутации конечности в отдаленном послеоперационном периоде после бедренно-подколенного шунтирования⁶. Были проанализированы результаты 473 операций [17]. Авторы выделили шесть видов операций, и для каждого из них на основе прогностических коэффициентов программа рассчитывала вероятность развития указанных осложнений. Наименьшие группы включали 9 пациентов с применением синтетического протеза, 59 — аутовены *"in situ"* и 73 — вены верхней конечности [17]. Анализ показал эффективность представленного программного обеспечения.

В исследовании Казанцева А. Н. и др. способ расчета прогностических коэффициентов для последующего создания программного обеспечения стратификации риска был реализован на основе самой большой на сегодня выборки из 25812 пациентов [18–21]. Продуктом этой работы стала компьютерная программа carotidscore.ru, позволяющая рассчитывать вероятность развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий после каротидной эндартэктомии [18–21].

Еще один интерактивный калькулятор на основе расчета прогностических коэффициентов был создан Тарасовым Р. С. и Ганюковым В. И.⁷. Данная разработка позволяет определить оптимальный способ реваскуляризации миокарда при наличии инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST [22]. В свою очередь, Черных К. П. и др. предложили программное

⁵ Стрелков Д. А., Зубарев Д. Д., Пишугин А. С., Гурьев В. В., Куликов Д. И., Постникова З. Н., Кравчук В. Н., Жарова А. С., Казанцев А. Н. TAVISCORE. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2022666343, 30.08.2022. Заявка № 2022665834 от 29.08.2022.

⁶ Захеряев А. Б., Виноградов Р. А., Бутаев С. Р., Тумасов Д. М., Бахишев Т. Э., Дербилов А. И., Кравчук В. Н., Казанцев А. Н. Программа для прогнозирования вероятности развития тромбоза бедренно-подколенного шунта и ампутации нижней конечности в отдаленном периоде наблюдения. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2022612588, 28.02.2022. Заявка № 2022612036 от 17.02.2022.

⁷ Тарасов Р. С., Ганюков В. И., Барбараш О. Л., Барбараш Л. С. Способ реваскуляризации множественного поражения коронарного русла при инфаркте миокарда с элевацией сегмента ST. Патент на изобретение RU 2544096 C1, 10.03.2015. Заявка № 2013147211/14 от 22.10.2013.

ILCScore Intraoperative

Анализ

ILCScore
assistant
intraoperative

SCORE

14%

Низкий риск развития послеоперационных осложнений.

Длительность операции более 500 минут

Длительность перфузии без химиопрепарата более 20 минут

Длительность экстракорпорального кровообращения более 90 минут

Химиперфузия без bypass, на пережатии нижней полой вены

Длительность пережатия нижней полой вены более 70 минут

Длительность перфузии с химиопрепаратом более 60 минут

Перфорация внутренней яремной вены

Разрыв устья правой диафрагмальной вены

Объем аутоотрансфузии через CellSaver более 700 мл

Кровопотеря более 1500 мл

☒ pCO₂ в конце операции ниже нормы

☐ pCO₂ в конце операции выше нормы

☐ pO₂ в конце операции ниже нормы

☒ pO₂ в конце операции выше нормы

☒ ctHb в конце операции ниже нормы

☐ sO₂ в конце операции ниже нормы

☐ sO₂ в конце операции выше нормы

☒ Уровень глюкозы в конце операции выше 15 ммоль/л

☐ Лактат в конце операции более 7 ммоль/л

☐ Билирубин в конце операции выше нормы

Рис. 11. Ретроспективная оценка риска осложнений ИХП согласно программе "Программное обеспечение, позволяющее рассчитать риск развития послеоперационных осложнений (летальный исход, кровотечение, комбинированная конечная точка) на основе анализа интраоперационных характеристик пациента" в клиническом примере 3.

обеспечение, действующее по такому же принципу и предлагающее персонифицированную оптимальную тактику лечения варикозной болезни нижних конечностей⁸ [23, 24].

Нужно отметить, что существуют иные популярные калькуляторы стратификации риска осложнений: Syntax Score, Euro Score II, STS score [25-27]. Идея их создания основана на определении предикторов развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий в результате сложных статистических анализов. Они нашли свое применение в сердечно-сосудистой хирургии и доказали высокую эффективность [25-27]. Однако их минусом является то, что они не способны определять оптимальный способ лечения, как это делают российские разработки.

Наравне с созданием многочисленных программных обеспечений стратификации риска послеоперационных осложнений в сосудистой хирургии набирает популярность направление по внедрению методов компьютерного моделирования [28-30]. В частности, в одном из исследований авторы предложили анализировать потоки крови и физические основы бифуркации сонных артерий после каротидной эндартэктомии. При выявлении участков

с турбулентным кровотоком и зонами застоя крови пациенты относились к больным с высоким риском рестеноза внутренней сонной артерии [28-30]. Это позволяло вести более частый визуализационный скрининг в средне-отдаленном и отдаленном периодах наблюдения для реализации превентивных действий развития ишемического инсульта, связанного с потерей просвета сосуда [28-30].

Предложенные компьютерные программы стратификации риска послеоперационных осложнений ИХП являются первыми во всем мире. Требуется дальнейшее увеличение выборки пациентов с интеграцией результатов лечения в предложенные программные обеспечения для повышения точности и эффективности стратификации риска осложнений ИХП.

Ограничение исследования. Небольшое число клинических наблюдений.

Заключение

Программные обеспечения стратификации риска послеоперационных осложнений ИХП могут применяться мультидисциплинарной командой при выборе способа лечения пациентов с метастазами УМ в печени.

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

⁸ Черных К. П., Казанцев А. Н., Багдавадзе Г. Ш., Лидер Р. Ю., Жарова А. С., Кравчук В. Н. PHLEBOSCORE. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2022665852, 22.08.2022. Заявка № 2022664838 от 10.08.2022.

Литература/References

- Amaro A, Gangemi R, Piaggio F, et al. The biology of uveal melanoma. *Cancer Metastasis Rev.* 2017;36(1):109-40. doi:10.1007/s10555-017-9663-3.
- Aronow ME, Topham AK, Singh AD. Uveal Melanoma: 5-Year Update on Incidence, Treatment, and Survival (SEER 1973-2013). *Ocul Oncol Pathol.* 2018;4(3):145-51. doi:10.1159/000480640.
- Kaliki S, Shields CL. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. *Eye (Lond).* 2017;31(2):241-57. doi:10.1038/eye.2016.275.
- Alexander HR Jr, Libutti SK, Pingpank JF, et al. Hyperthermic isolated hepatic perfusion using melphalan for patients with ocular melanoma metastatic to liver. *Clin Cancer Res.* 2003;9(17):6343-9.
- Shields CL, Shields JA. Ocular melanoma: relatively rare but requiring respect. *Clin Dermatol.* 2009;27(1):122-33. doi:10.1016/j.clindermatol.2008.09.010.
- Ulmer A, Beutel J, Süßkind D, et al. Visualization of circulating melanoma cells in peripheral blood of patients with primary uveal melanoma. *Clin Cancer Res.* 2008;14(14):4469-74. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-0012.
- Rowcroft A, Loveday BPT, Thomson BNJ, et al. Systematic review of liver directed therapy for uveal melanoma hepatic metastases. *HPB (Oxford).* 2020;22(4):497-505. doi:10.1016/j.hpb.2019.11.002.
- Ben-Shabat I, Belgrano V, Ny L, et al. Long-Term Follow-Up Evaluation of 68 Patients with Uveal Melanoma Liver Metastases Treated with Isolated Hepatic Perfusion. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(4):1327-34. doi:10.1245/s10434-015-4982-5.
- Yang XY, Xie F, Tao R, et al. Treatment of liver metastases from uveal melanoma: a retrospective single-center analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2013;12(6):602-6. doi:10.1016/s1499-3872(13)60095-8.
- Ben-Shabat I, Belgrano V, Hansson C, Olofsson Bagge R. The effect of perfusate buffering on toxicity and response in isolated hepatic perfusion for uveal melanoma liver metastases. *Int J Hyperther.* 2017;1-17.
- Tarasov RS, Kazantsev AN, Ivanov SV, et al. Risk factors for adverse outcomes of various surgical strategies for the treatment of patients with combined lesions of the coronary bed and carotid arteries in the 30-day postoperative period. *Circulatory pathology and cardiac surgery.* 2018;22(1):36-48. (In Russ.) Тарасов Р.С., Казанцев А.Н., Иванов С.В. и др. Факторы риска неблагоприятного исхода различных хирургических стратегий лечения пациентов с сочетанным поражением коронарного русла и сонных артерий в 30-дневном послеоперационном периоде. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2018;22(1):36-48. doi:10.21688/1681-3472-2018-1-36-48.
- Kazantsev AN, Korotkiikh AV, Lider RY, et al. Mathematical Model for the Choice of Tactics of Revascularization in Case of Combined Lesions of the Carotid and Coronary Arteries. *Curr Probl Cardiol.* 2023;48(1):101436. doi:10.1016/j.cpcardiol.2022.101436.
- Tarasov RS, Kazantsev AN, Ivanov SV, et al. Surgical treatment of multifocal atherosclerosis: pathology of the coronary and brachiocephalic beds and predictors of early adverse events. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017;16(4):37-44. (In Russ.) Тарасов Р.С., Казанцев А.Н., Иванов С.В. и др. Хирургическое лечение мультифокального атеросклероза: патология коронарного и брахиоцефального бассейнов и предикторы развития ранних неблагоприятных событий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2017;16(4):37-44. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-37-44.
- Kazantsev AN, Tarasov RS, Burkov NN, et al. Hospital results of percutaneous coronary intervention and carotid endarterectomy in hybrid and staged regimens. *Angiology and vascular surgery.* 2019;25(1):101-7. (In Russ.) Казанцев А.Н., Тарасов Р.С., Бурков Н.Н. и др. Госпитальные результаты чрескожного коронарного вмешательства и каротидной эндартэктомии в гибридном и поэтапном режимах. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2019;25(1):101-7. doi:10.33529/angio2019114.
- Tarasov RS, Kazantsev AN, Burkov NN, et al. Structure of hospital and long-term complications of surgical treatment of stenotic lesions of the coronary and carotid arteries. *Angiology and vascular surgery.* 2020;26(1):89-95. (In Russ.) Тарасов Р.С., Казанцев А.Н., Бурков Н.Н. и др. Структура госпитальных и отдаленных осложнений хирургического лечения стенотических поражений коронарных и сонных артерий. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2020;26(1):89-95. doi:10.33529/ANGIO2020113.
- Strelkov DA, Zubarev DD, Pischugin AS, et al. Taviscore — a computer program for risk stratification of complications after interventions on the aortic valve in patients with reduced ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(1):5283. (In Russ.) Стрелков Д.А., Зубарев Д.Д., Пищугин А.С. и др. Taviscore — компьютерная программа стратификации риска осложнений после вмешательств на аортальном клапане у пациентов со сниженной фракцией выброса. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(1):5283. doi:10.15829/1560-4071-2023-5283.
- Zakeryaev AB, Vinogradov RA, Sukhoruchkin PV, et al. Long-term results of a new method of femoral-popliteal shunting. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(8):4843. (In Russ.) Закарьяев А.Б., Виноградов Р.А., Сухоручкин П.В. и др. Отдаленные результаты нового способа бедренно-подколенного шунтирования. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(8):4843. doi:10.15829/1560-4071-2022-4843.
- Kazantsev AN, Khasanova DD, Alpatkaya AD, et al. Carotidscore.ru — risk stratification of complications after carotid endarterectomy. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(5):5031. (In Russ.) Казанцев А.Н., Хасанова Д.Д., Алпаткая А.Д. и др. Carotidscore.ru — стратификация риска осложнений после каротидной эндартэктомии. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(5):5031. doi:10.15829/1560-4071-2022-5031. EDN KXSMIZ.
- Kazantsev AN, Korotkiikh AV, Lider R, et al. Results of carotid endarterectomy with the use of temporary shunts with reduced retrograde pressure in the internal carotid artery - analysis of the multicenter Russian register. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg.* 2023;39(3):244-50. doi:10.1007/s12055-023-01487-7.
- Kazantsev AN, Korotkiikh AV, Unguryan VM, Belov YV. Update in Carotid Disease. *Curr Probl Cardiol.* 2023;48(6):101676. doi:10.1016/j.cpcardiol.2023.101676.
- Kazantsev AN, Abdullaev IA, Danilchuk LB, et al. CAROTIDSCORE.RU-The first Russian computer program for risk stratification of postoperative complications of carotid endarterectomy. *Vascular.* 2022;17085381221124709. doi:10.1177/17085381221124709.
- Tarasov RS, Ganyukov VI. Determining the optimal revascularization strategy in patients with st-segment elevation myocardial infarction with multivessel coronary disease using an interactive calculator. *Complex problems of cardiovascular diseases.* 2015;4:42-52. (In Russ.) Тарасов Р.С., Ганюков В.И. Определение оптимальной стратегии реваскуляризации у больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента st при многососудистом поражении коронарного русла при помощи интерактивного калькулятора. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2015;4:42-52.
- Chernykh KP, Kubachev KG, Kazantsev AN, et al. Predictors of the development of recanalization in patients with varicose disease of the lower extremities after combined phlebectomy. *Medicine in Kuzbass.* 2020;19(4):25-32. (In Russ.) Черных К.П., Кубачев К.Г., Казанцев А.Н. и др. Предикторы развития реканализации у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей после комбинированной флебэктомии. *Медицина в Кузбассе.* 2020;19(4):25-32. doi:10.24411/2687-0053-2020-10036.
- Chernykh KP, Kubachev KG, Kazantsev AN, et al. Severity of the clinical effect and the level of pain in patients after endovascular laser obliteration and combined phlebectomy. *Medicine in Kuzbass.* 2020;19(2):5-12. (In Russ.) Черных К.П., Кубачев К.Г., Казанцев А.Н. и др. Выраженность клинического эффекта и уровень болевого синдрома у пациентов после эндоваскулярной лазерной облитерации и комбинированной флебэктомии. *Медицина в Кузбассе.* 2020;19(2):5-12. doi:10.24411/2687-0053-2020-10011.
- Vachev AN, Tereshina OV, Dmitriev OV, et al. Risk factors for myocardial infarction during carotid endarterectomy in high-risk patients with coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(12):5267. (In Russ.) Вачев А.Н., Терешина О.В., Дмитриев О.В. и др. Факторы риска развития инфаркта миокарда при выполнении операции каротидной эндартэктомии у пациентов с ишемической болезнью сердца высокого риска. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(12):5267. doi:10.15829/1560-4071-2022-5267.
- Prokhorikhin AA, Tarkova AA, Zubarev DD, et al. Surgical aspects and results of a single-center prospective register of transcatheter aortic valve implantation. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;11(1):77-82. (In Russ.) Прохоришин А.А., Таркова А.А., Зубарев Д.Д. и др. Хирургические аспекты и непосредственные результаты одноцентрового проспективного регистра транскатетерной имплантации протеза аортального клапана. *Российский кардиологический журнал.* 2018;11(1):77-82. doi:10.15829/1560-4071-2018-11-77-82.
- Tarasov RS, Kazantsev AN, Barbarash LS, et al. The results of an aimed incomplete myocardial revascularization with low invasive and standard technics of coronary bypass. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;7(7):47-52. (In Russ.) Тарасов Р.С., Казанцев А.Н., Барбараш Л.С. и др. Результаты целесообразной неполной реваскуляризации миокарда с использованием миниинвазивной и стандартной техники коронарного шунтирования. *Российский кардиологический журнал.* 2018;7(7):47-52. doi:10.15829/1560-4071-2018-7-47-52.
- Kazantsev AN, Korotkiikh AV, Lider RY, et al. Computer Modeling of Carotid Endarterectomy With the Different Shape Patches and Prediction of the Atherosclerotic Plaque Formation Zones. *Curr Probl Cardiol.* 2023;48(2):101505. doi:10.1016/j.cpcardiol.2022.101505.
- Kazantsev AN, Vinogradov RA, Zakharov YuN, et al. Prediction of restenosis after carotid endarterectomy by computer simulation. *Emergency medical care. Journal them. N.V. Sklifosovsky.* 2021;10(2):401-7. (In Russ.) Казанцев А.Н., Виноградов Р.А., Захаров Ю.Н. и др. Прогнозирование рестеноза после каротидной эндартэктомии методом компьютерного моделирования. *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского.* 2021;10(2):401-7. doi:10.23934/2223-9022-2021-10-2-401-407.
- Kazantsev AN, Burkov NN, Borisov VG, et al. Computer modeling of hemodynamic parameters in the bifurcation of the carotid arteries after carotid endarterectomy. *Angiology and vascular surgery.* 2019;25(3):107-12. (In Russ.) Казанцев А.Н., Бурков Н.Н., Борисов В.Г. и др. Компьютерное моделирование гемодинамических показателей в бифуркации сонных артерий после каротидной эндартэктомии. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2019;25(3):107-12. doi:10.33529/ANGIO2019311.



Терапевтическая гипотермия при остром инфаркте миокарда

Рябов В. В., Вышлов Е. В.

В обзоре представлена основная информация о влиянии терапевтической гипотермии на ишемизированный миокард, проведен анализ результатов экспериментальных и клинических работ по испытанию терапевтической гипотермии при инфаркте миокарда. Обсуждены результаты сравнения общей гипотермии тела и локальной гипотермии миокарда. Намечены пути дальнейших исследований этой технологии при инфаркте миокарда.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, терапевтическая гипотермия.

Отношения и деятельность: нет.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия.

Рябов В. В.* — д.м.н., зам. директора по научно-лечебной работе, руководитель отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-4358-7329, Вышлов Е. В. — д.м.н., в.н.с. отделения неотложной кардиологии, НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-3699-4807.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

rvvt@cardio-tomsk.ru

в/к — внутрикoronарный, в/с — внутрисосудистый, ИМ — инфаркт миокарда, ПНА — передняя нисходящая артерия, ТГ — терапевтическая гипотермия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 27.03.2023

Рецензия получена 23.05.2023

Принята к публикации 14.06.2023



Для цитирования: Рябов В. В., Вышлов Е. В. Терапевтическая гипотермия при остром инфаркте миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(7):5412. doi:10.15829/1560-4071-2023-5412. EDN RVSHHY

Therapeutic hypothermia in acute myocardial infarction

Ryabov V. V., Vyshlov E. V.

The review provides basic information on the effect of therapeutic hypothermia on myocardial ischemia, as well as analyzes experimental and clinical studies on therapeutic hypothermia in myocardial infarction. The results of comparison of general body hypothermia and local myocardial hypothermia are discussed. The ways of further studies of this technology in myocardial infarction are outlined.

Keywords: myocardial infarction, therapeutic hypothermia.

Relationships and Activities: none.

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

Ryabov V. V.* ORCID: 0000-0002-4358-7329, Vyshlov E. V. ORCID: 0000-0002-3699-4807.

*Corresponding author:

rvvt@cardio-tomsk.ru

Received: 27.03.2023 **Revision Received:** 23.05.2023 **Accepted:** 14.06.2023

For citation: Ryabov V. V., Vyshlov E. V. Therapeutic hypothermia in acute myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(7):5412. doi:10.15829/1560-4071-2023-5412. EDN RVSHHY

Ключевые моменты

- Экспериментальные работы показали кардиопротективный эффект терапевтической гипотермии при инфаркте миокарда и предложили патофизиологические механизмы объяснения этого эффекта.
- Поверхностное охлаждение тела у больных с острым инфарктом миокарда не приводит к уменьшению размера образующегося некроза миокарда.
- Локальная терапевтическая гипотермия в виде инфузии охлажденного физиологического раствора в инфаркт-связанную коронарную артерию, начатая до коронарной реперфузии, обеспечивает уменьшение зоны некроза миокарда без развития жизнеугрожающих осложнений.

Key messages

- Experimental work has shown the cardioprotective effect of therapeutic hypothermia in myocardial infarction and proposed pathophysiological mechanisms to explain this effect.
- Surface cooling in patients with acute myocardial infarction does not reduce the area of myocardial necrosis.
- Local therapeutic hypothermia in the form of cold saline infusion into the infarct-related coronary artery, started before coronary reperfusion, reduces the area of myocardial necrosis without life-threatening complications.

Целью обзора является предоставление информации об основных способах терапевтической гипотермии (ТГ), используемых в настоящее время в клинической практике, основных механизмах кардиопротекции под влиянием гипотермии при инфаркте миокарда (ИМ), обнаруженных в эксперименте, и более подробно проведен анализ клинических исследований ТГ у больных с острым ИМ. Информация об этих клинических исследованиях получена из базы данных PubMed с ключевыми словами myocardial infarction and therapeutic hypothermia без ограничения по датам. Критерием исключения служили состояние после остановки кровообращения и уже развившийся кардиогенный шок. Обнаружена информация об 11 исследованиях, удовлетворяющих этим требованиям. При поиске русскоязычной информации по этой теме в базе данных eLibrary.ru с ключевыми словами "инфаркт миокарда и терапевтическая гипотермия" публикаций не обнаружено.

В 2002г впервые были опубликованы данные двух исследований по клинической пользе ТГ на основе доказательной медицины: было показано улучшение неврологической симптоматики после остановки сердца [1, 2]. Результаты этих исследований послужили основанием для соответствующих регуляторных документов в реаниматологии [3]. В первых исследованиях использовалось охлаждение поверхности тела с помощью теплообменных одеял, в которых циркулировал холодный воздух [1], и обкладывание тела пациента пакетами со льдом [2]. В настоящее время для ТГ всего тела используются теплообменные одеяла с циркулирующей водой, а также разработаны устройства для внутрисосудистого (в/с) охлаждения тела, которые представляют собой баллоны на катетере, которые вводятся через бедренную в нижнюю полую вену. В этом катетере/баллоне циркулирует холодный раствор, который через мембрану охлаждает протекающую по вене кровь и таким образом снижает температуру всего тела. Поверхностная ТГ до настоящего времени остается "золотым стандартом" этой технологии. Более того, она совершенствуется, появляются новые опции, в частности шлемы для охлаждения головы. В/с ТГ более технологичная, но из-за инвазивности сопровождается риском соответствующих осложнений, в частности, тромбоза бедренной вены. В обеих технологиях изменением температуры охлаждающего раствора можно регулировать температуру тела. Эти способы ТГ в настоящее время уже традиционно используются для купирования гипертермии при ее центральной этиологии, в частности, при травмах головного мозга и острого нарушения внутримозгового кровообращения, а также рекомендованы после остановки сердца.

Проведен целый ряд экспериментальных работ по изучению ТГ при ИМ. В них было показано, что ТГ,

начатая до коронарной реперфузии, уменьшает размер формирующегося некроза миокарда и ограничивает площадь no-reflow [4-9]. ТГ проявляет кардиопротективный эффект в виде более сохранной функции левого желудочка, при этом в зоне риска снижается уровень цитокинов воспаления: моноцитарного хемотаксического протеина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α , а также повышается экспрессия гена синтетазы оксида азота, и изменяется экспрессия генов, регулирующих матриксные металлопротеиназы, связанные с ремоделированием миокарда [10]. ТГ снижает метаболизм и потребление глюкозы в миокарде, сохраняет уровень аденозинтрифосфата, а также целостность клеточных мембран [11]. ТГ частично предотвращает кальциевую перегрузку миоцитов, снижает их гибель, сохраняет целостность и количество митохондрий [12]. Если начинать ТГ до начала ишемии миокарда, можно вообще предотвратить развитие ИМ, если ее начинать во время ишемии, до коронарной реперфузии, размер ИМ можно уменьшить до 80%, но если ее начинать после коронарной реперфузии, то размер ИМ не уменьшается [13, 14].

В таблице 1 представлены основные результаты 11 обнаруженных клинических исследований по влиянию ТГ на размер ИМ в хронологическом порядке. Для снижения всей температуры тела использовались различные методы: естественная умеренная гипотермия в 35° С [15], наружное охлаждение тела в сочетании с в/с охлаждением [16], охлаждение путем перитонеального лаважа охлажденным физраствором [17], и в/с охлаждение [18-20], а также сочетание в/в инфузии охлажденного физ. р-ра с в/с охлаждением [21]. В этих исследованиях целевая температура была 33-35° С, но была достигнута не у всех больных. Ни в одном из этих исследований не было значимого уменьшения размеров формирующегося некроза миокарда. Такое отличие от результатов экспериментальных работ обусловлено, вероятно, тем, что у пациентов достигалась более умеренная гипотермия, чем в экспериментах, а также более длительным периодом времени достижения даже этой умеренной гипотермии [22]. Это подтверждается тем, что только Götberg M, et al. в 2010г показали уменьшение размера ИМ при более быстром достижении целевой температуры <35° С с помощью быстрой в/в инфузии холодного физ. р-ра 4° С в объеме 1-2 л в сочетании с в/с аппаратным охлаждением [23]. Но даже такое охлаждение потребовало задержки коронарной реперфузии. Учитывая, что коронарная реперфузия при ИМ является неотложным мероприятием, ТГ должна быть достигнута очень быстро, чтобы проявилась ее потенциальная польза. Кроме этого, общее охлаждение организма ведет к дрожанию, которое является дополнительной причиной катехолемии и требует соответствующей медикаментозной профилактики или купирования. Более того,

Таблица 1

Клинические исследования ТГ при ИМ и коронарной реперфузии

Автор (исследование)	Год	Количество больных	Метод гипотермии	Эффект на размер ИМ	Комментарии
Dixon SR, et al. [18]	2002	42	В/с	Нет	Целевая температура — 33° С
Göteborg M. [23]	2010	20	В/в холодный физ. р-р + в/с	Да	Целевая температура — <35° С
Erlinge D, et al. (CHILL-MI trial) [19]	2014	120	В/с	Нет	Целевая температура — 33° С. Только 76% достигли целевой температуры
Nichol G, et al. (VELOCITY) [17]	2015	54	Перитонеальный	Нет	В группе гипотермии конечных точек больше, в т.ч. тромбозов стентов
Otterspoor LC, et al. (SINTAMI) [26]	2017	10	В/к вводился физ. р-р комнатной температуры в период ишемии в течение 10 мин, после реперфузии — раствор 4° С в течение 10 мин	Нет данных	Осложнения: при передних ИМ — безопасно, при нижних ИМ — кратковременное нарушение проводимости
Noc M, et al. (COOL-AMI EU pilot trial) [20]	2017	50	В/с	Нет	Целевая температура — 33° С
Lim K, et al. [15]	2018	291	Естественная умеренная гипотермия ≤35° С	Нет	
Wang YS, et al. [27]	2018	60	В/к раствор 4° С в течение 5 мин. После реперфузии — в течение 15 мин	Да	Нежелательных явлений не зарегистрировано
Testori C, et al. [16]	2019	101	Охлаждение поверхности тела одеялами и в/с до 35° С	Нет	Целевой температуры достигли 81% больных
Dallan LAP, et al. (COOL-MI InCor Trial) [21]	2021	50	В/в физ. р-р 4° С 1 л + в/с	Нет	Выше частота аритмии и инфекционных осложнений
El Fafri ME, et al. (EURO-ICE) [29]	2021	50	В/к, только передние острые ИМ с подъемом ST ≥5 мм	Нет данных	Набор продолжается

Сокращения: в/с — внутрисосудистый, в/к — внутрикоронарный, ИМ — инфаркт миокарда.

если общее охлаждение организма после остановки сердца патофизиологически оправданно, т.к. постстремационная болезнь проявляется нарушениями во многих/всех органах и тканях, то при ИМ такого охлаждения, вероятно, не требуется, учитывая, что процесс протекает локально, в миокарде. Поэтому необходимы другие методы ТГ, более эффективные и безопасные в условиях ИМ.

С этой целью предложена локальная ТГ в виде внутрикоронарной (в/к) инфузии в инфаркт-связанную коронарную артерию холодного физ. р-ра. Еще в 2005г в эксперименте на свиньях была выполнена перевязка левой передней нисходящей артерии (ПНА) с последующей в/к инфузией раствора Рингера (при комнатной температуре и при 15° С со скоростью 20–35 мл/мин в течение 3 мин) через центральный просвет специально разработанного баллонного катетера во время реперфузии. Постоянно регистрировались внутримиекардиальные температуры с помощью термопар в ишемизированной зоне (территория ПНА) и неишемизированной зоне (территория огибающей артерии), а также системная температура и гемодинамика. Показано, что во время в/к инфузии при обеих исследованных температурах нарушения гемодинамики или аритмии не наблюдалось. Была выявлена хорошая корреляция

между в/к температурой дистального отдела ПНА и одновременно измеренной интрамиокардиальной температурой в этой области, поэтому регистрация температуры в дистальных отделах инфаркт-связанной коронарной артерии может быть использована клинически для косвенного определения интрамиокардиальной температуры в соответствующей области. Изменений температуры в неишемизированной зоне миокарда или системной температуры не обнаружено. У животных было достигнуто снижение температуры миокарда в среднем на 6–8° С, потенциально целевой температурный диапазон для ТГ. Был сделан вывод о возможности быстро и безопасно достичь регионарной гипотермии миокарда путем в/к инфузии охлажденного раствора [24].

Затем в 2007г во втором экспериментальном исследовании также на свиньях с моделированием ИМ было показано, что в/к введение физ. р-ра температурой 4° С со скоростью 8 мл/мин с началом инфузии за 30 мин до коронарной реперфузии привело к уменьшению размера некроза миокарда и по данным уровня кардиомаркеров, и по данным патоморфологического исследования, а также к снижению частоты желудочковых и наджелудочковых нарушений сердечного ритма и уровня простагландина F2-альфа как маркера оксидативного стресса [25].

Как продолжение этих экспериментальных данных в 2017г Otterspoor LC, et al. опубликовали результаты клинического исследования SINTAMI по безопасности в/к ТГ на 10 пациентах с ИМ [26]. Физ. р-р комнатной температуры вводился в инфаркт-связанную коронарную артерию в период ишемии в течение 10 мин через надутый баллон (фаза окклюзии). Температурный электрод с датчиком на конце в дистальной части коронарной артерии позволял титровать скорость инфузии для достижения желаемой коронарной температуры (на 6°C ниже температуры тела). Целевая коронарная температура была достигнута в среднем в течение 27 сек. Затем, после сдувания баллона и коронарной реперфузии, продолжалась инфузия раствора, но уже с температурой 4°C в течение 10 мин. Такое снижение температуры инфузируемого физ. р-ра было сделано для компенсации перемешивания его с восстановленным потоком крови и сохранения гипотермии в инфузируемой области. Обнаружено, что такая ТГ при передних ИМ оказалась безопасной, а при нижних ИМ у двух пациентов наблюдалось кратковременное нарушение проводимости.

В 2018г Wang YS, et al. опубликовали работу по исследованию 60 больных с ИМ, которые были рандомизированы на в/к ТГ ($n=30$) и контрольную группу ($n=30$). В основной группе в фазу окклюзии физ. р-р температурой 4°C вводили в/к со скоростью от 2,5 до 5 мл/мин в течение 5 мин при достижении температуры в дистальном отделе на 6°C ниже температуры тела. Среднее время до достижения целевой температуры составило 31 ± 8 сек. После дефляции баллона и коронарной реперфузии в/к инфузию физ. р-ра с такой же температурой продолжали в течение 15 мин. Во время проведения в/к ТГ ни аритмий, ни гемодинамической нестабильности не зафиксировано. Обнаружено значительное снижение уровня тропонина Т в группе ТГ через 6 ч и 12 ч после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида через 24 ч по сравнению с группой контроля. По данным магнитно-резонансной томографии сердца, выполненной на 7 сут. заболевания, размер некроза миокарда в основной группе оказался меньше, чем в контрольной, особенно у пациентов с передним ИМ: $23,89 \pm 7,71 \text{ г/м}^2$ vs $29,08 \pm 10,69 \text{ г/м}^2$ ($P=0,035$). Также обнаружена тенденция к увеличению фракции выброса левого желудочка в группе ТГ: $53,81 \pm 5,07\%$ vs $50,55 \pm 7,92\%$ ($p=0,079$). Частота клинических конечных точек не имела статистической разницы между двумя группами при 30-дневном наблюдении. Авторы сделали вывод, что в/к ТГ может быть полезна у этих больных ИМ как дополнение к ЧКВ [27].

В настоящее время продолжается исследование EURO-ICE (European Intracoronary Cooling Evaluation in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction), в которое планируется включить 200

больных с передним ИМ, рандомизируя их на в/к ТГ и контрольную группу [28]. В основной группе в фазу окклюзии через раздутый баллон в 4 атм катетер проводят за место окклюзии и выполняют инфузию физ. р-ра комнатной температуры ($\approx 22^{\circ}\text{C}$) в течение 7-10 мин. Под контролем датчика в дистальной части артерии целевая в/к температура — на $6-8^{\circ}\text{C}$ ниже температуры тела. Перед самым моментом сдувания баллона и восстановления перфузии переходят на физ. р-р с температурой 4°C и продолжают эту инфузию в фазу реперфузии еще 10 мин. В 2021г опубликованы результаты анализа первых 50 больных в основной группе [29]. Показано, что целевая в/к температура была достигнута в течение 104 сек. Продолжительность фазы окклюзии составила 8 мин. Средняя в/к температура во время этой фазы составила $-6,47^{\circ}\text{C}$ по сравнению с исходным уровнем, а системная температура снизилась на $-0,2^{\circ}\text{C}$. Общий объем введенного физ. р-ра при комнатной температуре составлял 162,5 мл со скоростью 20 мл/мин. Во время фазы окклюзии не наблюдалось никаких изменений в частоте сердечных сокращений. По сравнению с исходным уровнем среднее артериальное давление увеличилось во время фазы окклюзии с 83 мм рт.ст. (71-95 мм рт.ст.) до 92 мм рт.ст. (76-110 мм рт.ст.) ($P<0,001$). Госпитальной летальности не было. Различий по клиническим событиям между группами не обнаружено. Авторы делают вывод, что используемая технология ТГ безопасна и исследование может быть продолжено.

Статья подготовлена в рамках выполнения государственного задания по поисковым научным исследованиям "Новые технологии диагностики и медикаментозного, регенеративного и инвазивного лечения болезней системы кровообращения"

Заключение

Таким образом, в/к ТГ является технологией, способной повысить эффективность ЧКВ при ИМ. Для верификации пользы этой технологии необходимо продолжение исследований, которые ответят на следующие вопросы по этой проблеме:

1. Открытым остается вопрос об оптимальной продолжительности в/к ТГ до и после начала реперфузии. В выполненных экспериментальных и клинических работах это время было произвольным. Время ТГ до коронарной реперфузии ограничено необходимостью быстрее реперфузии, а время после реперфузии — нахождением больного на операционном столе.

2. Температура инфузируемого раствора с достижением в/к температуры на $6-8^{\circ}\text{C}$ ниже исходного или температуры тела основана на экспериментальных данных. Но в разных исследованиях это достигается физ. р-ром разной температуры: и комнатной температуры ($\approx 22^{\circ}\text{C}$), и температурой в 4°C .

Последний вариант представляется предпочтительным, т.к. он позволяет быстрее достигнуть целевой температуры. При этом остается открытым вопрос об эффективности/безопасности достижения в миокарде более низкой температуры.

3. Абсолютно не изученным является вопрос об эффективности/безопасности введения вместе

с физ. р-ром каких-либо лекарственных препаратов: коронаролитиков, антигипоксантов, антиоксидантов, антитромботиков, глюкозы и т.д.

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

Литература/References

1. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2002;346(8):549-56. doi:10.1056/NEJMoa012689.
2. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med.* 2002;346(8):557-63. doi:10.1056/NEJMoa003289.
3. Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest. An Advisory Statement by the Advanced Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation.* 2003;108:118-21. doi:10.1161/01.CIR.0000079019.02601.90.
4. Dae MW, Gao DW, Sessler DI, et al. Effect of endovascular cooling on myocardial temperature, infarct size, and cardiac output in human-sized pigs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;282(5):H1584-91. doi:10.1152/ajpheart.00980.2001.
5. Duncker DJ, Klassen CL, Ishibashi Y, et al. Effect of temperature on myocardial infarction in swine. *Am J Physiol.* 1996;270(4 Pt 2):H1189-99. doi:10.1152/ajpheart.1996.270.4.H1189.
6. Hale SL, Dave RH, Kloner RA. Regional hypothermia reduces myocardial necrosis even when instituted after the onset of ischemia. *Basic Res Cardiol.* 1997;92(5):351-7. doi:10.1007/BF00788947.
7. Hale SL, Kloner RA. Ischemic preconditioning and myocardial hypothermia in rabbits with prolonged coronary artery occlusion. *Am J Physiol.* 1999;276(6):H2029-34. doi:10.1152/ajpheart.1999.276.6.H2029.
8. Herring MJ, Dai W, Hale SL, et al. Rapid Induction of Hypothermia by the ThermoSuit System Profoundly Reduces Infarct Size and Anatomic Zone of No Reflow Following Ischemia-Reperfusion in Rabbit and Rat Hearts. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2015;20(2):193-202. doi:10.1177/1074248414535664.
9. Dai W, Hale S, Kloner RA. Delayed therapeutic hypothermia protects against the myocardial no-reflow phenomenon independently of myocardial infarct size in a rat ischemia/reperfusion model. *Int J Cardiol.* 2017;236:400-4. doi:10.1016/j.ijcard.2017.01.079.
10. Shi J, Dai W, Kloner RA. Therapeutic Hypothermia Reduces the Inflammatory Response Following Ischemia/Reperfusion Injury in Rat Hearts. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2017;7(3):162-70. doi:10.1089/ther.2016.0042.
11. Simkhovich BZ, Hale SL, Kloner RA. Metabolic mechanism by which mild regional hypothermia preserves ischemic tissue. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2004;9(2):83-90. doi:10.1177/107424840400900203.
12. Huang CH, Chiang CY, Pen RH, et al. Hypothermia treatment preserves mitochondrial integrity and viability of cardiomyocytes after ischaemic reperfusion injury. *Injury.* 2015;46(2):233-9. doi:10.1016/j.injury.2014.10.055.
13. Götzberg M, Olivecrona GK, Engblom H, et al. Rapid short-duration hypothermia with cold saline and endovascular cooling before reperfusion reduces microvascular obstruction and myocardial infarct size. *BMC Cardiovasc Disord.* 2008;8:7. doi:10.1186/1471-2261-8-7.
14. Maeng M, Mortensen UM, Kristensen J, et al. Hypothermia during reperfusion does not reduce myocardial infarct size in pigs. *Basic Res Cardiol.* 2006;101(1):61-8. doi:10.1007/s00395-005-0550-7.
15. Lim K, Yang JH, Hahn JY, et al. Impact of Natural Mild Hypothermia in the Early Phase of ST-Elevation Myocardial Infarction: Cardiac Magnetic Resonance Imaging Study. *J Cardiovasc Imaging.* 2018;26(3):175-85. doi:10.4250/jcvi.2018.26.e21.
16. Testori C, Beitzke D, Mangold A, et al. Out-of-hospital initiation of hypothermia in ST-segment elevation myocardial infarction: a randomised trial. *Heart.* 2019;105(7):531-7. doi:10.1136/heartjnl-2018-313705.
17. Nichol G, Strickland W, Shavelle D, et al.; VELOCITY Investigators. Prospective, multicenter, randomized, controlled pilot trial of peritoneal hypothermia in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8(3):e001965. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001965.
18. Dixon SR, Whitbourn RJ, Dae MW, et al. Induction of mild systemic hypothermia with endovascular cooling during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(11):1928-34. doi:10.1016/s0735-1097(02)02567-6.
19. Erlinge D, Götzberg M, Lang I, et al. Rapid endovascular catheter core cooling combined with cold saline as an adjunct to percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction. The CHILL-MI trial: a randomized controlled study of the use of central venous catheter core cooling combined with cold saline as an adjunct to percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(18):1857-65. doi:10.1016/j.jacc.2013.12.027.
20. Noc M, Erlinge D, Neskovic AN, et al. COOL AMI EU pilot trial: a multicentre, prospective, randomised controlled trial to assess cooling as an adjunctive therapy to percutaneous intervention in patients with acute myocardial infarction. *EuroIntervention.* 2017;13(5):e531-e539. doi:10.4244/EIJ-D-17-00279.
21. Dallan LAP, Giannetti NS, Rochitte CE, et al. Cooling as an Adjunctive Therapy to Percutaneous Intervention in Acute Myocardial Infarction: COOL-MI InCor Trial. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2021;11(3):135-44. doi:10.1089/ther.2020.0018.
22. Otterspoor LC, van Nunen LX, van 't Veer M, et al. Intracoronary Hypothermia Before Reperfusion to Reduce Reperfusion Injury in Acute Myocardial Infarction: A Novel Hypothesis and Technique. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2017;7(4):199-205. doi:10.1089/ther.2017.0006.
23. Götzberg M, Olivecrona GK, Koul S, et al. A pilot study of rapid cooling by cold saline and endovascular cooling before reperfusion in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3(5):400-7. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.957902.
24. Kim H, Lee J, Song W, et al. Feasibility and safety of regional myocardial hypothermia during myocardial ischemia and infarction in pigs. *Coron Artery Dis.* 2005;16(2):125-9. doi:10.1097/00019501-200503000-00008.
25. Otake H, Shite J, Paredes OL, et al. Catheter-based transcoronary myocardial hypothermia attenuates arrhythmia and myocardial necrosis in pigs with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(2):250-60. doi:10.1016/j.jacc.2006.06.080.
26. Otterspoor LC, van 't Veer M, Van Nunen LX, et al. Safety and feasibility of selective intracoronary hypothermia in acute myocardial infarction. *EuroIntervention.* 2017;13(12):e1475-e1482. doi:10.4244/EIJ-D-17-00240.
27. Wang YS, Zhang J, Li YF, et al. A pilot clinical study of adjunctive therapy with selective intracoronary hypothermia in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018;92(7):E433-E440. doi:10.1002/ccd.27864.
28. El Farissi M, Keulards DCJ, van 't Veer M, et al. Selective intracoronary hypothermia in patients with ST-elevation myocardial infarction. Rationale and design of the EURO-ICE trial. *EuroIntervention.* 2021;16(17):1444-6. doi:10.4244/EIJ-D-19-00471.
29. El Farissi M, Good R, Engström T, et al. Safety of Selective Intracoronary Hypothermia During Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Anterior STEMI. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14(18):2047-55. doi:10.1016/j.jcin.2021.06.009.



Легочная гипертензия и дисфункция правого желудочка — предикторы тяжелого течения коронавирусной инфекции

Подзолков В. И., Ишина Т. И., Медведев И. Д., Ветлужская М. В., Драгомирецкая Н. А., Яснева А. С.

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) — заболевание, протекающее с многообразными клиническими проявлениями, тяжесть которого может варьировать от малосимптомного и бессимптомного течения до крайне тяжелого. На данном этапе актуальной задачей является раннее выявление надежных маркеров тяжести течения процесса в остром периоде COVID-19 и возможных в постковидный период обуславливающих симптомы изменений. Тяжелое течение коронавирусной инфекции ассоциировано с обширным повреждением легких, сосудов легких и сердечно-сосудистой патологии. В связи с этим естественным представляется изучение проблемы формирования легочной гипертензии (ЛГ) и дисфункции правого желудочка (ДПЖ) у больных COVID-19, и их значимости для оценки состояния и прогноза. Немаловажным для практической деятельности является и доступность диагностики с применением неинвазивных методов исследования, и достоверность данных, полученных при их применении. В настоящем обзоре представлены данные о частоте встречаемости ЛГ и ДПЖ и их потенциальной значимости у больных с COVID-19. Нами проведен анализ литературных источников в научных библиотеках eLIBRARY, PubMed/MEDLINE, ScienceDirect, ProQuest.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, легочная гипертензия, дисфункция правого желудочка.

Отношения и деятельность: нет.

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

Подзолков В. И. — профессор, д.м.н., зав. кафедрой факультетской терапии № 2 Института клинической медицины, директор клиники факультетской терапии УБК № 4, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Ишина Т. И. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-7720-0770, Медведев И. Д.* — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины, ORCID: 0000-0003-4210-2841, Ветлужская М. В. — к.м.н., доцент

кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины, ORCID: 0000-0001-9733-4813, Драгомирецкая Н. А. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины, ORCID: 0000-0002-6531-6255, Яснева А. С. — студентка Института клинической медицины, ORCID: 0000-0003-3009-4143.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

medvedev_i_d@staff.sechenov.ru

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ДИ — доверительный интервал, ДН — дыхательная недостаточность, ДПЖ — дисфункция правого желудочка, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ИЛ — интерлейкин, КТ — компьютерная томография, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия, ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ПЖ — правый желудочек, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СРБ — С-реактивный белок, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, PVR — легочное сосудистое сопротивление, RV-GLS — показатель продольной глобальной деформации правого желудочка, TAPSE — систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца, WU — единицы Вуда.

Рукопись получена 04.06.2023

Рецензия получена 03.07.2023

Принята к публикации 07.07.2023



Для цитирования: Подзолков В. И., Ишина Т. И., Медведев И. Д., Ветлужская М. В., Драгомирецкая Н. А., Яснева А. С. Легочная гипертензия и дисфункция правого желудочка — предикторы тяжелого течения коронавирусной инфекции. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(7):5481. doi:10.15829/1560-4071-2023-5481. EDN ZFMYLI

Pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction as predictors of severe coronavirus infection

Podzolkov V. I., Ishina T. I., Medvedev I. D., Vetluzhskaya M. V., Dragomiretskaya N. A., Yasneva A. S.

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a disease characterized by diverse clinical manifestations, the severity of which can vary from asymptomatic to extremely severe. At this stage, the urgent task is the early detection of reliable markers of its severity in the acute period of infection and possible changes that cause symptoms in the post-COVID period. The severe COVID-19 is associated with extensive damage to the lungs, pulmonary vessels, and cardiovascular system. In this regard, it seems natural to study the problem of pulmonary hypertension (PH) and right ventricular dysfunction (RVD) in patients with COVID-19, and their significance for assessing the severity of the condition and prognosis. Also important is the availability of reliable non-invasive diagnostics. This review presents data on the incidence of PH and RVD and their potential significance in patients with COVID-19. We have analyzed literature sources in the eLIBRARY, PubMed/MEDLINE, ScienceDirect and ProQuest databases.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, pulmonary hypertension, right ventricular dysfunction.

Relationships and Activities: none.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Podzolkov V. I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Ishina T. I. ORCID: 0000-0001-7720-0770, Medvedev I. D.* ORCID: 0000-0003-4210-2841, Vetluzhskaya M. V. ORCID: 0000-0001-9733-4813, Dragomiretskaya N. A. ORCID: 0000-0002-6531-6255, Yasneva A. S. ORCID: 0000-0003-3009-4143.

*Corresponding author: medvedev_i_d@staff.sechenov.ru

Received: 04.06.2023 **Revision Received:** 03.07.2023 **Accepted:** 07.07.2023

For citation: Podzolkov V. I., Ishina T. I., Medvedev I. D., Vetluzhskaya M. V., Dragomiretskaya N. A., Yasneva A. S. Pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction as predictors of severe coronavirus infection. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(7):5481. doi:10.15829/1560-4071-2023-5481. EDN ZFMYLI

Ключевые моменты

- Новая коронавирусная инфекция, являясь мультисистемным заболеванием, приводит к разнообразным нарушениям в организме, и одними из типичных являются легочная гипертензия (ЛГ) и дисфункция правого желудочка (ДПЖ).
- Маркеры ЛГ и ДПЖ, выявленные с помощью инвазивных и неинвазивных методов исследования, как правило, свидетельствуют о более тяжелом течении коронавирусной инфекции и неблагоприятном прогнозе.
- Коморбидные состояния, приводящие к формированию ЛГ, обуславливают более тяжелое течение коронавирусной инфекции.

Key messages

- COVID-19, being a multisystemic disease, leads to a variety of disorders, and some of the typical ones are pulmonary hypertension (PH) and right ventricular dysfunction (RVD).
- Markers of PH and RVD identified using invasive and non-invasive research methods, as a rule, indicate a more severe course of coronavirus infection and a poor prognosis.
- Comorbidities leading to PH cause a more severe COVID-19 course.

В настоящее время новая коронавирусная инфекция (COVID-19) оказывает беспрецедентное влияние на общественное здоровье, социальную и экономическую деятельность, продолжает оставаться одним из первостепенных объектов изучения для врачей и ученых [1]. Проводимая последние 3 года активная научно-исследовательская работа позволила получить большое количество данных о патологических процессах, происходящих в организме человека при COVID-19. Результаты проведенных исследований позволяют думать о том, что COVID-19 можно рассматривать как мультисистемное заболевание, при котором имеет место поражение не только респираторной системы (вирусная пневмония, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), в результате развития "цитокинового шторма"), но и достаточно часто выявляемые изменения сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, печени, почек, центральной нервной системы, системы свертывания крови, которые, в конечном итоге, часто приводят к развитию полиорганной недостаточности и смерти [2, 3]. При встрече с тяжелым пациентом врачу необходима оценка ближайшего и отдаленного прогноза, для которой используют предикторы, ассоциированные с выживаемостью и смертностью. Исследования показали, что пожилой и старческий возраст, коморбидный фон, ряд лабораторных показателей определяют тяжелое течение коронавирусной инфекции и неблагоприятный прогноз, а также возможные отдаленные последствия заболевания. Последнее время накапливается все больше данных, указывающих на развитие легочной гипертензии (ЛГ) у значительного количества госпитализированных пациентов с COVID-19, которая может служить одним из важных прогностических признаков неблагоприятного течения заболевания и выживаемости пациентов. Следует отме-

тить, что вопрос о формировании ЛГ под влиянием коронавирусной инфекции продолжает обсуждаться. В то же время, как было показано в ряде работ, наличие ЛГ у пациентов до развития COVID-19 оказывает влияние на течение и тяжесть заболевания [4]. В представленном литературном обзоре мы провели анализ доступных на сегодняшний день данных о диагностике, клинических проявлениях и прогностическом значении ЛГ у пациентов с COVID-19. При написании обзора мы использовали электронные ресурсы eLIBRARY, PubMed/MEDLINE, ScienceDirect, ProQuest с использованием ключевых слов на основе терминов MeSH: "Covid-19", "SARS-CoV-2", "pulmonary hypertension", "легочная гипертензия", "right ventricular dysfunction", "дисфункция правого желудочка"

Определение

ЛГ определяется как патологическое состояние, при котором уровень среднего давления в легочной артерии, измеренного при катетеризации правых отделов сердца, составляет >20 мм рт.ст. Для оценки гемодинамического типа ЛГ рекомендуют оценивать показатели: уровень давления заклинивания легочной артерии и легочное сосудистое сопротивление (PVR) [5, 6].

"Золотой стандарт" в диагностике ЛГ — катетеризация правых отделов сердца, однако, являясь инвазивным методом, она имеет ряд ограничений. Наиболее информативный неинвазивный метод диагностики ЛГ — эхокардиография (ЭхоКГ). ЭхоКГ позволяет рассчитать давление в легочной артерии, определить степень его повышения и провести дифференциально-диагностический поиск [7]. В клинической практике при подозрении на ЛГ ЭхоКГ является диагностическим методом первой линии, а также используется при динамическом наблюдении за пациентами [8]. При подозрении на ЛГ, согласно рекомендациям, "исчерпывающее" комплексное ЭхоКГ обследование должно включать: оценку си-

столического давления в легочной артерии (СДЛА), размера правого желудочка (ПЖ), его перегрузки и дисфункции [5, 9].

Практически во всех анализируемых нами работах для оценки ЛГ авторы использовали показатель СДЛА, определенный с помощью трансторакальной ЭхоКГ, несмотря на то, что использование данного метода достоверно не позволяет диагностировать легкую бессимптомную ЛГ, и не всегда повышение СДЛА отражает прогрессирование заболевания, а снижение свидетельствует об улучшении состояния пациента [9, 10].

ЛГ сопровождается развитием дисфункции ПЖ (ДПЖ) — аномальным наполнением и/или сокращением ПЖ, что является предпосылкой для возникновения правожелудочковой сердечной недостаточности [11, 12]. Оценка функции ПЖ проводится на основании исследования таких ЭхоКГ параметров, как систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца (TAPSE), изменение фракционной площади ПЖ (RV-FAC), деформация свободной стенки ПЖ и пика систолической волны (S') фиброзного кольца трикуспидального клапана и ПЖ, фракция выброса (RVEF), полученная при помощи 3D-ЭхоКГ [5, 13].

В обзоре представлены данные исследований по изучению как развития ЛГ и ДПЖ у пациентов с COVID-19, так и влияния инфекционного процесса на состояние больных с предшествующей ЛГ.

ЛГ у пациентов с COVID-19

Работы, посвященные выявлению ЛГ у больных COVID-19, показали возможность ее развития при активном инфекционном процессе как тяжелого, так и нетяжелого течения, а также спустя несколько месяцев после завершения острого воспаления, т.е. в период так называемого "постковид" или "постковидного синдрома".

Объективное затруднение при написании данного обзора заключалось в использовании авторами анализируемых исследований разных методик ультразвуковой диагностики для выявления и оценки ЛГ и ДПЖ.

В одной из ранних работ по исследованию COVID-19 представлено исследование итальянских ученых Pagnesi M, et al. [14], которые провели наблюдение за 200 больными с COVID-19, изначально госпитализированными не в реанимационное отделение. Средний возраст больных составил 62 (IQR: 55-74) года, средний показатель PaO_2/FiO_2 — 243 (132-314). Всем лицам, включенным в исследование, была проведена ЭхоКГ с использованием тканевой доплерографии. Наличие ЛГ авторы оценивали по значению показателя СДЛА >35 мм рт.ст., а ДПЖ по значению показателей: TAPSE <17 мм, пиковой скорости волны S $<9,5$ см/с. ЛГ была выявлена у 24

(12%) из наблюдаемых больных, а признаки ДПЖ — у 29 (14,5%), 8 пациентов (4%) имели сочетание ЛГ и ДПЖ. Авторами было отмечено, что у пациентов с ЛГ возраст был достоверно выше — 76 лет (67-82) vs 62 года (54-72), и они чаще имели предшествующую хроническую патологию: фибрилляцию предсердий, хроническую сердечную недостаточность, кардиомиопатию, сахарный диабет, артериальную гипертензию, хроническую болезнь почек и хроническую обструктивную болезнь легких. В группе больных с выявленной ДПЖ также наблюдалась коморбидная сердечно-сосудистая патология. В исследовании было показано, что у пациентов с ЛГ острая COVID-19 имела более тяжелое течение, что проявлялось степенью поражения легких (по данным компьютерной томографии (КТ)), выраженными изменениями лабораторных параметров, таких как Д-димер, С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), тропонин, N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP), уровень лейкоцитов, и более тяжелой степенью дыхательной недостаточности (ДН). Возможно, и до развития острой COVID-19 часть пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией имела нарушение легочной гемодинамики, однако эти изменения внесли свой вклад в тяжесть течения COVID-19. В то же время, и это важно отметить, проведенное сравнение групп пациентов с наличием и отсутствием признаков ДПЖ не выявило достоверной разницы в степени поражения легких.

КТ с внутривенным контрастированием была проведена 56 (28%) пациентам из 200 находившихся под наблюдением. У 77,8% пациентов с ЛГ была выявлена тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), у пациентов с ДПЖ частота встречаемости ТЭЛА не отличалась от группы больных, не имеющих ДПЖ.

Авторы также обратили внимание на взаимосвязь между выраженностью воспаления и поражением миокарда. У пациентов с ЛГ были отмечены более высокие уровни Д-димера, СРБ, ИЛ-6, тропонина, NT-proBNP, лейкоцитов и более низкое содержание лимфоцитов и тромбоцитов. При ДПЖ у пациентов показатель СРБ был более низким, однако уровни тропонина, креатинфосфокиназы и NT-proBNP — более высокими. Полученные данные могут свидетельствовать о развитии повреждения миокарда при более выраженном воспалительном процессе и, тем самым, о формировании риска развития ЛГ.

Из 200 наблюдаемых пациентов 19 — скончались, 7 — были переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Таким образом, авторы показали: повышение давления в легочной артерии ассоциировалось как с более высокой летальностью (33,3% vs 6,3%), так и с совокупным риском летального исхода и переводом в ОРИТ (41,7% vs 8,5%), тогда как наличие ДПЖ не оказывало влияния на указан-

ные параметры (13,8% vs 8,8% и 17,2% vs 11,7% — значимые различия в группах с наличием дисфункции и без таковой отсутствуют).

Также среди первых работ о воздействии COVID-19 на организм человека можно отметить исследование Deng Q, et al. [15], в котором авторы оценили влияние COVID-19 на миокард. Целью данной работы было выявление повреждений миокарда и признаков, его подтверждающих, у больных с COVID-19. Согласно поставленной цели, была проведена оценка уровня тропонина, изменений на электрокардиограмме и ЭхоКГ. В ходе работы было проведено обследование 112 пациентов, средний возраст — 65,0 лет (IQR: 49,0-70,8). У 42 (37,5%) больных был повышен уровень тропонина, который был наиболее высоким за неделю до летального исхода. У больных с более тяжелым течением инфекционного процесса было отмечено повышение уровня NT-proBNP. При тяжелом течении COVID-19 у 15 (13,4%) пациентов при ЭхоКГ были выявлены признаки ЛГ. Однако в исследовании для определения ЛГ авторы использовали критерии ESC/ERS и ASE, и согласно указанным критериям, выявленные признаки отнесли к категории маловероятных. К сожалению, в данной работе подробная клиническая характеристика пациентов с признаками ЛГ не была представлена, однако авторы отметили прогностическую значимость ЛГ, которая развивалась у больных COVID-19 при тяжелом поражении легких и ОРДС.

В более позднем исследовании Wolters AEP, et al. [16] было продемонстрировано еще более частое развитие ЛГ у больных COVID-19. Под наблюдением находился 101 пациент, средний возраст — 66 лет (23-98). У 29,7% (30 пациентов) по данным ЭхоКГ была выявлена ЛГ. 30 из наблюдаемых пациентов были госпитализированы в ОРИТ, 16-ти — потребовалась искусственная вентиляция легких (ИВЛ). В группе пациентов с ЭхоКГ-признаками ЛГ смертность была значительно выше по сравнению с пациентами без нее (33% и 12,7%, соответственно).

В указанных выше исследованиях для выявления и оценки ЛГ применялись неинвазивные методы исследования. Поэтому, несмотря на небольшую выборку, интересно исследование Caravita S, et al. [17]. Для определения давления в легочной артерии проводилась катетеризация правых отделов сердца, являющаяся "золотым стандартом" диагностики ЛГ. Катетеризация была выполнена 21 пациенту. Пациенты были с тяжелым течением COVID-19 и находились на ИВЛ, они не имели предшествующей хронической кардиальной или легочной патологии. Средний возраст больных — 67 (60-70) лет. У 76% больных изучаемой группы была выявлена посткапиллярная ЛГ, а давление заклинивания легочной артерии было достоверно выше, чем в группе сравнения. В работе авторы провели сравнение больных

с COVID-19 с группой пациентов с ОРДС другой этиологии. Результаты работы позволили авторам предположить, что важную роль в патогенезе ЛГ у больных COVID-19 играет гипоксическая вазоконстрикция.

К задачам, поставленным перед исследователями, при изучении новой коронавирусной инфекции относится и поиск параметров, позволяющих прогнозировать ближайший и отдаленный прогноз. Так, китайские ученые Li Y, et al. [18] предложили в качестве предиктора летального исхода у больных с COVID-19 использовать ЭхоКГ-показатель продольной глобальной деформации ПЖ (RV-GLS), свидетельствующий о ДПЖ. Под наблюдением находилась группа из 120 пациентов в возрасте 61 ± 14 лет, не имеющих ТЭЛА в анамнезе, что было особо подчеркнуто авторами. У 6 больных, из включенных в исследование, в анамнезе была хроническая обструктивная болезнь легких. Длительность периода наблюдения составила 51 день. В работе было показано, что пациенты с более низким значением RV-GLS имели более высокие уровни Д-димера и СРБ, более высокую частоту сердечных сокращений, у них чаще возникала потребность в проведении респираторной поддержки, была выше частота развития ОРДС, чаще выявлялись признаки повреждения миокарда, тромбоза глубоких вен и, соответственно, госпитальная летальность была выше. Летальный исход был зафиксирован у 18 из 120 пациентов, включенных в исследование. Эти пациенты имели более высокое СДЛА — 48 (40-55) мм рт.ст., увеличенные размеры правого предсердия и ПЖ, у них были более низкими значения RV-GLS и TAPSE, указывающие на ДПЖ. Однако, согласно данным, полученным в исследовании, более точным предиктором летального исхода оказался показатель RV-GLS.

В представленном Corica B, et al. [19] метаанализе и систематическом обзоре, включившем 29 исследований (3813 пациентов), распространенность ДПЖ составила 20,4% (95% доверительный интервал (ДИ): 17,1-24,3; 95% предиктивный интервал: 7,8-43,9) и была ассоциирована с более тяжелым течением инфекции. Было продемонстрировано, что наличие ДПЖ связано с повышенной вероятностью смерти от всех причин (отношение шансов 3,32, 95% ДИ: 1,94-5,70).

В более поздних работах было показано, что ЛГ и ДПЖ также играют важную роль и в патогенезе постковидного синдрома. Так, Rossi R, et al. [20] в своей работе провели исследование легочной гемодинамики у пациентов, ранее перенесших COVID-19 с поражением легких и развитием острой ДН, имеющих астению, повышенную утомляемость, тахикардию как непропорциональную физической нагрузке, так и в покое. У данных пациентов была проведена катетеризация правых отделов сердца, которая вы-

явила наличие слабо выраженной ЛГ. ЛГ уменьшалась с течением времени — проведенное через 6 мес. исследование показало снижение уровня среднего давления в легочной артерии с 23 ± 2 до 20 ± 4 мм рт.ст., а через год до 18 ± 5 мм рт.ст. Также в указанные сроки было отмечено улучшение функции ПЖ. Авторами было установлено, что с изменением гемодинамических показателей четко коррелировала переносимость физической нагрузки — в тесте с шестиминутной ходьбой пройденная дистанция в течение полугода увеличилась с 420 ± 45 м до 495 ± 40 , а через год до 520 ± 35 м. Полученные данные могут свидетельствовать о значении ЛГ в патогенезе "постковидного синдрома".

Также к изучению ЛГ и "постковидного синдрома" было обращено внимание в работе Tudoran C, et al. [21]. Диагностику и оценку ЛГ авторы проводили с использованием ЭхоКГ. В исследовании было показано, что у ряда больных даже в случае нетяжелого течения COVID-19 может развиваться ЛГ, которая сохраняется после купирования острой фазы инфекционного процесса. Под наблюдением находился 91 пациент. В исследование были включены госпитализированные больные с COVID-19, не имеющие в анамнезе ЛГ и какой-либо значимой кардиологической патологии, объем поражения легких у которых по данным КТ составлял $<40\%$, отсутствовали проявления тяжелой ДН и не требовалась ИВЛ. Отдельно стоит обратить внимание на средний возраст пациентов, который составил 46 (40–50) лет. Всем пациентам была выполнена трансторакальная ЭхоКГ с оценкой СДЛА, PVR и ДПЖ. Уровень СДЛА в покое >35 мм рт.ст. указывал на наличие ЛГ, а значение показателя PVR >2 WU (единица Вуда) расценивалось как повышенное, а >3 WU как значительно повышенное, величина TAPSE <17 мм и/или RV-GLS $<28\%$ указывали на наличие ДПЖ. Повторное исследование проводилось через 2 мес. после выписки из стационара.

Согласно результатам исследования, у 7 пациентов (7,69%) через 2 мес. после перенесенной COVID-19 сохранялась ЛГ, а у 6 (6,59%) из них повышение СДЛА >35 мм рт.ст. сочеталось с увеличением PVR >3 WU, у 11 пациентов (19,79%) СДЛА находилось на уровне "пограничных" значений: 30–35 мм рт.ст., а PVR составило 2–3 WU, 10 пациентов (10,28%) имели признаки ДПЖ, а еще у 12 (13,18%) были выявлены пограничные значения RV-GLS и TAPSE.

Наряду с изучением легочной гемодинамики авторами был проведен корреляционный анализ — установлена связь ЛГ и ДПЖ с объемом поражения легочной ткани (по данным КТ) и выраженностью воспалительного процесса (СРБ, ИЛ-6, фибриноген). Многофакторный линейный регрессионный анализ показал, что повышение СДЛА было в боль-

шей степени обусловлено объемом поражения легочной ткани, уровнем сатурации, Д-димера, фибриногена и ИЛ-6 в сыворотке крови.

Таким образом, полученные данные указывают, что нарушения легочной гемодинамики могут сохраняться в "постковидном" периоде.

Анализ представленных работ позволяет говорить о том, что развитие ЛГ и ДПЖ у пациентов с COVID-19 может являться одним из важных предикторов неблагоприятного течения заболевания, особенно, при большом объеме поражения легких и в случае необходимости лечения пациента в условиях ОРИТ. Часто ЛГ и ДПЖ сочетаются с высокими уровнями Д-димера, СРБ, ИЛ-6, являющимися индикаторами выраженности воспалительного процесса, а также с повышением тропонина и NT-proBNP, указывающих на поражение миокарда.

Возможные патогенетические механизмы развития ЛГ у больных с COVID-19

Очевидно, что патогенез возникновения или прогрессирования ЛГ у пациентов с COVID-19 может включать большое количество патогенетических факторов, до конца не известных на данный момент. Однако гипотезы, рассматриваемые сейчас в научной литературе, довольно многогранно описывают патогенетические механизмы. Считаем нужным остановиться на основных из них. Вирус SARS-CoV-2 взаимодействует своим шиповым белком с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), блокируя его активность. Это может способствовать дисбалансу в ренин-ангиотензиновой системе (меняется соотношение АПФ/АПФ2) и, в свою очередь, приводит к вазоконстрикции, воспалению, оксидативному стрессу, апоптозу и эндотелиальной дисфункции, опосредованной ангиотензином II [22, 23]. Эндотелиальная дисфункция — один из ключевых факторов, запускающий каскад событий, в результате которого возникает несоответствие вентиляции и перфузии, гипоксия, патологическое ремоделирование легочных сосудов, приводящее к развитию и прогрессированию ЛГ [24]. В пользу данной гипотезы также свидетельствует и выявленная взаимосвязь между уровнем ангиотензина II в плазме крови и вирусной нагрузкой, а также тяжестью повреждения легких у пациентов с COVID-19 [25].

С другой стороны, известна и активно изучается роль воспаления в патогенезе ЛГ [26]. Для COVID-19 характерно образование в организме больного большого количества провоспалительных цитокинов с развитием "цитокинового шторма", что способно привести к развитию системного повреждения эндотелия [27, 28]. Возможно, участие схожих ИЛ в развитии системного воспаления при COVID-19 и воспалительном процессе при формировании ЛГ, оксидативный стресс, повреждение ДНК, митохондриальная

дисфункция могут потенцировать патологические процессы в сосудистом русле легких [29].

В то же время развитие эндотелиита и васкулита в различных органах возможно и вследствие прямого вирусного поражения и вторичной воспалительной реакции организма на инфицирование SARS-CoV-2. Развитие COVID-19-ассоциированного эндотелиита ведет к системному нарушению микроциркуляторной функции в различных сосудистых зонах и их клиническим последствиям у пациентов с COVID-19 [30]. Соответственно, вследствие повреждения эндотелиальных клеток из них высвобождается фактор Виллебранда, что способствует тромбообразованию [31]. Дополнительными факторами, повышающими риск тромбообразования, являются гипоксемия и иммобилизация пациентов [32]. Исходя из этого, в качестве одного из очевидных механизмов развития ЛГ представляется возможным рассматривать и тромбоэмболические изменения легочных сосудов. Так, по данным метаанализа, проведенного Tan BK, et al. [33], и включившего 102 исследования (64503 пациента), было показано, что ТЭЛА отмечалась у 7,8% пациентов. Образование тромбов в венозной системе, в т.ч. и ТЭЛА, и тромбоз глубоких вен были более характерны для пациентов реанимационных отделений с тяжелым течением COVID-19. Пациенты, имеющие тромботические осложнения, были старше, имели более высокий уровень Д-димера, и более низкий — протромбина [34]. Патогенез развития тромбоэмболических осложнений при COVID-19 сложен и на сегодняшний день не изучен в достаточной мере.

Также к значимым патологическим механизмам формирования ЛГ при COVID-19 можно отнести и развитие гипоксической легочной вазоконстрикции. Как было показано, для ОРДС, развивающегося у больных с COVID-19, характерна относительно сохранная легочная механика дыхания и высокая степень внутрилегочного шунтирования крови (Qs/Qt). Объяснением для развития тяжелой гипоксемии при сохранении механики дыхания является гипоксическая вазоконстрикция, которая может приводить к развитию ЛГ [35–37].

Механизм развития дилатации и ДПЖ является многофакторным и, вероятно, включает не только ЛГ, но и возможное развитие миокардита при тяжелом течении инфекции [29, 38].

COVID-19 при предшествующей ей ЛГ

На ранних стадиях пандемии имело место мнение об относительно низкой заболеваемости COVID-19 среди пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) и хронической тромбоэмболической ЛГ (ХТЭЛГ). В имеющихся наблюдениях за пациентами с COVID-19 и предшествующей ему ЛГ клинические исходы казались благоприятными [39–41].

В конце марта 2020г в США были представлены данные из более 32 экспертных центров здравоохранения. На тот момент времени COVID-19 была зарегистрирована лишь у 13 пациентов, находившихся под наблюдением с ЛАГ, трем из них потребовалась интубация, и один — умер [39]. В Италии сообщалось о 4 пациентах с ЛАГ и COVID-19, но, несмотря на умеренно повышенный риск смерти, развития острой правожелудочковой недостаточности, летального исхода ни у одного из этих пациентов зафиксировано не было. Эти неожиданно благоприятные исходы объяснили тем, что пациенты были приспособлены к хроническому гипоксическому состоянию, вероятно, использование антагонистов рецепторов эндотелина в лечении этих пациентов уменьшало риск развития ОРДС, а также наличием положительного эффекта от использования антикоагулянтной или антитромбоцитарной в терапии пациентов с COVID-19 [41].

Аналогичные сообщения в апреле 2020г были получены и из Испании, где было проведено наблюдение за 10 пациентами с ЛАГ, у которых диагностировали COVID-19. Несмотря на высокий риск смертности от некардиоваскулярных процессов у пациентов с ЛАГ, половина пациентов имели только лёгкие симптомы, а у лиц с установленной пневмонией течение COVID-19 было благоприятным и не требовало проведения интенсивной терапии [40]. Авторы также указали возможные патофизиологические механизмы, объясняющие благоприятные исходы заболевания. Для пациентов с ЛАГ характерно снижение экспрессии АПФ2, которое может способствовать уменьшению вероятности проникновения и распространения вируса. Учитывая, что патогенез развития ЛАГ связывают с развитием хронического воспалительного процесса с участием лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов, дендритных и тучных клеток, то, вероятно, это тоже может препятствовать вирусной активности в легких. Уменьшению повреждения легких при коронавирусной инфекции может способствовать и прием определённых препаратов, используемых в лечении ЛАГ. Так, прием сосудорасширяющих препаратов, которые могут предотвращать легочную вазоконстрикцию и поддерживать вентиляционно-перфузионный баланс, антагонистов рецепторов эндотелина-1 (один из возможных медиаторов ОРДС у больных COVID-19), вероятно, способен уменьшить повреждение легочной паренхимы [40, 42]. Использование антикоагулянтов в лечении ХТЭЛГ может обеспечить некоторый защитный эффект от развития тромбообразования и гиперкоагуляции, вызванных COVID-19 [42].

Однако результаты более поздних и крупных исследований стали отрезвляющими. Согласно данным, полученным в эпидемиологическом исследовании 2020г, проведенном в США, в котором участвовали 58 комплексных центров по лечению ЛГ,

заболеваемость COVID-19 среди лиц с ЛАГ/ХТЭЛГ составила 2,9 случаев на 1 тыс., что было аналогично заболеваемости населения США в целом, 30% пациентов с ЛАГ/ХТЭЛГ с выявленной новой коронавирусной инфекцией были госпитализированы, 12% — умерли. Процент госпитализированных и умерших в этой группе оказался выше по сравнению с населением США в целом [43].

Одновременно было проведено международное исследование по изучению влияния COVID-19 на пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ с привлечением 47 центров здравоохранения из 28 стран [44]. В ходе исследования у COVID-положительных пациентов с ЛАГ/ХТЭЛГ проводился сбор данных о клиническом течении и исходах заболевания, проводимой терапии, госпитализациях, об оказании помощи в условиях ОРИТ. 19 из 47 участвовавших в исследовании центров сообщили о развитии COVID-19 у 70 пациентов с ЛАГ/ХТЭЛГ, в 28 центрах — случаев развития COVID-19 у этих пациентов зафиксировано не было. Согласно результатам исследования было установлено, что лишь немногие пациенты из этой группы нуждались в лечении в условиях ОРИТ, в инвазивной вентиляции легких, у них не было потребности в проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации, в отличие от пациентов, имеющих сопутствующие респираторные или сердечно-сосудистые заболевания. В то же время уровень летальности от COVID-19 у пациентов с ЛАГ или ХТЭЛГ составил 20% и 14%, соответственно, что было выше уровня показателя летальности среди населения в целом. По мнению авторов, небольшое количество случаев, о которых было сообщено в исследовании, может быть связано с самоизоляцией, а более благоприятное течение заболевания с возможным потенциальным защитным эффектом препаратов, использующихся для лечения ЛАГ, в частности за счет комбинированной терапии антагонистами рецепторов эндотелина, ингибиторами фосфодиэстеразы-5 и/или простаноидами. Данных о применении антикоагулянтов в этой группе пациентов представлено не было. Тем не менее не было сообщено ни об одном случае венозной тромбоэмболии, несмотря на наличие повышенной распространенности тромбоэмболии/тромбоза легочной артерии и наличие микротромбов в легочных капиллярах в популяции больных COVID-19. Таким образом, в исследовании было показано, что число пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ, страдающих COVID-19, было небольшим, тогда как уровень летальности, связанный с COVID-19, был выше по сравнению с населением в целом. Однако авторами было отмечено, что необходимо дальнейшее проведение исследования, чтобы выяснить: является ли строгое соблюдение социального дистанцирования основным объяснением низкой распространенности COVID-19 в популяции больных

с ЛАГ/ХТЭЛГ или другие патофизиологические факторы могут предотвратить заражение COVID-19 в этой группе пациентов [44].

Позднее были представлены данные из центра ЛГ в Нью-Йорке [4]. Из 350 пациентов с ЛАГ/ХТЭЛГ у 10 было подтверждено инфицирование COVID-19 и 1 пациент с ЛАГ с подозрением на COVID-19, имеющий отрицательный результат ПЦР при соответствующей COVID-19 клинической картине и высоких значениях воспалительных маркеров. В данной группе был зафиксирован высокий уровень смертности — 36,6%. Причинами смерти были хорошо известные патофизиологические последствия COVID-19: острая гипоксическая ДН вследствие пневмонита/ОРДС, или острая почечная недостаточность, или развитие правожелудочковой недостаточности.

Представляет интерес относительно крупное по количеству участников исследование Montani D, et al. [45], в котором была проведена оценка тяжести течения и исходов COVID-19 с прекапиллярной ЛГ. Под наблюдением находилось 211 пациентов, из них 40,3% пациентов проходили амбулаторное лечение, из госпитализированных 27,5% — находились в ОРИТ. Общая смертность в данной группе составила 24,6%, тогда как среди госпитализированных — 41,3%. Авторы отметили, что умершие были более старшего возраста, имели коморбидную патологию (сахарный диабет, хронические респираторный заболевания, сердечно-сосудистая патология, почечная дисфункция), более тяжелую ЛГ, согласно последней предшествующей COVID-19 оценке. Терапия ЛАГ у выживших и умерших пациентов не различалась.

Недавно были опубликованы данные эпидемиологического исследования, проведенного в Польше [46]. В исследовании проанализировали заболеваемость и исходы для 1134 пациентов с ЛАГ и 570 пациентов с ХТЭЛГ за 2020г. Заболеваемость COVID-19 среди указанной группы пациентов составила 3,8% (4,1% — ЛАГ, 3,2% — для ХТЭЛГ), однако смертность достигала 28%. Авторы указали, что умершие были значительно старше, имели более тяжелый функциональный класс ЛГ по классификации Всемирной организации здравоохранения и большее количество сердечно-сосудистой коморбидной патологии.

Сходные эпидемиологические данные были получены и в Греции [47]. Согласно опубликованному Греческому регистру ЛГ с конца февраля 2020 по август 2021гг для 499 пациентов (372 с ЛАГ, 127 — с ХТЭЛГ) заболеваемость COVID-19 составила 3,6%, частота госпитализаций — 44,4%, а уровень смертности — 22,2%, что значительно больше, чем в общей популяции.

Исходя из приведенных данных, можно заключить, что COVID-19 представляет серьезную угрозу

для пациентов с ЛАГ, существенно повышая риск смертельного исхода, делая необходимым строгое соблюдение профилактических мероприятий для этой группы пациентов.

Заключение

ЛГ и ДПЖ весьма характерны для COVID-19 тяжелого течения, обусловлены сложным комплексом патогенетических механизмов и являются предикторами негативного прогноза и возможного летального исхода. Имеющиеся данные позволяют предполагать развитие ЛГ и у пациентов с умеренной степенью поражения легочной ткани и могут сохраняться на какое-то время, являясь одним из возможных патогенетических механизмов постковидного синдрома. Следует указать на то, что исследования, результаты которых были упомянуты в этом обзоре, не учитывали возможные особенности различных штаммов коронавируса, и на сегодняшний день нет информации о том насколько конкретный штамм способен приводить к формированию ЛГ и ДПЖ.

Причиной повышения СДЛА и возникновения ДПЖ может являться не только COVID-19, но и ко-

морбидная патология у пациентов. Тем не менее исследования достаточно убедительно демонстрируют более тяжелое течение инфекции и более неблагоприятный прогноз у больных с СДЛА и ДПЖ, чем бы они не были обусловлены изначально, особенно у лиц с сопутствующей сердечно-сосудистой и респираторной патологией.

При применении неинвазивной диагностики представляется необходимым применять широкий спектр рекомендованных диагностических параметров ЛГ, не ограничиваясь только СДЛА. Показатель СДЛА хоть и не является точным параметром, отражающим наличие и степень тяжести ЛГ, может быть использован для прогнозирования течения COVID-19.

Эпидемиологические данные о смертности от COVID-19 среди пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ подтвердили клиническое значение этих групп больных как прогностически неблагоприятных.

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

Литература/References

- WHO. Novel Coronavirus. Situation Report — 205, 2020;205(6):1-19. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf>.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- World Health Organization Press Conference. The World Health Organization (WHO) Has Officially Named the Disease Caused by the Novel Coronavirus as COVID-19. Available online: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) (accessed on 11 March 2020).
- Sulica R, Cefali F, Motschwiller C, et al. COVID-19 in Pulmonary Artery Hypertension (PAH) Patients: Observations from a Large PAH Center in New York City. *Diagnostics*. 2021;11(1):128. doi:10.3390/diagnostics11010128.
- Humbert M, Kovacs G, Hoepfer M, et al. ESC/ERS Scientific Document Group, 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *European Heart Journal*. 2022;43(38):3618-731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237.
- Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53:1801913. doi:10.1183/13993003.01913-2018.
- Avdeev 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.
- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317.
- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PULMONARY HYPERTENSION. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(5):5-64. (In Russ.) Galiè N, Humbert M, Vachiery J, и др. Рекомендации ESC/ERS по диагностике и лечению легочной гипертензии 2015. Российский кардиологический журнал. 2016;(5):5-64. doi:10.15829/1560-4071-2016-5-5-64.
- Finkelhor RS, Lewis SA, Pillai D. Limitations and Strengths of Doppler/Echo Pulmonary Artery Systolic Pressure–Right Heart Catheterization Correlations: A Systematic Literature Review. *Echocardiography*. 2015;32:10-8. doi:10.1111/echo.12594.
- Del Rio JM, Grecu L, Nicoara A. Right Ventricular Function in Left Heart Disease. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2019;23(1):88-107. doi:10.1177/1089253218799345.
- Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, et al. Evaluation and management of right-sided heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137:e578-e622. doi:10.1161/CIR.0000000000000560.
- Tsipis A, Petropoulou E. Echocardiography in the Evaluation of the Right Heart, *US Cardiology Review* 2022;16:e08. doi:10.15420/usc.2021.03.
- Pagnesi M, Baldetti L, Beneduce A, et al. Pulmonary hypertension and right ventricular involvement in hospitalised patients with COVID-19. *Heart*. 2020;106(17):1324-31. doi:10.1136/heartjnl-2020-317355.
- Deng Q, Hu B, Zhang Y, et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan. *China Int J Cardiol*. 2020;15(311):116-21. doi:10.1016/j.ijcard.2020.03.087.
- Wolters AEP, Wolters AJP, van Kraaij TDA, et al. Echocardiographic estimation of pulmonary hypertension in COVID-19 patients. *Neth Heart J*. 2022;30:1-5. doi:10.1007/s12471-022-01702-x.
- Caravita S, Baratto C, Di Marco F, et al. Haemodynamic characteristics of COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome requiring mechanical ventilation. An invasive assessment using right heart catheterization. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(12):2228-37. doi:10.1002/ehf.2058.
- Li Y, Li H, Zhu S, et al. Prognostic Value of Right Ventricular Longitudinal Strain in Patients With COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(11):2287-99. doi:10.1016/j.jcmg.2020.04.014.
- Corica B, Marra AM, Basili S, et al. Prevalence of right ventricular dysfunction and impact on all-cause death in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):17774. doi:10.1038/s41598-021-96955-8.
- Rossi R, Coppi F, Monopoli DE, et al. Pulmonary arterial hypertension and right ventricular systolic dysfunction in COVID-19 survivors. *Cardiol J*. 2022;29(1):163-5. doi:10.5603/CJ.a2021.0159.
- Tudoran C, Tudoran M, Lazureanu VE, et al. Evidence of Pulmonary Hypertension after SARS-CoV-2 Infection in Subjects without Previous Significant Cardiovascular Pathology. *J. Clin. Med*. 2021;10:199. doi:10.3390/jcm10020199.
- Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel EB, et al. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40:905-19. doi:10.1007/s10096-020-04138-6.
- Gomolak JR, Didion SP. Angiotensin II-induced endothelial dysfunction is temporally linked with increases in interleukin-6 and vascular macrophage accumulation. *Front Physiol*. 2014;5:396. doi:10.3389/fphys.2014.00396.

24. Kadiyska T, Tourtourikov I, Dabchev K, et al. Role of endothelial dysfunction in the severity of COVID-19 infection (Review). *Mol Med Rep.* 2022;26:351. doi:10.3892/mmr.2022.12867.
25. Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked. *Sci China Life Sci.* 2020;63(3):364-74. doi:10.1007/s11427-020-1643-8.
26. Kumar R, Graham B. How does inflammation contribute to pulmonary hypertension? *Eur Respir J.* 2018;51:1702403. doi:10.1183/13993003.02403-2017.
27. Sims JT, Krishnan V, Chang CY. Characterization of the cytokine storm reflects hyperinflammatory endothelial dysfunction in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(1):107-11. doi:10.1016/j.jaci.2020.08.031.
28. Ruhl L, Pin I, Kühne JF, et al. Endothelial dysfunction contributes to severe COVID-19 in combination with dysregulated lymphocyte responses and cytokine networks. *Sig Transduct Target Ther.* 2021;66:418. doi:10.1038/s41392-021-00819-6.
29. Potus F, Mai V, Lebre M, et al. Novel insights on the pulmonary vascular consequences of COVID-19. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2020;319:L277-L288. doi:10.1152/ajplung.00195.2020.
30. Varga Z, Andreas JF, Peter S, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-8. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
31. Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18:844-7. doi:10.1111/jth.14768.
32. Mondal S, Quintil AL, Karamchandani K, et al. Thromboembolic disease in COVID-19 patients: A brief narrative review. *J Intensive Care.* 2020;8:70. doi:10.1186/s40560-020-00483-y.
33. Tan BK, Mainbourg S, Friggeri A, et al. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis. *Thorax.* 2021;76:970-9. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-215383.
34. Purroy F, Arqué G. Influence of thromboembolic events in the prognosis of COVID-19 hospitalized patients. Results from a cross sectional study. *PloS one.* 2021;16(6):e0252351. doi:10.1371/journal.pone.0252351.
35. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, et al. Covid-19 does not lead to a "typical" acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201:1299-300. doi:10.1164/rccm.202003-0817LE.
36. Lang M, Som A, Mendoza DP, et al. Hypoxaemia related to COVID-19: vascular and perfusion abnormalities on dual-energy CT. *Lancet. Infect Dis.* 2020;20:1365-6. doi:10.1016/S1473-3099(20)30367-4.
37. Ryan D, Frohlich S, McLoughlin P. Pulmonary vascular dysfunction in ARDS. *Ann Intensive Care.* 2014;4:28. doi:10.1186/s13613-014-0028-6.
38. Bonnemain J, Ltaief Z, Liaudet L. The Right Ventricle in COVID-19. *J Clin Med.* 2021;8;10(12):2535. doi:10.3390/jcm10122535.
39. Horn EM, Chakinala M, Oudiz R, et al. Could pulmonary arterial hypertension patients be at a lower risk from severe COVID-19? *Pulm Circ.* 2020;10(2):2045894020922799. doi:10.1177/2045894020922799.
40. Nuche J, Pérez-Olivares C, Segura de la Cal T, et al. Clinical course of COVID-19 in pulmonary arterial hypertension patients. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2020;73(9):775-8. doi:10.1016/j.rec.2020.05.015.
41. Scuri P, Iacovoni A, Abete R, et al. An unexpected recovery of patients with pulmonary arterial hypertension and SARS-CoV-2 pneumonia: a case series. *Pulm Circ.* 2020;10(3):2045894020956581. doi:10.1177/2045894020956581.
42. Nuche J, Segura de la Cal T, Jiménez López Guarch C, et al. Effect of Coronavirus Disease 2019 in Pulmonary Circulation. The Particular Scenario of Precapillary Pulmonary Hypertension. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(8):548. doi:10.3390/diagnostics10080548.
43. Lee JD, Burger CD, Delossantos GB, et al. A Survey-based Estimate of COVID-19 Incidence and Outcomes among Patients with Pulmonary Arterial Hypertension or Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension and Impact on the Process of Care. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17(12):1576-82. doi:10.1513/AnnalsATS.202005-521OC.
44. Belge C, Quarck R, Godinas L, et al. COVID-19 in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a reference centre survey. *ERJ Open Res.* 2020;6(4):00520-2020. doi:10.1183/23120541.00520-2020.
45. Montani D, Certain M-C, Weatherald J, et al. COVID-19 in Patients with Pulmonary Hypertension: A National Prospective Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;206(5):573-83. doi:10.1164/rccm.202112-2761OC.
46. Mamzer A, Waligora M, Kopec G, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Pulmonary Hypertension Patients: Insights from the BNP-PL National Database. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022;19:8423. doi:10.3390/ijerph19148423.
47. Farmakis IT, Karyofyllis P, Frantzeskaki F, et al. Incidence and outcomes of COVID-19 in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Data from the Hellenic pulmonary hypertension registry (HOPE). *Hellenic J Cardiol.* 2022;64:93-6. doi:10.1016/j.hjc.2021.10.002.

Дифференциальная диагностика ишемического и неишемического генеза поражения миокарда у пациента с инфекцией COVID-19. Клинический случай

Кононов С. К.^{1,2}, Краев А. Р.^{1,2}, Ральникова У. А.², Соловьев О. В.^{1,2}, Клепиковская О. Н.¹

В статье представлен клинический случай поражения миокарда, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Клиническое течение заболевания демонстрирует сложность проведения дифференциальной диагностики. Подчеркивается важность использования современных методов визуализации (магнитно-резонансной томографии сердца) в дополнение к стандартным методам обследования.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, миокардит, COVID-19, магнитно-резонансная томография сердца.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Выражаем благодарность врачу кардиологу КОГКБУЗ "Центра кардиологии и неврологии" Смышляевой Елене Геннадьевне за помощь в обследовании и ведении пациента. Выражаем благодарность специалистам ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" за проведенную консультацию и помощь в определении тактики ведения пациента.

¹КОГКБУЗ Центр кардиологии и неврологии, Киров; ²ГОУ ВПО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия.

Кононов С. К.* — к.м.н., зав. отделением неотложной кардиологии; доцент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0001-7007-584X, Краев А. Р. — врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии; аспирант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-1993-8790, Ральникова У. А. — ас-

систент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-0150-1125, Соловьев О. В. — д.м.н., профессор, зам. главного врача; зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-2590-9283, Клепиковская О. Н. — врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0003-0248-1082.

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

ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 10.02.2023

Рецензия получена 05.03.2023

Принята к публикации 07.04.2023



Для цитирования: Кононов С. К., Краев А. Р., Ральникова У. А., Соловьев О. В., Клепиковская О. Н. Дифференциальная диагностика ишемического и неишемического генеза поражения миокарда у пациента с инфекцией COVID-19. Клинический случай. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(7):5364. doi:10.15829/1560-4071-2023-5364. EDN WUNFRT

Differential diagnosis of ischemic and non-ischemic myocardial lesion in a patient with COVID-19: a case report

Kononov S. K.^{1,2}, Kraev A. R.^{1,2}, Ralnikova U. A.², Solovyov O. V.^{1,2}, Klepikovskaya O. N.¹

The article presents a case of myocardial lesion associated with a coronavirus disease 2019 (COVID-19). The clinical course of the disease demonstrates the complexity of differential diagnosis. The importance of using modern imaging techniques (cardiac magnetic resonance imaging) in addition to standard examination methods is emphasized.

Keywords: acute myocardial infarction, myocarditis, COVID-19, cardiac magnetic resonance imaging.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgments. We are grateful to the cardiologist of the Center for Cardiology and Neurology Smyshlyaeva Elena Gennadievna for help in examining and managing the patient, as well as the specialists of the Almazov National Medical Research Center for the consultation and assistance in choosing management strategy.

¹Center for Cardiology and Neurology, Kirov; ²Kirov State Medical University, Kirov, Russia.

Kononov S. K.* ORCID: 0000-0001-7007-584X, Kraev A. R. ORCID: 0000-0002-1993-8790, Ralnikova U. A. ORCID: 0000-0003-0150-1125, Solovyov O. V. ORCID: 0000-0002-2590-9283, Klepikovskaya O. N. ORCID: 0000-0003-0248-1082.

*Corresponding author: skkononov@yandex.ru

Received: 10.02.2023 **Revision Received:** 05.03.2023 **Accepted:** 07.04.2023

For citation: Kononov S. K., Kraev A. R., Ralnikova U. A., Solovyov O. V., Klepikovskaya O. N. Differential diagnosis of ischemic and non-ischemic myocardial lesion in a patient with COVID-19: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(7):5364. doi:10.15829/1560-4071-2023-5364. EDN WUNFRT

Введение

Определение этиологии поражения миокарда у пациентов, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии, является сложной диагностической задачей. Магнитно-резонансная томография сердца (МРТ) с применением контрастных

веществ является точным валидированным методом диагностики при различных поражениях миокарда, прежде всего, при инфаркте миокарда (ИМ) [1]. Необходимость проводить сложный диагностический поиск может быть особенно актуальным при поражениях, связанных с новой коронавирусной ин-

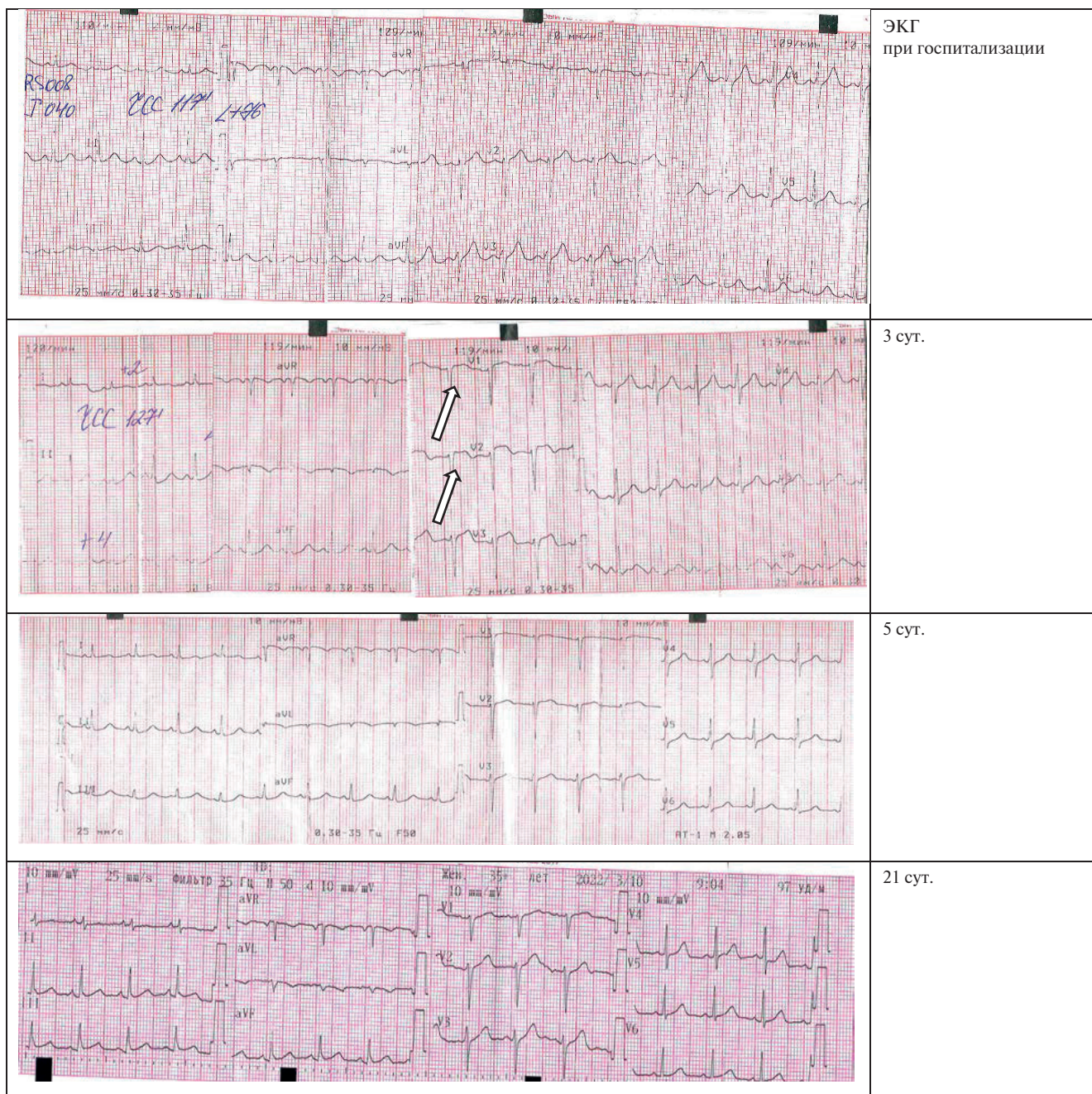


Рис. 1. Демонстрируется появление на ЭКГ инфаркт-подобных изменений на 3 сут. госпитализации (стрелками указана значимая элевация сегмента ST в отведениях V₁-V₃).

Примечание: ЭКГ при госпитализации — без значимых реполяризационных изменений. На 5 и 21 сут. демонстрируется нормализация ЭКГ.

Сокращение: ЭКГ — электрокардиография.

фекцией (COVID-19). Данное заболевание ассоциировано с риском поражения миокарда как ишемического, так и неишемического генеза [2].

Клинический случай

Клиническая характеристика пациента. Пациентка, 41 год, с 28 лет страдает сахарным диабетом 1 типа (стаж диабета 13 лет, получает терапию инсулином), в течение 3-5 лет регистрируется артериальная гипертензия.

Отметила острое ухудшение состояния в виде катаральных симптомов с болью в горле, фебрильной лихорадки, диареи. ПЦР тест на SARS-CoV-2 "положительный". По данным компьютерной томографии легких патологических изменений не выявлено. В связи с сопутствующей патологией госпитализирована в инфекционное отделение для терапии COVID-19.

На 3 сут. наблюдался атипичный болевой синдром в сочетании с лабораторными и электрокардио-

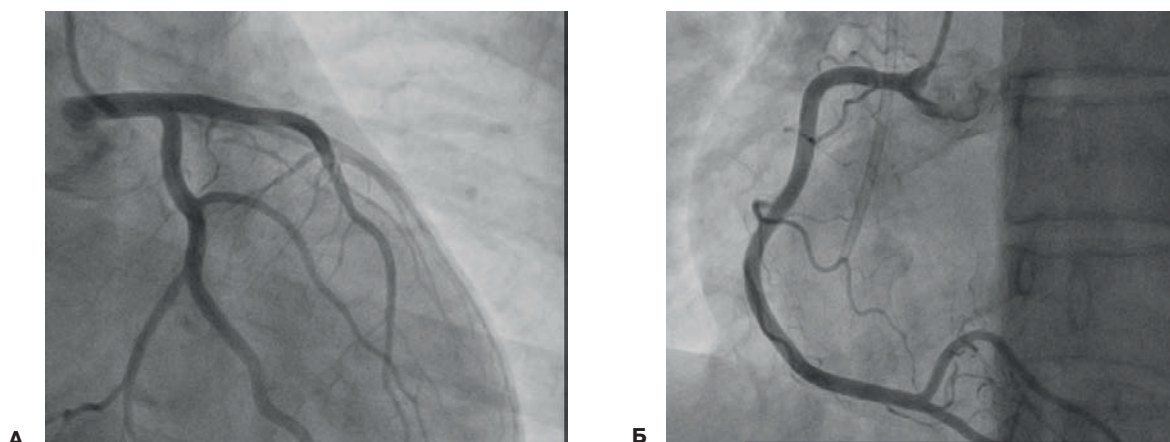


Рис. 2. Селективная коронароангиография.

Примечание: А — левая коронарная артерия, Б — правая коронарная артерия. По результатам коронарографии определяется правый тип коронарного кровотока. Не выявлено нарушения кровотока, стенозов коронарных артерий.

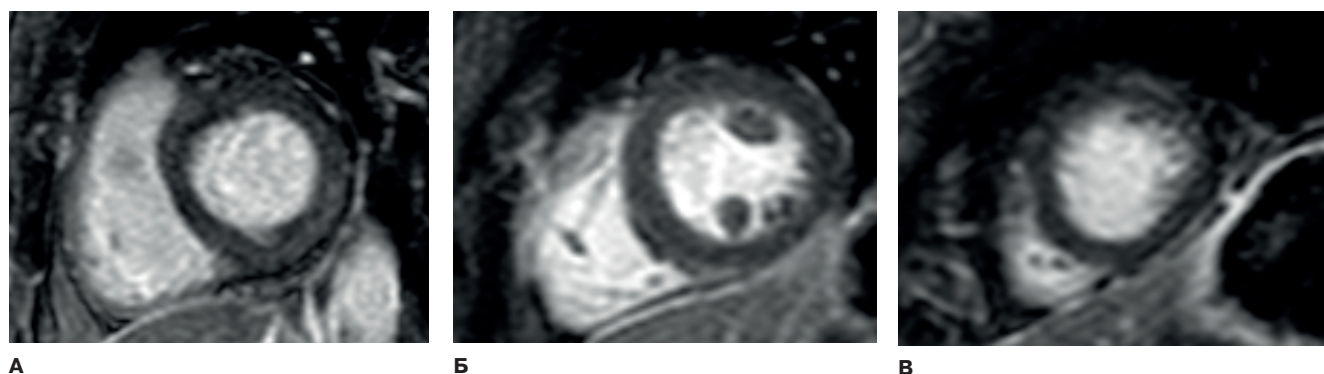


Рис. 3. МРТ сердца с контрастированием гадолинием.

Примечание: изображения по короткой оси ЛЖ в отсроченную фазу контрастирования, базальный (А), средний (Б), апикальный (В) отделы. Изображения демонстрируют отсутствие очагового контрастирования в стенках миокарда ЛЖ.

графическими (ЭКГ)-изменениями. С подозрением на острый ИМ доставлена в региональный сосудистый центр, где выполнена селективная коронароангиография. Далее продолжена терапия острого коронарного синдрома и COVID-19 в условиях инфекционного отделения.

На 9 сут. получен "отрицательный" результат ПЦР теста на SARS-CoV-2, для дальнейшего обследования, лечения пациентка переведена в отделение неотложной кардиологии.

При поступлении в кардиологическое отделение жалобы на одышку при физической нагрузке, сердцебиение. Общее состояние относительно удовлетворительное. Дыхание в легких везикулярное, частота дыхания 14 в мин, сатурация крови при пульсоксиметрии 99%. Тоны сердца приглушены, ритмичные, частота сердечных сокращений 101 уд./мин, артериальное давление 120/70 мм рт.ст. Печень не увеличена. Периферических отеков нет.

Продолжено обследование. Получала двойную антиагрегантную терапию, бета-адреноблокаторы,

ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины. С учетом нетипичности клинической картины ИМ для уточнения диагноза было принято решение о проведении МРТ сердца с контрастированием. По результатам МРТ нарушение сократимости не выявлено. Различия в данных эхокардиографии (ЭхоКГ) и МРТ могут быть объяснены разными сроками проведения исследований — МРТ проведено через 17 дней после ЭхоКГ. Восстановление сократимости может подтверждать неишемический генез поражения. Принято решение об исключении диагноза ИМ, двойная антиагрегантная терапия отменена.

Пациентка была консультирована через систему телемедицины в ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова". Получено заключение, подтверждающее наш взгляд на клиническую ситуацию: "представления о развитии ИМ не складываются (отсутствует значимое повышение тропонина, нетипичные изменения ЭКГ, отсутствие в коронарных артериях по данным коронароангиографии, преимущественно диффузное снижение сократимости по данным ЭхоКГ, от-

Таблица 1

Данные, полученные при проведении ЭхоКГ

КДРЛЖ	МЖП	ЗСЛЖ	ЛП	ПЖ	ПП	ИММЛЖ	ОТС	ФВ	СрдЛА
43 мм	13 мм	12 мм	37 мм	34 мм	30 мм	122,61 г/м ²	0,55	49%	15

Сокращения: ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КДРЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ОТС — относительная толщина стенок, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СрдЛА — среднее давление в легочной артерии, ФВ — фракция выброса.

Таблица 2

Показатели ЛЖ при МРТ сердца

Показатель	Значение	Норма
ММЛЖ, г	71	71-143
ИММЛЖ	44	48-77
КДОЛЖ, мл/м ²	94	90-171
ИОЛЖд	59	59-93
КСОЛЖ, мл/м ²	38	25-62
ИОЛЖс	24	16-34
ФВ, %	60	58-76

Сокращения: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛЖд — индекс объема левого желудочка в диастолу, ИОЛЖс — индекс объема левого желудочка в систолу, КДОЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, КСОЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ФВ — фракция выброса.

существование очаговых изменений по данным МРТ). По-видимому, имело место поражение миокарда при COVID-19 неишемического генеза с полным регрессом изменений к моменту проведения МРТ. Истинный механизм поражения требует обсуждения".

Пациентка была выписана из стационара с улучшением, в удовлетворительном состоянии. В динамике через полгода по данным ЭхоКГ — отсутствуют нарушения локальной сократимости миокарда левого желудочка (ЛЖ), систолическая функция в норме.

Лабораторные данные

1 сут. в стационаре: определялись воспалительные, метаболические изменения в лабораторных показателях: лейкоциты крови — $21,96 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин — 138 г/л, С-реактивный белок — 23,1 мг/л, глюкоза 13,81 ммоль/л, холестерин (общий) — 6,56 ммоль/л, креатинин 108 мкмоль/л, Д-димер — 1,95 мкг FEU/мл, тропонин — 0,003 нг/мл (N: 0-0,014 нг/мл).

3 сут.: повышение тропонина до 0,103 нг/мл (N: 0-0,014 нг/мл).

5 сут.: тропонин — 0,07 нг/мл (N: 0-0,014 нг/мл), С-реактивный белок — 10,5 мг/л, лейкоциты крови — $15,9 \times 10^9/\text{л}$.

Инструментальные данные

На 3 сут. у пациентки выявлены динамические изменения ЭКГ: признаки трансмурального повреждения — элевация сегмента ST в передне-перегородочной области миокарда ЛЖ (рис. 1).

При проведении коронароангиографии значимых изменений в коронарных артериях не выявлено (рис. 2).

По данным ЭхоКГ выявлена систолическая дисфункция с диффузным снижением сократимости — гипокинезия во всех сегментах ЛЖ. Индекс нарушения локальной сократимости 2,0 (табл. 1). По данным ультразвукового доплеровского исследования брахиоцефальных артерий — нарушений кровотока не выявлено, комплекс интима-медиа 0,7 мм.

МРТ сердца. На серии МР-томограмм (BTfE, STIR, IR-TfE, PSIR), выполненных до и после внутривенного контрастирования с использованием ретроспективного кардиогейтинга и кино-режима, визуализированы морфология и сократительная функция желудочков сердца. По результатам исследования не выявлено участков локального нарушения сократимости, глобальная функция миокарда ЛЖ не нарушена. Признаков отека миокарда, очагового отсроченного накопления гадолиний-содержащего контрастного вещества в миокарде ЛЖ не выявлено. (табл. 2, рис. 3).

Обсуждение

Поражение миокарда при COVID-19 необходимо дифференцировать прежде всего между ИМ, инфарктом без обструкции коронарных артерий, миокардитом, кардиомиопатией, в т.ч. стресс-кардиомиопатией такоубо. Частота развития миокардита варьирует по данным различных исследований. Недавнее исследование с анализом 277 посмертных образцов миокарда у пациентов с прижизненным диагнозом миокардита показало, что истинная частота миокардитов при COVID-19 составляет <2% [3]. Выявляемые признаки воспаления в миокарде при COVID-19, в т.ч. с исполь-

зованием МРТ, требуют динамической оценки и во многих случаях имеют преходящий характер. Информативность проведения МРТ повышается на ранних сроках развития изменений в миокарде (желательно до 7 сут.). В случае нашей пациентки МРТ проведено на 28 сут. с момента появления признаков повреждения миокарда, что могло повлиять на результаты обследования.

В данном случае нельзя полностью исключить синдром такоцубо. Для данной формы кардиомиопатии характерны отсутствие позднего накопления гадолиния при МРТ, могут выявляться признаки отека, нарушение сокращения (баллонирование), локализующиеся в верхушечной и средней зоне ЛЖ с дискинезией в передней стенке. Возможно, относительно позднее проведение МРТ также не позволило выявить характерных признаков кардиомиопатии.

ИМ — заболевание, влияющее на прогноз, социально-значимый диагноз. МРТ является высокочувствительным методом подтверждения или исключения ИМ. По данным исследований чувствительность может достигать 99%. ИМ был исключен с высокой вероятностью. МРТ способна обнаружить зону микроинфаркта в 1 г ткани [4]. Это значительно превышает возможности ЭхоКГ, где для обнаружения необходима потеря ~15-20% миокарда, и сцинтиграфии, способной обнаружить потерю >10 г ткани [5].

В случае нашей пациентки, несмотря на сомнительность данных за ИМ, существует высокий сердечно-сосудистый риск (сахарный диабет, гипертоническая болезнь). Пациентке показан прием препаратов для коррекции риска, в т.ч. статинов.

Исключение ИМ позволило отменить двойную антиагрегантную терапию и уменьшить связанный с ней геморрагический риск.

Заключение

Данный случай демонстрирует, что МРТ совместно с другими методами обследования может использоваться для установления и подтверждения правильного диагноза, выбора тактики лечения. Случай указывает на необходимость использования метода на ранних сроках появления симптомов. В данном случае, проведение исследования на поздних сроках заболевания позволило в большей степени исключить ишемический генез, что имеет важное клиническое и социальное значение для пациента. Несмотря на высокую стоимость метода, с учетом значимости сердечно-сосудистой патологии МРТ следует применять активнее.

Работа была выполнена в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. У пациента получено письменное информированное согласие.

Благодарности. Выражаем благодарность врачу кардиологу КОГКБУЗ "Центра кардиологии и неврологии" Смышляевой Елене Геннадьевне за помощь в обследовании и ведении пациента. Выражаем благодарность специалистам ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" за проведенную консультацию и помощь в определении тактики ведения пациента.

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

Литература/References

1. Kim HW, Farzaneh-Far A, Kim RJ. Cardiovascular magnetic resonance in patients with myocardial infarction: current and emerging applications. *J Am Coll Cardiol.* 2009;55(1):1-16. doi:10.1016/j.jacc.2009.06.059.
2. Marraki ZE, Bouzahir A, Nguadi J, et al. Post-COVID myocarditis simulating acute coronary syndrome: Case report. *Radiol Case Rep.* 2022;18(2):665-70. doi:10.1016/j.radcr.2022.11.023.
3. Halushka MK, Vander Heide RS. Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: cardiovascular findings across 277 postmortem examinations. *Cardiovasc Pathol.* 2021;50:107300. doi:10.1016/j.carpath.2020.107300.
4. Kim RJ, Albert TS, Wible JH, et al. Performance of delayed enhancement magnetic resonance imaging with gadoversetamide contrast for the detection and assessment of myocardial infarction: an international, multicenter, double-blinded, randomized trial. *Circulation.* 2008;117:629-37. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.723262.
5. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, et al. Myocardial infarction redefined — a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:959-69. doi:10.1016/s0735-1097(00)00804-4.



Ишемический инсульт у пациентки с флотирующим тромбозом аневризмы левого желудочка и полной поперечной атриовентрикулярной блокадой на фоне перенесенной новой коронавирусной инфекции. Клинический случай

Павленко Т. А.¹, Павлов А. В.², Лебедева А. Ю.^{1,3}

Тромбоз левого желудочка (ЛЖ) является нередким осложнением сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса ЛЖ и может являться источником системной эмболии. В материале представлен случай 76-летней женщины с анамнезом инфаркта миокарда, аневризмы ЛЖ, операцией коронарного шунтирования, которая поступила в стационар с ишемическим инсультом в вертебрально-базилярной системе. За месяц до настоящей госпитализации пациентка была госпитализирована с преходящей полной поперечной атриовентрикулярной блокадой, ей было выполнено стентирование коронарной артерии по поводу стабильной стенокардии напряжения стентом с лекарственным покрытием, а в последующем была выявлена новая коронавирусная инфекция (COVID-19), потребовавшая дальнейшего стационарного лечения. Несмотря на принимаемую после выписки из стационара двойную антитромботическую терапию (антиагрегант + антикоагулянт), у пациентки был диагностирован флотирующий тромб в апикальной аневризме ЛЖ. Рецидивирующие нарушения проводимости (преходящая поперечная атриовентрикулярная блокада) потребовали проведения временной электрокардиостимуляции до разрешения флотации элементов тромба, после чего пациентке был имплантирован двухкамерный электрокардиостимулятор. Главной особенностью данного случая является формирование флотирующего тромба в аневризме ЛЖ через 11 лет после перенесенного инфаркта миокарда на фоне COVID-19 и антикоагулянтной терапии прямыми оральными антикоагулянтами. На настоящий момент до сих пор нет однозначного мнения по поводу выбора антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19 и осложненным сердечно-сосудистым анамнезом. В таких случаях режим антикоагулянтной терапии должен определяться мультидисциплинарной командой, принимая во внимание риски тромбоза и кровотечений.

Ключевые слова: клинический случай, тромбоз левого желудочка, новая коронавирусная инфекция, ишемический инсульт, электрокардиостимулятор.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГБУЗ Московский многопрофильный клинический центр "Коммунарка" Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва; ²ГБУЗ Городская кли-

ническая больница им. В. М. Буянова Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва; ³ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Павленко Т. А.* — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-7586-248X, Павлов А. В. — врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0003-1458-453X, Лебедева А. Ю. — руководитель регионального сосудистого центра, врач-кардиолог; и.о. зав. кафедрой, кафедра интервенционной кардиологии и кардиореабилитации ФДПО, профессор, кафедра госпитальной терапии им. акад. П. Е. Лукомского, ORCID: 0000-0002-4060-0786.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): pavlenko1307@mail.ru

AB — атриовентрикулярная, АСК — ацетилсалициловая кислота, ГМ — головной мозг, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НМГ — низкомолекулярный гепарин, ОА — огибающая артерия, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ФВ — фракция выброса, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 16.01.2023

Рецензия получена 03.02.2023

Принята к публикации 06.03.2023



Для цитирования: Павленко Т. А., Павлов А. В., Лебедева А. Ю. Ишемический инсульт у пациентки с флотирующим тромбозом аневризмы левого желудочка и полной поперечной атриовентрикулярной блокадой на фоне перенесенной новой коронавирусной инфекции. Клинический случай. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(7):5336. doi:10.15829/1560-4071-2023-5336. EDN CUZRN

Ischemic stroke in a patient with floating thrombosis of the left ventricular aneurysm and complete atrioventricular block infected with a COVID-19: a case report

Pavlenko T. A.¹, Pavlov A. V.², Lebedeva A. Yu.^{1,3}

Left ventricular (LV) thrombosis is a common complication of heart failure with reduced LV ejection fraction and can be a source of systemic embolism. The material presents the case of a 76-year-old woman with a history of myocardial infarction, LV aneurysm, coronary bypass surgery, who was admitted to the hospital with ischemic cerebrobasilar stroke. One month prior to present hospitalization, the patient was admitted to the hospital with transient complete atrioventricular block, underwent coronary artery stenting for stable angina pectoris with a drug-eluting stent, and was subsequently diagnosed with coronavirus disease 2019 (COVID-19), which required further inpatient treatment. Despite dual antithrombotic therapy (antiplatelet+anticoagulant) taken after discharge from the hospital, the patient was diagnosed with a floating thrombus in the apical LV aneurysm. Recurrent conduction disorders (transient atrioventricular block) required temporary pacing until the thrombus elements floated, after which a dual-chamber pacemaker was implanted. The main feature of this case is the formation of a floating thrombus in the LV aneurysm

11 years after myocardial infarction against the background of COVID-19 and anticoagulant therapy with direct oral anticoagulants. At the moment, there is still no unique opinion on the choice of anticoagulant therapy in patients with COVID-19 and a complicated cardiovascular history. In such cases, the anticoagulant regimen should be determined by a multidisciplinary team, taking into account the risks of thrombosis and bleeding.

Keywords: case report, left ventricular thrombosis, COVID-19, ischemic stroke, pacemaker.

Relationships and Activities: none.

¹Multidisciplinary Clinical Center Kommunarka, Moscow; ²V. M. Buyanov City Clinical Hospital, Moscow; ³N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Pavlenko T.A.* ORCID: 0000-0001-7586-248X, Pavlov A.V. ORCID: 0000-0003-1458-453X, Lebedeva A. Yu. ORCID: 0000-0002-4060-0786.

*Corresponding author: pavlenko1307@mail.ru

For citation: Pavlenko T.A., Pavlov A.V., Lebedeva A. Yu. Ischemic stroke in a patient with floating thrombosis of the left ventricular aneurysm and complete atrioventricular block infected with a COVID-19: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(7):5336. doi:10.15829/1560-4071-2023-5336. EDN CUZRN

Received: 16.01.2023 Revision Received: 03.02.2023 Accepted: 06.03.2023

Ключевые моменты

- Тромбоз верхушки левого желудочка у пациентов с ишемической кардиомиопатией может развиваться в отдаленном периоде перенесенного инфаркта миокарда и являться источником системной эмболии.
- Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) связана с высоким риском тромбоэмболических осложнений за счет активации коагуляционного каскада, и данные по использованию прямых оральных антикоагулянтов с целью профилактики тромбозов при COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями до сих пор недостаточно убедительны.
- Режим антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19 и осложненным сердечно-сосудистым анамнезом должен определяться мультидисциплинарной командой, принимая во внимание риски тромбоза и кровотечений.

Key messages

- Left ventricular apical thrombosis in patients with ischemic cardiomyopathy may develop in the long-term period after myocardial infarction and be a source of systemic embolism.
- Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is associated with a high risk of thromboembolic complications due to coagulation cascade activation, and data on the use of direct oral anticoagulants to prevent thrombosis in COVID-19 in patients with cardiovascular disease is still not convincing enough.
- The anticoagulant regimen in patients with COVID-19 with a complicated cardiovascular history should be determined by a multidisciplinary team, taking into account the risks of thrombosis and bleeding.

Введение

Тромбоз верхушки левого желудочка (ЛЖ) является осложнением сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ у пациентов с ишемической и неишемической кардиомиопатией и ассоциирован с высоким риском эмболических событий и летальными исходами [1]. Главной особенностью данного случая является формирование флотирующего тромба через 11 лет после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) на фоне новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и антикоагулянтной терапии прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК).

Клинический случай

Информация о пациенте

Пациентка 76 лет поступила в стационар 5 декабря 2021г с жалобами на головокружение и неловкость в правых конечностях. Из анамнеза было известно, что в 2010г пациентка перенесла ИМ с формированием аневризмы ЛЖ, а в 2011г ей была выполнена операция аортокоронарного шунтирования (шунт к огибающей артерии (ОА)) и хирургическое ремоделирование ЛЖ. Также пациентка нахо-

дилась на заместительной терапии левотироксином по поводу гипотиреоза. В октябре 2021г она была госпитализирована в городской стационар с жалобами на головокружение и слабость, на электрокардиограмме (ЭКГ) была зарегистрирована полная поперечная атриовентрикулярная (АВ) блокада, установлен временный электрокардиостимулятор (ЭКС). На тот момент значимых изменений в лабораторных показателях выявлено не было, тиреотропный гормон находился в пределах референсных значений, на эхокардиографии (ЭхоКГ) ФВ ЛЖ была умеренно снижена (до 45%), имела место акинезия верхушки ЛЖ. По данным коронароангиографии была выявлена окклюзия передней нисходящей артерии, окклюзия аортокоронарного шунта к ОА и значимый стеноз ОА. Пациентке был имплантирован 1 стент с лекарственным покрытием в место стеноза ОА, назначена двойная антитромбоцитарная терапия (ацетилсалициловая кислота (АСК) 100 мг и клопидогрел 75 мг). Неделью спустя у пациентки была диагностирована COVID-19, по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки поражение до 5% легочной ткани с двух сторон. Дуплексное сканирование вен шеи выявило катетер-ассоциированный тромбоз яремной вены без признаков флотации. Пациентке была назначена терапия фавипиравиром, и двойная антитромбоци-

тарная терапия была изменена на терапию низкомолекулярным гепарином (НМГ) и АСК 100 мг. В течение госпитализации полная поперечная АВ блокада разрешилась до АВ блокады II степени 2:1, гемодинамика оставалась стабильной и временный ЭКС был удален. Пациентка была выписана из стационара 18 ноября 2021г на амбулаторное долечивание на антитромботической терапии в объеме апиксабан 10 мг 2 раза/сут. по схеме лечения венозных тромбозных осложнений и АСК 100 мг/сут.

Результаты физикального осмотра

При поступлении в стационар 05.12.2021 обращала на себя внимание брадикардия 42 уд./мин, гемодинамика на этом фоне оставалась стабильной, по данным неврологического осмотра 7 баллов по шкале NIHSS, правосторонний гемипарез, атаксия и дизартрия. Вышеуказанные жалобы развились у пациентки за 3,5–4 ч до поступления в стационар. Пациентка подтвердила прием апиксабана 5 мг 2 раза/сут. и АСК 100 мг/сут.

Предварительный диагноз

Таким образом, был выставлен предварительный клинический диагноз "инсульт, не уточненный как кровоизлияние или инфаркт в вертебрально-базиллярной системе от 05.12.2021г"

Временная шкала

День 0	Поступление в стационар с жалобами на головокружение и неловкость в правых конечностях.
День 1	На ЭКГ зарегистрирована переходящая полная поперечная АВ блокада, начата временная трансвенозная ЭКС.
День 2	По данным ЭхоКГ выявлен апикальный тромб ЛЖ с двумя флотирующими элементами, начата анти тромботическая терапия в объеме клопидогрел и НМГ в лечебной дозировке.
День 9	Регресс флотации тромба ЛЖ.
День 15	Имплантация двухкамерного ЭКС.
День 27	Выписка из стационара.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярная, ЛЖ — левый желудочек, НМГ — низкомолекулярный гепарин, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭхоКГ — эхокардиография.

Диагностическая оценка

Пациентке была выполнена МСКТ головного мозга (ГМ) с внутривенным контрастированием, по данным которой острых очаговых изменений ГМ и дефектов контрастирования магистральных сосудов ГМ выявлено не было, выставлен диагноз инфаркт ГМ в вертебро-базиллярной системе. При проведении МСКТ органов грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений не обнаружено. По данным ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий значимых стенозов выявлено не было. На ЭКГ сохранялись явления АВ блокады II степени 2:1 и рубцовых изменений передней стенки ЛЖ (рис. 1).

По данным лабораторных исследований не было выявлено признаков бактериальной инфекции, имело место повышение С-реактивного белка (90 мг/л), фибриногена (7,6 г/л) и Д-димера (1979 нг/мл). На следующий день на ЭКГ была зарегистрирована переходящая полная поперечная АВ блокада, начата временная трансвенозная ЭКС. Была выполнена ЭхоКГ, по данным которой ФВ ЛЖ составила 46%, сохранялась акинезия апикальных сегментов ЛЖ, а также выявлен апикальный тромб ЛЖ с двумя флотирующими элементами (рис. 2, 3).

Клинический диагноз

Был выставлен клинический диагноз: "инфаркт головного мозга от 05.12.21 в вертебрально-базиллярной системе, неуточненный вариант по критериям TOAST. Атеросклероз брахиоцефальных артерий", конкурирующим же явился постинфарктный кардиосклероз, осложнившийся тромбозом апикальной аневризмы ЛЖ с элементами флотации, что и было наиболее вероятной причиной ишемического инфаркта ГМ.

Медицинские вмешательства

Системная тромболитическая терапия пациентке была не показана ввиду приема ПОАК <24 ч от момента развития неврологической симптоматики, тромбоэкстракция не показана ввиду отсутствия дефектов контрастирования. Таким образом, была выбрана консервативная тактика лечения пациентки: начата анти тромботическая терапия в объеме клопидогрел и НМГ (эноксапарин) в лечебной дозе 1 мг/кг 2 раза/сут. подкожно. В дальнейшем к терапии была добавлена инфузия норадреналина ввиду гипотензии и седация дексметомедином ввиду развития делирия.

Динамика и исходы

Через 5 дней от начала терапии ЭхоКГ продемонстрировала практически полный регресс флотирующих элементов тромба ЛЖ, а на 7 день признаков флотации выявлено не было (рис. 4). Контрольная МСКТ ГМ не выявила геморрагических осложнений, магнитно-резонансная томография ГМ подтвердила инфаркт ГМ в левой гемисфере мозжечка. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по электрокардиостимуляции и ресинхронизирующей терапии от 2021г [2] у пациентки были показания к имплантации постоянного ЭКС, однако вмешательство было отложено до стабилизации состояния. На 16 день госпитализации на фоне прекращения седации и катехоламиновой поддержки пациентке была выполнена имплантация двухкамерного ЭКС (Medtronic E60A1), вмешательство прошло без осложнений. Послеоперационный период протекал гладко, и пациентка была выписана на 14 сут. после имплантации ЭКС с резидуальным неврологическим дефицитом и рекомендациями приема варфарина в течение 6 мес. (с достижением международного нормализованного отношения 2–3) и клопидогрела 75 мг неопределенно долго.

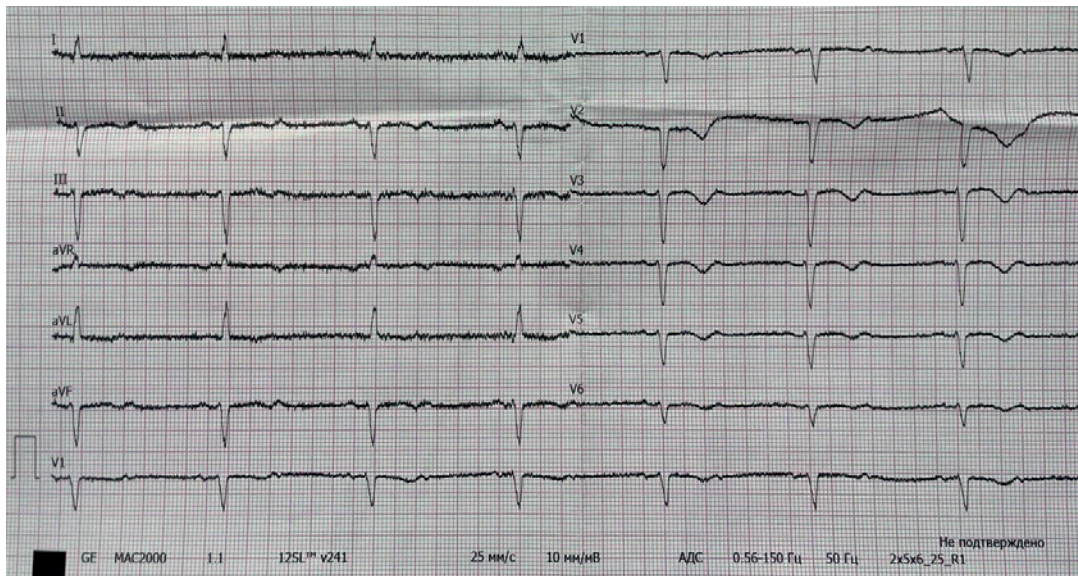


Рис. 1. АВ блокада II ст., 2:1.

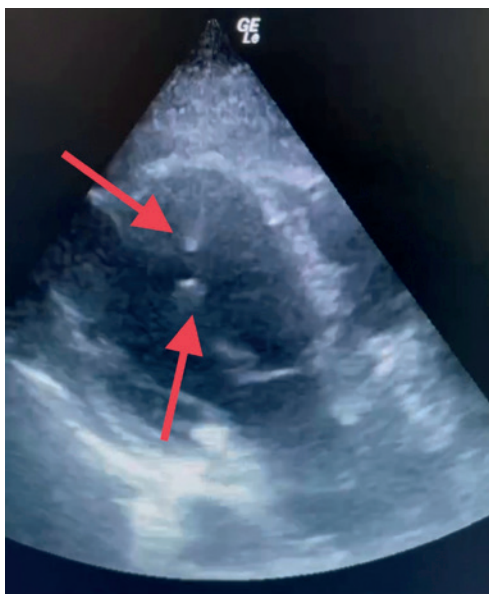


Рис. 2. Тромб ЛЖ с флотирующими элементами.

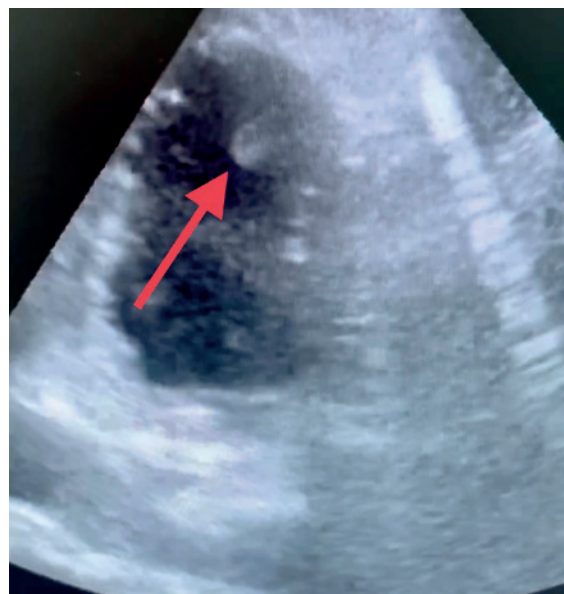


Рис. 3. Тромб ЛЖ с флотирующими элементами.

Обсуждение

Тромбоз верхушки ЛЖ является грозным осложнением дисфункции ЛЖ у пациентов как с ишемической, так и с неишемической кардиомиопатией, а также может являться источником системной эмболии [1]. Главной особенностью данного случая является формирование флотирующего тромба в области аневризмы ЛЖ через 11 лет после перенесенного ИМ на фоне антикоагулянтной терапии ПОАК и COVID-19. В случае тромбоза ЛЖ антикоагулянтная терапия показана с целью снижения риска системных эмболических событий, однако на настоящий момент нет данных об эффективности в данном случае ПОАК. Согласно рекомендациям [3], анта-

гонисты витамина К на протяжении 3-6 мес. являются "золотым стандартом" в лечении тромбоза ЛЖ после острого ИМ. Данные по использованию с этой целью ПОАК достаточно противоречивы, например, в метаанализе, включавшем 1955 пациентов из 8 исследований, было показано, что ПОАК являются не менее эффективными, чем варфарин в лечении тромбоза ЛЖ [4]. Однако в когортном исследовании из 514 пациентов антикоагулянтная терапия ПОАК была ассоциирована с более высоким риском ишемического инсульта и системной эмболии по сравнению с терапией варфарином [5]. В случае тромбоза постинфарктной аневризмы ЛЖ в отсроченном периоде согласованных рекомендаций на предмет

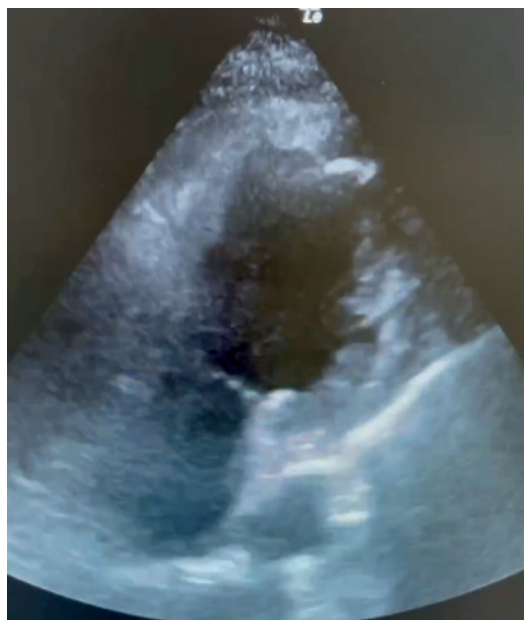


Рис. 4. Регресс флотирующих элементов тромба ЛЖ.

тактики антикоагулянтной терапии на настоящий момент не выработано. До конца не ясна и тактика ведения пациентов с COVID-19 и сопутствующей кардиологической патологией, требующих постоянного приема антикоагулянтов. COVID-19 связана с высоким риском тромбоэмболических осложнений за счет активации коагуляционного каскада [6] и данные по использованию ПОАК с целью профилактики тромбозов при COVID-19 до сих пор недостаточно убедительны [7, 8]. К примеру, согласно временным методическим рекомендациям по лечению и профилактике COVID-19 Минздрава России (15 издание)¹, а также рекомендациям The National Institutes of Health² показано применение ПОАК с целью профилактики у пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений и, в свою очередь, не рекомендован переход с ПОАК на НМГ у стабильных пациентов, у которых и ранее были по-

казания к ПОАК (например, пациент с фибрилляцией предсердий). Однако у госпитализированных пациентов в критических состояниях применение НМГ или нефракционированного гепарина являются предпочтительными по сравнению с ПОАК.

Таким образом, на настоящий момент до сих пор нет однозначного мнения по поводу выбора антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19 и осложненным сердечно-сосудистым анамнезом. В таких случаях режим антикоагулянтной терапии должен определяться мультидисциплинарной командой, принимая во внимание риски тромбоза и кровотечений, особенности течения заболевания конкретного пациента.

Заключение

Тромбоз ЛЖ является осложнением как острого ИМ, так и сердечной недостаточности со сниженной ФВ ЛЖ и может приводить к системной эмболии. Антагонисты витамина К на протяжении 3-6 мес. являются "золотым стандартом" в лечении тромбоза ЛЖ после острого ИМ и данные по использованию с этой целью ПОАК противоречивы. COVID-19 связана с высоким риском тромбоэмболических осложнений за счет активации коагуляционного каскада и сведения по использованию ПОАК с целью профилактики тромбозов при COVID-19 до сих пор недостаточно убедительны. Таким образом, выбор антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19 и осложненным сердечно-сосудистым анамнезом, как в случае данной пациентки, должен определяться мультидисциплинарной командой, принимая во внимание риски тромбоза и кровотечений, и конкретную клиническую ситуацию.

Информированное согласие

От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания 20.12.2021).

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

Литература/References

- Lattuca B, Bouziri N, Kerneis M, et al. Antithrombotic therapy for patients with left ventricular mural Thrombus. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:1676-85. doi:10.1016/j.jacc.2020.01.057.
- Glikson M, Nielsen J, Kronborg M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2021;42:35:3427-520. doi:10.1093/eurheartj/ehab364.
- Ibanez B, James B, Agewall S, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2018;39:119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
- Dalia T, Lahan S, Ranka S, et al. Warfarin versus direct oral anticoagulants for treating left ventricular thrombus: a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis J.* 2021;19(1):7. doi:10.1186/s12959-021-00259-w.
- Robinson A, Trankle C, Eubanks G, et al. Off-label Use of Direct Oral Anticoagulants Compared With Warfarin for Left Ventricular Thrombi. *JAMA Cardiol.* 2020;5(6):685-92. doi:10.1001/jamacardio.2020.0652.
- Levi M, Thachil J, Iba T, et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020;7(6):e438-e440. doi:10.1016/S2352-3026(20)30145-9.
- Patell R, Bogue T, Koshy A, et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood.* 2020;136(11):1342-6. doi:10.1182/blood.202007938.
- Schutgens R. DOAC in COVID-19: Yes or No? *Hemasphere.* 2020;5(1):e526. doi:10.1097/HS9.0000000000000526.

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»

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