

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

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОБРАЗОВАНИЕ

Russian Journal of Cardiology. EDUCATION

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

Handgrip-тест в диагностике СУИQT

Обновленные рекомендации ЕОК по СН 2023 года

Синдром Коуниса 1 типа. Клинический случай

Пациент с легочной гипертензией:
редкий случай AL-амилоидоза
с поражением сердца

Изолированный саркоидоз сердца:
клинический случай

Транзиторный констриктивный перикардит
при болезни Брутона: клинический случай

Лечение фибромускулярной дисплазии
почечной артерии посредством ангиопластики
баллоном САП и внутрисосудистой визуализации:
клинический случай

Тромбоз правых отделов сердца у пациентов
с тромбоэмболией легочной артерии:
серия случаев

Новые концепции в вариабельности АД

Перспективные области для ренальной денервации

Роль внутрисосудистой физиологической оценки
поражения коронарного русла у пациентов
с тяжелым стенозом аортального клапана

Влияние катетерной изоляции устьев легочных вен
на прогноз пациентов с ФП и ХСНнФВ:
обновленный систематический обзор и метаанализ

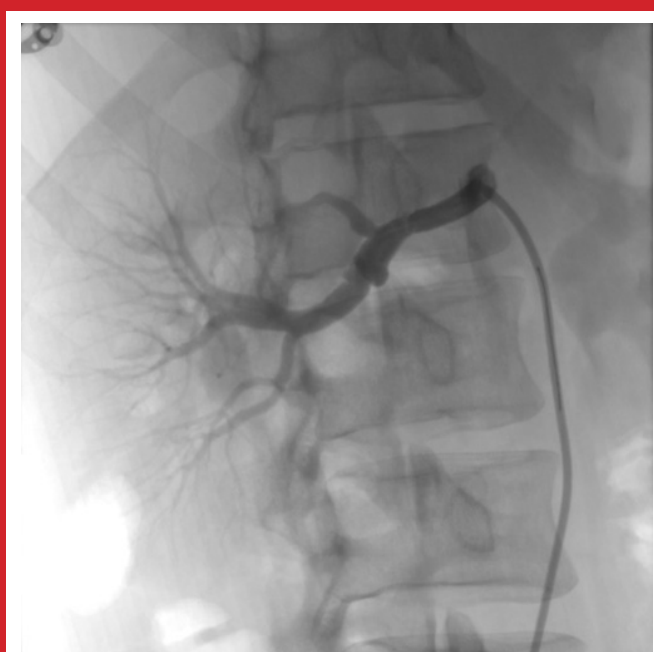


Рис. 8. Результат ангиопластики правой почечной артерии. См. на стр. 51.



29 (2S) 2024



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

**Научно-практический рецензируемый
медицинский журнал**

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Свидетельство № 017388

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

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

**Журнал включен в Scopus, DOAJ
РИНЦ (ядро), RSCI**

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

Архив номеров: www.russjcardiol.elpub.ru

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

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

Информация о подписке:
www.rosocardio.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: 14.06.2024

Цена свободная

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ОБРАЗОВАНИЕ

т. 29 (2S) 2024, (2-2024)

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

РАБОЧАЯ ГРУППА РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

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

Павлова Т. В. (Самара) д.м.н., доцент

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

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

Воробьева Д. А. (Томск) к.м.н.

Дрень Е. В. (Кемерово)

Ляпина И. Н. (Кемерово) к.м.н.

Намитоков А. М. (Краснодар) к.м.н.

Парадизова И. С. (Самара) к.м.н.

Рубаненко А. О. (Самара) к.м.н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Явелов И. С. (Москва) д.м.н.

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

Branislav Milovanovic (Республика Сербия)

Адрес Редакции:

111539, Москва,
ул. Вешняковская, д. 23,
Больница № 15, кафедра терапии
e-mail: cardiojournal@yandex.ru
Тел. +7 (985) 768 43 18

Издательство:

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

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.*

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

Научный секретарь *Замятин К. А.*
e-mail: kazamyatin@yandex.ru

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

Ответственный переводчик *Клещеногов А. С.*

Дизайн, верстка *Добрынина Е. Ю., Звёздкина В. Ю., Корякин В. Ю.*

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

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



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Russian Society of Cardiology

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year
Circulation — 7 000 copies

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

**The Journal is included in Scopus,
DOAJ, Russian Science Citation Index**

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

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

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru, <https://journal.scardio.ru/>

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

Open Access

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

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

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

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY EDUCATION

v. 29 (2S) 2024, (2-2024)

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Dmitry V. Duplyakov (Samara) Professor

EDITORIAL TEAM OF ASSOCIATE EDITORS

Svetlana V. Villeva (St. Petersburg) Professor

Tatiana V. Pavlova (Samara) MScD

Naufal Zagidullin (Ufa) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

Daria A. Vorobeva (Tomsk) PhD

Elena V. Dren' (Kemerovo)

Irina N. Lyapina (Kemerovo) PhD

Alim M. Namitkov (Krasnodar) PhD

Irina S. Paradizova (Samara) PhD

Anatoly O. Rubanenko (Samara) PhD

ASSOCIATE EDITORS

Oleg V. Averkov (Moscow) Professor

Sergey R. Gilyarevsky (Moscow) Professor

Irina V. Gubareva (Samara) MScD

Igor V. Zhiron (Moscow) Professor

Olga B. Irtyuga (St. Petersburg) PhD

Anton R. Kiselev (Saratov) MScD

Lyudmila S. Korostovtseva (St. Petersburg) PhD

Olga M. Moiseeva (St. Petersburg) MScD

Maksim V. Menzorov (Ulyanovsk) MScD

Irina A. Starodubtseva (Voronezh) MScD

Raisa I. Stryuk (Moscow) Professor

Vasilii S. Chulkov (Chelyabinsk) MScD

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

Igor S. Yavelov (Moscow) MScD

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

Branislav Milovanovic (Republika Srpska)

Editorial office:

111539, Moscow,
23 Veshnyakovskaya str.,
Hospital № 15,
Department of Therapy
e-mail: cardiojournal@yandex.ru
Tel. +7 (985) 768 43 18

Publisher:

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

EDITORIAL OFFICE

Managing Editor *Yulia V. Rodionova*

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

Scientific secretary *Kirill A. Zamiatin*
e-mail: kazamyatin@yandex.ru

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

Senior translator *Anton S. Kleschenogov*

Design, desktop publishing *Elena Yu. Dobrynina, Vladislava Yu. Zvezdkina, Valentin Yu. Korjakin*

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обращение к читателям

7 Address to the readers

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Комолятова В. Н., Макаров Л. М., Акопян А. Г.,
Комаров А. Н., Аксенова Н. В., Беспорточный Д. А.
Handgrip-тест в диагностике синдрома удлинённого
интервала QT

9 Komolyatova V. N., Makarov L. M., Akopyan A. G.,
Komarov A. N., Aksenova N. V., Besportochny D. A.
Handgrip strength test for the diagnosis of long
QT syndrome

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

FOR PRACTITIONER

Ракишева А. Г., Куанышбекова Р. Т.
Обновленные рекомендации Европейского общества
кардиологов по сердечной недостаточности 2023 года

15 Rakisheva A. G., Kuanyshbekova R. T.
2023 Updated European Society of Cardiology guidelines
on heart failure

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

CLINICAL CASES

Болдуева С. А., Ярмош И. В., Гузева В. М., Негрей Я. В.,
Савельева М. А.
Синдром Коуниса 1 типа: повторные инфаркты миокарда
у пациентки с аспирином-индуцированным респираторным
заболеванием. Клинический случай

19 Boldueva S. A., Yarmosh I. V., Guzeva V. M., Negrey Ya. V.,
Savelyeva M. A.
Type 1 Kounis syndrome: recurrent myocardial infarctions
in a patient with aspirin-exacerbated respiratory disease:
a case report

Рябков В. А., Егоренкова М. А., Здоров А. Е.,
Головчанская Е. В., Рябкова Н. Л.
Пациент с легочной гипертензией: редкий случай
AL-амилоидоза с поражением сердца и наружного
слухового прохода

27 Ryabkov V. A., Egorenkova M. A., Zdorov A. E.,
Golovchanskaya E. V., Ryabkova N. L.
A patient with pulmonary hypertension:
a rare case of AL amyloidosis involving the heart
and external auditory canal

Скомкина И. А., Мордовин В. Ф., Трисс С. В.,
Степанов И. В., Рюмшина Н. И., Полякова М. А.,
Баталов Р. Е., Фальковская А. Ю.
Изолированный саркоидоз сердца: клинический случай

34 Skomkina I. A., Mordovin V. F., Triss S. V.,
Stepanov I. V., Ryumshina N. I., Polyakova M. A.,
Batalov R. E., Falkovskaya A. Yu.
Isolated cardiac sarcoidosis: a case report

Кручинова С. В., Скалецкий К. В., Донец Е. К.,
Намиток А. М., Карибова М. В., Космачева Е. Д.
Транзиторный констриктивный перикардит при болезни
Брутона: клинический случай

41 Kruchinova S. V., Skaletsky K. V., Donets E. K.,
Nमितokov A. M., Karibova M. V., Kosmacheva E. D.
Transient constrictive pericarditis in Bruton disease:
a case report

Шукуров Ф. Б., Талиуридзе М. Т., Харлап М. С.,
Кардашова М. А., Федотова Н. П., Васильев Д. К.,
Фещенко Д. А., Шаноян А. С.
Лечение фибромускулярной дисплазии почечной артерии
посредством ангиопластики баллоном с лекарственным
покрытием и внутрисосудистой визуализации:
клинический случай

47 Shukurov F. B., Taliuridze M. T., Kharlap M. S.,
Kardashova M. A., Fedotova N. P., Vasiliev D. K.,
Feshchenko D. A., Shanoyan A. S.
Treatment of renal artery fibromuscular dysplasia
with drug-eluting balloon angioplasty and intravascular
imaging: a case report

Казанцев А. Н., Чориев А. А., Заболотный В. Н.,
Мухторов О. Ш., Уроков Д. А., Лидер Р. Ю.,
Коротких А. В., Унгурян В. М.
Четвертая подряд экстренная тромбэктомия
с последующим бедренно-дистальноподколенным
шунтированием у пациента с синдромом подколенной
ловушки VI типа: клиническое наблюдение

55 Kazantsev A. N., Choriev A. A., Zabolotniy V. N.,
Mukhtorov O. Sh., Urokov D. A., Leader R. Yu.,
Korotkikh A. V., Unguryan V. M.
Fourth consecutive emergency thrombectomy
followed by femoral distal popliteal bypass
in a patient with type VI popliteal artery entrapment
syndrome: a case report

Тетерина М. А., Убайдуллаева Д. А., Фарзалиева Н. А., Назырова А. Р., Джаясингхе Хавпаге М. Г., Лапшин А. А., Мерай И., Кобалава Ж. Д.
Тромбоз правых отделов сердца у пациентов с тромбозом легочной артерии: серия клинических случаев

60 Teterina M. A., Ubaydullaeva D. A., Farzalieva N. A., Nazyrova A. R., Jayasinghe Havpage M. G., Lapshin A. A., Meray I., Kobalava Zh. D.
Right heart thrombosis in patients with pulmonary embolism: a case series

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

Горбунов В. М., Посохов И. Н.
Новые концепции в вариабельности артериального давления

72 Gorbunov V. M., Posokhov I. N.
Novel concepts in blood pressure variability

Араблинский Н. А., Фещенко Д. А., Шукуров Ф. Б., Васильев Д. К., Драпкина О. М.
Перспективные области применения ренальной денервации

80 Arablinsky N. A., Feshchenko D. A., Shukurov F. B., Vasiliev D. K., Drapkina O. M.
Promising areas of renal denervation application

Петросян К. В., Абросимов А. В., Гончарова Е. С., Чобанян М. А.
Роль внутрисосудистой физиологической оценки значимости поражения коронарного русла у пациентов с тяжелым стенозом аортального клапана

88 Petrosyan K. V., Abrosimov A. V., Goncharova E. S., Chobanyan M. A.
The role of intravascular physiological assessment of the significance of coronary involvement in patients with severe aortic stenosis

Голухова Е. З., Булаева Н. И., Александрова С. А., Бердибеков Б. Ш.
Влияние катетерной изоляции устьев легочных вен на прогноз пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса: обновленный систематический обзор и метаанализ

99 Golukhova E. Z., Bulaeva N. I., Alexandrova S. A., Berdibekov B. Sh.
Impact of pulmonary vein isolation on the prognosis of patients with atrial fibrillation and heart failure with reduced ejection fraction: an updated systematic review and meta-analysis

ОБЩЕСТВО МОЛОДЫХ КАРДИОЛОГОВ

SOCIETY OF YOUNG CARDIOLOGISTS

Ляпина И. Н., Кручинова С. В.
Итоги XI Международного Форума Молодых кардиологов Российского кардиологического общества "Современные тренды развития кардиологии: новые клинические решения"

111 Lyapina I. N., Kruchinova S. V.
Results of the XI Forum of Young Cardiologists of the Russian Society of Cardiology with international participation "Modern trends in the development of cardiology: new clinical solutions"



Уважаемые коллеги!

Начиная с этого номера, мы изменили концепцию выпуска "Российский кардиологический журнал. Образование". Теперь он выходит в обновленном формате, с максимальным акцентом на потребности практикующего врача. Этому будут способствовать публикации нетривиальных клинических случаев, систематических и нарративных обзоров, посвященных актуальным темам кардиологии, а также оригинальных работ явной практической направленности.

Наши коллеги из Казахстана Ракишева А. Г. и Куанышбекова Р. Т. представляют обновленные положений рекомендаций Европейского общества кардиологов по сердечной недостаточности 2023г.

Значимость своевременного выявления синдрома удлинённого интервала QT трудно переоценить. Основой диагностики синдрома удлинённого интервала QT является его оценка с использованием формулы Базетта и вычислением скорректированного QT (QTc). Группа авторов (Комолятова В. Н. и др.) показали, что регулярное ритмичное сжатие кистевого эспандера (handgrip-тест) позволяет умеренно повысить частоту сердечных сокращений у пациентов с синусовой брадикардией, что обеспечивает более корректное использование формулы Базетта с целью оценки интервала QT.

Коллектив авторов, возглавляемый академиком РАН Голуховой Е. З., представил систематический обзор и метаанализ "Влияние катетерной изоляции

устьев легочных вен на прогноз пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса". Авторы показали, что стратегия контроля ритма с помощью катетерной изоляции легочных вен у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса по сравнению с медикаментозным контролем ритма/частоты сердечных сокращений ассоциирована со статистически значимым снижением риска развития смертности от всех причин и госпитализации по поводу сердечной недостаточности, а также более значимым улучшением фракции выброса левого желудочка.

Поражение коронарных артерий встречается у более, чем 50% пациентов, являющихся кандидатами для выполнения процедуры транскатетерной имплантации аортального клапана. Петросян К. В. и др. показывают, что на сегодняшний день имеются первые результаты применения оценки коронарной физиологии для определения показаний к реваскуляризации миокарда у пациентов с аортальным стенозом, анализируются новые пороговые значения фракционного и моментального резерва кровотока.

Горбунов В. М. и Посохов И. Н. в обзоре "Новые концепции в вариабельности артериального давления" рассматривают новые концепции в вариабельности артериального давления и их возможное клиническое значение. Авторы считают перспективными два подхода, в которых патофизиологические процессы, лежащие в основе, рассматриваются как в виде простой линейной модели, так и в виде более сложной, нелинейной.

В обзоре Араблинского Н. А. и др. систематизированы последние данные о возможностях применения ренальной денервации в лечении патологий, связанных с гиперактивацией симпатической нервной системы у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. Несмотря на неоднозначные результаты, полученные в начале внедрения метода в клиническую практику, антигипертензивный эффект и безопасность денервации в последующем были убедительно доказаны в ряде крупных рандомизированных исследований.

В этом выпуске вы также найдете целое созвездие сложных клинических случаев. Болдуева С. В. и др. представили клиническое наблюдение пациентки 51 года с повторными инфарктами миокарда без обструкции коронарных артерий. Генез перенесенных инфарктов — развитие вазоспазма на фоне реакции гиперчувствительности (синдром Коуниса 1 типа). Рябков В. А. и др. представили клинический случай амилоидоза легких цепей иммуноглобулинов с поражением сердца и легочной гипертензией, без классических экстракардиальных признаков болезни и поражением наружного слухового прохода. Коллег

из Томска можно поздравить с прекрасно проведенным диагностическим поиском у молодой пациентки с приступами желудочковой тахикардии и эпизодами аритмогенного шока. По данным эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием у пациентки была выявлена асимметричная гипертрофия левого желудочка и очаговые образования миокарда его стенок. Окончательный диагноз изолированного саркоидоза сердца был поставлен на основании результатов гистологического и иммуногистохимического исследования эндомиокардиальных биоптатов, причем системных проявлений саркоидоза обнаружено не было. Кручинова С. В. и др. представили случай констриктивного перикардита у 19-летнего пациента с X-сцепленной агаммаглобулинемией (болезнь Брутона) — варианте наследственного иммунодефицита, характеризующегося отсутствием зрелых В-клеток.

Выбор тактики хирургического лечения при фибромускулярной дисплазии почечных артерий зависит от тяжести клинических проявлений и ответа на

применяемое консервативное медикаментозное лечение. Коллегами из НМИЦ терапии и профилактической медицины Минздрава России представлен клинический случай успешного ведения молодой больной с вазоренальной артериальной гипертонией, которой успешно проведена транслюминальная баллонная ангиопластика почечных артерий баллоном с лекарственным покрытием. Клинический случай множественной тромбэктомии с последующим бедренно-дистально-подколенным шунтированием у пациента с синдромом подколенной ловушки VI типа демонстрирует важность адекватной визуализации артерий нижних конечностей и особое внимание в оценке связок и мышц подколенной области для верификации синдрома подколенной ловушки VI типа (Казанцев А. Н. и др.). Тромбоз правых отделов сердца у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии всегда вызывает определенные сложности у клиницистов. Серия таких случаев с различными вариантами течения и стратегией ведения пациентов представлены Тетериной М. А. и др.

Профессор Branislav Milovanovic,
Республика Сербия

Handgrip-тест в диагностике синдрома удлинённого интервала QT

Комолятова В. Н.^{1,2}, Макаров Л. М.^{1,2}, Акопян А. Г.¹, Комаров А. Н.³, Аксенова Н. В.⁴, Беспорточный Д. А.¹

Основой диагностики синдрома удлинённого интервала QT (СУИQT) является его оценка с использованием формулы $QT/\sqrt{RR}$ (т.н. формула Базетта) и вычислением скорректированного QT (QTc). Однако данная формула достоверно оценивает интервал QT в диапазоне частоты сердечных сокращений (ЧСС) от 60-90 уд./мин, что затрудняет диагностику СУИQT у пациентов с синусовой брадикардией, типичной для данного заболевания.

Цель. Улучшение диагностики СУИQT у пациентов с синусовой брадикардией с использованием пробы с кистевым эспандером (handgrip-теста).

Материал и методы. Обследовано 188 пациентов в возрасте 5-53 лет (16 [13;17]): I группа — 40 здоровых детей 9-17 лет 14 [12;16]; II группа — 98 спортсменов с синусовой брадикардией <60 уд./мин 16 [16;17] лет и III группа — 50 пациентов с СУИQT 5-53 лет (12 [10;16]) лет. Методика handgrip-теста заключалась в регулярном ритмичном сжатии кистевого эспандера с сопротивлением 20 кг до увеличения ЧСС >60 уд./мин. Пациентам дважды снималась электрокардиограмма до и после handgrip-теста. Анализировались ЧСС, интервалы QT и QTc.

Результаты. Во всех группах после работы эспандером достоверно отмечен прирост ЧСС, укорочение интервала QT и удлинение интервала QTc. Удлинение интервала QTc после handgrip-теста >460 мс явилось высокочувствительным маркером СУИQT (Se 96%, Sp 60%).

Заключение. Проведение при синусовой брадикардии handgrip-теста по предложенной методике позволяет повысить ЧСС, что обеспечивает более корректное использование формулы Базетта для оценки скорректированного интервала QT (QTc). Удлинение интервала QTc свыше 460 мс после handgrip-теста является высокочувствительным дополнительным маркером для выявления больных с СУИQT.

Ключевые слова: handgrip-тест, интервал QT, синусовая брадикардия, синдром удлинённого интервала QT.

Отношения и деятельность: нет.

¹Центр синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков, ФГБУ Федеральный научно-клинический центр детей и подростков ФМБА

России, Москва; ²ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (РМАНПО) Минздрава России, Москва; ³Филиал 5 ГАУЗ Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ, Москва; ⁴ФГБУ Федеральный клинический центр высоких медицинских технологий ФМБА России, Лечебно-реабилитационный центр "Ока", Московская область, Россия.

Комолятова В. Н.* — д.м.н., врач, профессор кафедры педиатрии им. Н.Г. Сперанского, ORCID: 0000-0002-3691-7449, Макаров Л. М. — д.м.н., профессор, руководитель, профессор кафедры педиатрии им. Н.Г. Сперанского, ORCID: 0000-0002-0111-3643, Акопян А. Г. — врач, ORCID: 0000-0002-4867-0594, Комаров А. Н. — врач, ORCID: 0000-0001-9039-6413, Аксенова Н. В. — главный врач, ORCID: 0000-0003-1525-177X, Беспорточный Д. А. — врач, ORCID: 0000-0002-3699-2289.

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

СУИQT — синдром удлинённого интервала QT, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, QTc — скорректированный интервал QT.

Рукопись получена 16.01.2024

Рецензия получена 22.04.2024

Принята к публикации 17.05.2024



Для цитирования: Комолятова В. Н., Макаров Л. М., Акопян А. Г., Комаров А. Н., Аксенова Н. В., Беспорточный Д. А. Handgrip-тест в диагностике синдрома удлинённого интервала QT. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(2S):5762. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5762. EDN KLMWIK

Handgrip strength test for the diagnosis of long QT syndrome

Komolyatova V. N.^{1,2}, Makarov L. M.^{1,2}, Akopyan A. G.¹, Komarov A. N.³, Aksenova N. V.⁴, Besportochny D. A.¹

Long QT syndrome (LQTS) assessment is based on the $QT/\sqrt{RR}$ equation (the so-called Bazett's formula) and calculating the corrected QT (QTc). However, this formula reliably estimates the QT interval in the heart rate range (HR) of 60-90 bpm, which makes it difficult to diagnose LQTS in patients with sinus bradycardia, typical of this disease.

Aim. To improve the LQTS diagnosis in patients with sinus bradycardia using the handgrip strength test.

Material and methods. A total of 188 patients aged 5-53 years (16 [13;17]) were examined: group I — 40 healthy children aged 9-17 years (14 [12;16]); group II — 98 athletes with sinus bradycardia <60 bpm aged 16 [16;17] years; group III — 50 patients with LQTS aged 5-53 years (12 [10;16]). The handgrip strength test consisted of regular rhythmic compression of a hand expander with a resistance of 20 kg until the heart rate increased >60 bpm. The patients had an electrocardiogram recorded twice before and after the handgrip test. Heart rate, QT and QTc intervals were analyzed.

Results. In all groups, after using the expander, there was a significant increase in heart rate, QT interval shortening and QTc interval prolongation. QTc interval prolongation after the handgrip test >460 ms was a highly sensitive marker of LQTS (Se 96%, Sp 60%).

Conclusion. Proposed handgrip test for sinus bradycardia makes it possible to increase heart rate, which ensures a more correct use of the Bazett's formula for assessing the corrected QT interval (QTc). QTc interval prolongation over 460 ms after the handgrip test is a highly sensitive additional marker for identifying patients with LQTS.

Keywords: handgrip test, QT interval, sinus bradycardia, long QT syndrome.

Relationships and Activities: none.

¹Center of Syncope and Cardiac Arrhythmias in Children and Adolescents, Federal Scientific Clinical Center for Children and Adolescent, Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow; ³Spasokukotsky Moscow Center for Research and Practice of Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow; ⁴Federal Clinical Center for Advanced Medical Technologies, Medical and Rehabilitation Center "Oka", Moscow region, Russia.

Komolyatova V. N.* ORCID: 0000-0002-3691-7449, Makarov L. M. ORCID: 0000-0002-0111-3643, Akopyan A. G. ORCID: 0000-0002-4867-0594, Komarov A. N.

ORCID: 0000-0001-9039-6413, Aksenova N. V. ORCID: 0000-0003-1525-177X, Besportochny D. A. ORCID: 0000-0002-3699-2289.

*Corresponding author: vetakom@list.ru

For citation: Komolyatova V. N., Makarov L. M., Akopyan A. G., Komarov A. N., Aksenova N. V., Besportochny D. A. Handgrip strength test for the diagnosis of long QT syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(2S):5762. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5762. EDN KLWMIK

Received: 16.01.2024 Revision Received: 22.04.2024 Accepted: 17.05.2024

Ключевые моменты

- Разработан новый дополнительный высокоспецифичный тест для выявления больных с синдромом удлиненного интервала QT.
- Регулярное ритмичное сжатие кистевого эспандера (handgrip-тест) позволяет умеренно повысить частоту сердечных сокращений у пациентов с синусовой брадикардией, что обеспечивает более корректное использование формулы Базетта с целью оценки интервала QT.

Основой диагностики синдрома удлиненного интервала QT (СУИQT) является вычисление корригированного QT (QTc) с использованием формулы $QT/\sqrt{RR}$ (т.н. формула Базетта) [1]. Однако оптимальная коррекция интервала QT по частоте сердечных сокращений (ЧСС) при использовании этой формулы достигается в диапазоне ЧСС от 60 до 90 уд./мин, что затрудняет ее использование при брадикардии, которая часто встречается у больных с СУИQT [1], при "спортивной" брадикардии [2]. В руководстве по оценке интервала QT у тренированных спортсменов с брадикардией рекомендуется сделать несколько неинтенсивных аэробных физических упражнений для поднятия ЧСС >60 уд./мин [3], но какие упражнения для этого могут быть использованы в рекомендациях не уточняется. Для поднятия ЧСС может быть использована проба с ортостазом или нагрузочные пробы (велоэргометрии или тредмил-тест), однако физиологические условия проведения этих проб отличаются от условий, принятых для снятия базовой электрокардиограммы (ЭКГ) в положении лежа, нормативные параметры интервала QTc другие [4, 5]. С 70-х годов прошлого столетия в некоторых исследованиях для оценки показателей гемодинамики предложено было использовать кистевой эспандер (handgrip-тест). Работа кистевым эспандером приводила к увеличению ЧСС, артериального давления и других параметров гемодинамики в различных группах обследуемых [6, 7]. В исследованиях, проводимых нами ранее, мы использовали кистевой эспандер с целью подъема ЧСС и артериального давления у больных во время развития синкопальных состояний [8], у здоровых тренированных спортсменов

Key messages

- A new additional highly specific test has been developed to identify patients with long QT syndrome.
- Handgrip test makes it possible to moderately increase heart rate in patients with sinus bradycardia, which ensures more correct use of the Bazett's formula to assess the QT interval.

для более точной оценки интервала QT при брадикардии [9]. Однако протокол теста не был определен, нормативные лимиты интервала QTc для этой пробы у больных СУИQT с брадикардией ранее не изучены.

Целью настоящего исследования явилось оценить возможность использования handgrip-теста (теста с кистевым эспандером) в диагностике СУИQT.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ ФНКЦ детей и подростков ФМБА России. Все пациенты, включенные в исследование, подписали письменное информированное согласие.

В центре синкопальных состояний и сердечных аритмий ФНКЦ детей и подростков ФМБА России (ЦССА ФМБА России) было обследовано 188 человек (58% мужского пола) в возрасте 5-53 лет (16 [13;17]): I группа — 40 здоровых детей 9-17 лет, средний возраст 14 [12;16]; II группа — 98 спортсменов 15-17 лет с синусовой брадикардией <60 уд./мин, средний возраст 16 [16;17] лет и III группа — 50 пациентов с СУИQT 5-53 года, средний возраст — 12 [10;16] лет. Среди больных с СУИQT 41 с выявленными молекулярно-генетическими изменениями: мутации в гене *KCNQ1* — 20 человек, *KCNH2* — 11 человек, *SCN5A* — 6 человек, 42 (84%) получали терапию бета-блокаторами на момент обследования.

Всем исследуемым проводилась стандартная 12-канальная ЭКГ после 5 мин отдыха в положении лежа на спине, затем выполнялся handgrip-тест по следующей методике: не меняя положения тела, пациент доминантной рукой в течение 20-30 сек ритмично сжимал кистевой эспандер с сопротивлением 20 кг

Таблица 1

ЧСС, продолжительность интервала QT, QTc у здоровых пациентов, спортсменов и больных с СУИQT до и после работы кистевым эспандером

Группа	I группа		II группа		III группа	
	Здоровые		Спортсмены		Больные (СУИQT)	
188 человек 16 [13;17] лет						
Количество (п, %, муж. пол)	40 (63%)		98 (61%)		50 (40%)	
	Медиана [25;75%]	p*	Медиана [25;75%]	p**	Медиана [25;75%]	p***
Возраст	14 [12;16]	<0,001	16 [16;17]	<0,001	12 [10;16]	
ЧСС (уд./мин)	61 [52;73]	<0,001	53 [49;56]	<0,001	66 [57;75]	
QT (мс)	400 [360;410]	<0,001	415 [400;440]	<0,001	450 [420;480]	<0,001
QTс (мс)	403 [392;412]		398 [382;411]	<0,001	472 [457;489]	<0,001
ЧСС (уд./мин) (эспандер)	72 [62;86]	<0,01	71 [66;75]	<0,005	78 [69;89]	<0,001
QT (мс) (эспандер)	388 [360;400]	<0,001	410 [400;420]	<0,001	440 [400;460]	<0,001
QTс (мс) (эспандер)	428 [410;439]	<0,001	453 [432;470]	<0,001	498 [482;528]	<0,001
ΔЧСС (уд./мин)	13 [4;18]	<0,001	19 [13;24]	<0,005	12 [8;19]	
ΔQT (мс)	-9 [-15;0]		-10 [-20;0]		-20 [-30;10]	<0,005
ΔQTс (мс)	25 [1;43]	<0,001	53 [34;66]	<0,001	26 [10;37]	

Примечание: * — достоверность различий между I и II группами (p), ** — достоверность различий между II и III группами (p), *** — достоверность различий между I и III группами (p).

Сокращения: ЧСС — частота сердечных сокращений, СУИQT — синдром удлиненного интервала QT.

(Decathlon, Франция) до повышения достижения ЧСС >60 уд./мин. После чего вновь регистрировалась 12 канальная ЭКГ. На обеих ЭКГ определялись стандартные показатели: ЧСС в уд./мин, продолжительность интервала QT в мс (от начала зубца Q до окончания зубца T, зубец U из анализа исключался) определялась методом наклона во II стандартном или V₅ отведениях, рассчитывался QTc по общепринятой формуле Базетта: $QTc (мс) = QT (мс) / \sqrt{R-R (сек)}$.

Статистический анализ полученных данных осуществлялся на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistika for Windows 7.0 (StatSoft, США). Вычислялись следующие показатели: медианна, размах выборки с определением 25-75-го перцентилей распределения. Для сравнения групп использовались методы непараметрической статистики (тест Колмогорова-Смирнова). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. С целью разграничения нормальных и патологических значений продолжительности интервала QTc после работы эспандером проводился ROC-анализ с определением чувствительности (Se), специфичности (Sp), площади под кривой (AUC).

Результаты

В целом группы пациентов, включенных в анализ, были сопоставимы по полу, средний возраст пациентов из 2 группы был достоверно выше в сравнении с другими группами. Результаты проведенного обследования представлены в таблице 1.

Исходные значения ЧСС практически не различались в группе здоровых и больных с СУИQT и бы-

Таблица 2

Результаты ROC-анализа для значения интервала QTc >460 мс после работы кистевым эспандером для выявления пациентов с СУИQT

	Se	Sp	AUC
Здоровые	97%	82%	0,98
Спортсмены	97%	47%	0,91
Вместе	96%	60%	0,91

ли достоверно ниже у спортсменов. После работы кистевым эспандером прирост ЧСС отмечен во всех группах, однако среди спортсменов он оказался более заметным (рис. 1, табл. 1). Ожидаемо интервал QT уменьшился во всех группах, наиболее заметное укорочение наблюдалось в группе больных с СУИQT (рис. 1, табл. 1). Однако интервал QTc удлинился у всех обследованных, значимо более выраженное удлинение наблюдалось в группе детей, интенсивно занимающихся спортом (рис. 1, табл. 1).

С целью разграничения нормального и избыточного удлинения интервала QTc на фоне работы эспандером мы провели ROC анализ, результаты которого представлены на рисунке 2. Увеличение продолжительности QTc >460 мс явилось оптимальной точкой разделения больных с СУИQT и здоровых с высокой чувствительностью и специфичностью и с высокой чувствительностью и умеренной специфичностью для высокотренированных спортсменов с синусовой брадикардией (табл. 2).

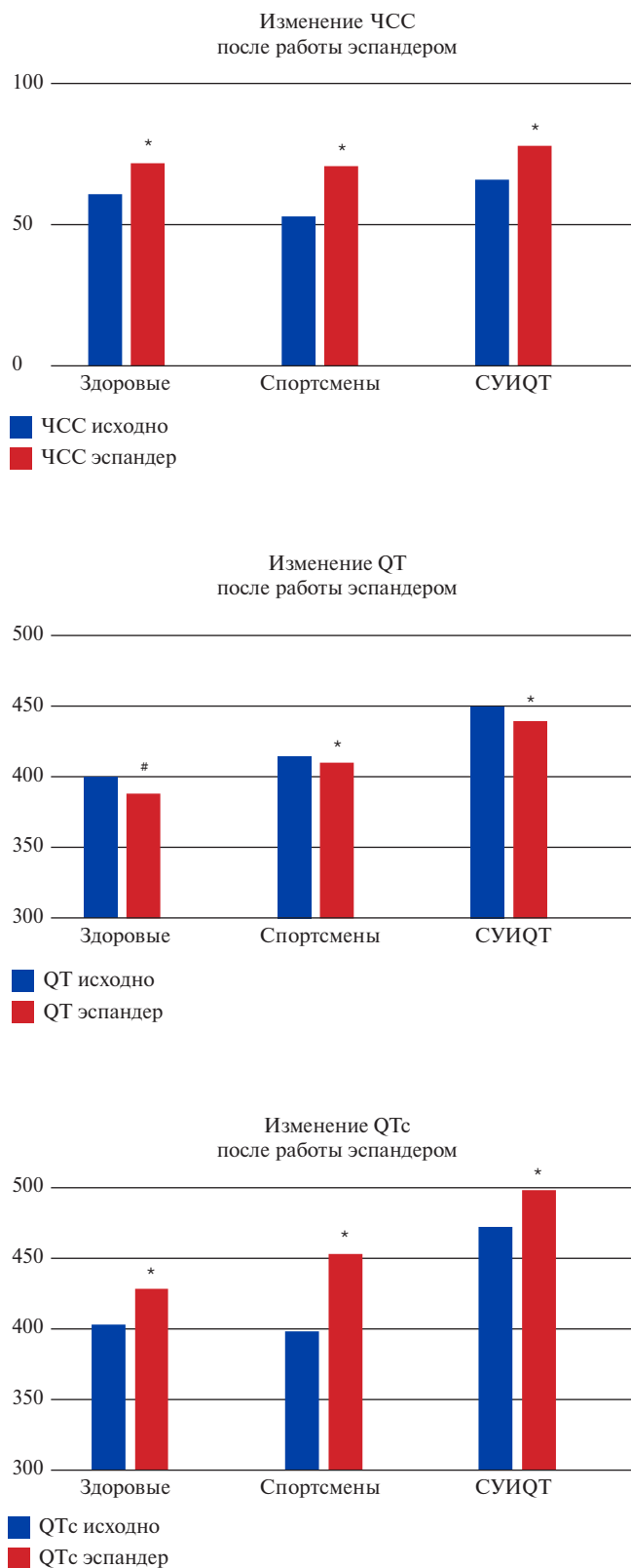


Рис. 1. Изменение показателей ЧСС, QT и QTc после работы кистевым эспандером.

Примечание: * — $p < 0,0001$, # — $p < 0,0003$.

Сокращения: ЧСС — частота сердечных сокращений, СУИQT — синдром удлиненного интервала QT.

Обсуждение

СУИQT — заболевание, сопряженное с риском возникновения жизнеугрожающих состояний. Однако от 42 до 52% больных с генетически доказанным СУИQT имеют нормальные значения интервала QTc на стандартной ЭКГ или его пограничное удлинение, что диктует необходимость разработки дополнительных тестов с целью выявления этого опасного заболевания [10, 11]. Основным диагностическим критерием постановки диагноза СУИQT является удлинение QTc, вычисленного с использованием формулы $QT/\sqrt{RR}$ (т.н. формула Базетта) [1], однако в условиях синусовой брадикардии, которая также характерна для пациентов с этим диагнозом, формула Базетта может "недооценивать" реальную продолжительность интервала QT. Согласно существующим Международным рекомендациям по оценке интервала QT у спортсменов с брадикардией рекомендуют использовать небольшую физическую нагрузку с целью подъема ЧСС [3], однако характер нагрузки не уточнен. В нашем исследовании прирост ЧСС после работы кистевым эспандером был зарегистрирован во всех группах и максимально выражен в группе высоко тренированных спортсменов, которые были включены в это исследование в качестве физиологической модели синусовой брадикардии. Прирост интервала QTc после работы кистевым эспандером (handgrip-тест) у спортсменов был более выраженный, чем в других группах, однако это не повлияло на результаты ROC анализа, в обеих группах мы получили одинаковые значения продолжительности интервала QTc (>460 мс), разграничивающие больных и здоровых.

Схожее обследование нами было проведено в 2019г по оценке изменений интервала QT в ранний период ортостаза, где также отмечается прирост ЧСС [4]. Надо отметить, что в этом исследовании ЧСС в ортостазе у здоровых в среднем составила 95 ± 12 уд./мин, увеличиваясь до 115 уд./мин, а в группе больных с СУИQT 86 ± 14 уд./мин, достигая 110 уд./мин, что также может влиять на адекватность использования формулы Базетта. Отчасти и в этом кроется полученный результат того исследования, что только QTc >500 мс явилось разграничительным фактором больных СУИQT и здоровых пациентов [4].

Увеличение ЧСС также достигается проведением пробы с дозированной физической нагрузкой (велоэргометрия или тредмил-тест), а удлинение интервала QTc >480 мс на 4 минуте восстановления добавляет 1 балл в критерии постановки диагноза СУИQT согласно таблице Шварца [12]. Однако проба с дозированной нагрузкой приводит к значительному увеличению ЧСС, >90 уд./мин, что также может исказить результаты подсчета QTc с использованием формулы Базетта и давать ложноположительные результаты. В исследовании Benatar A, et al. (2001) [13]

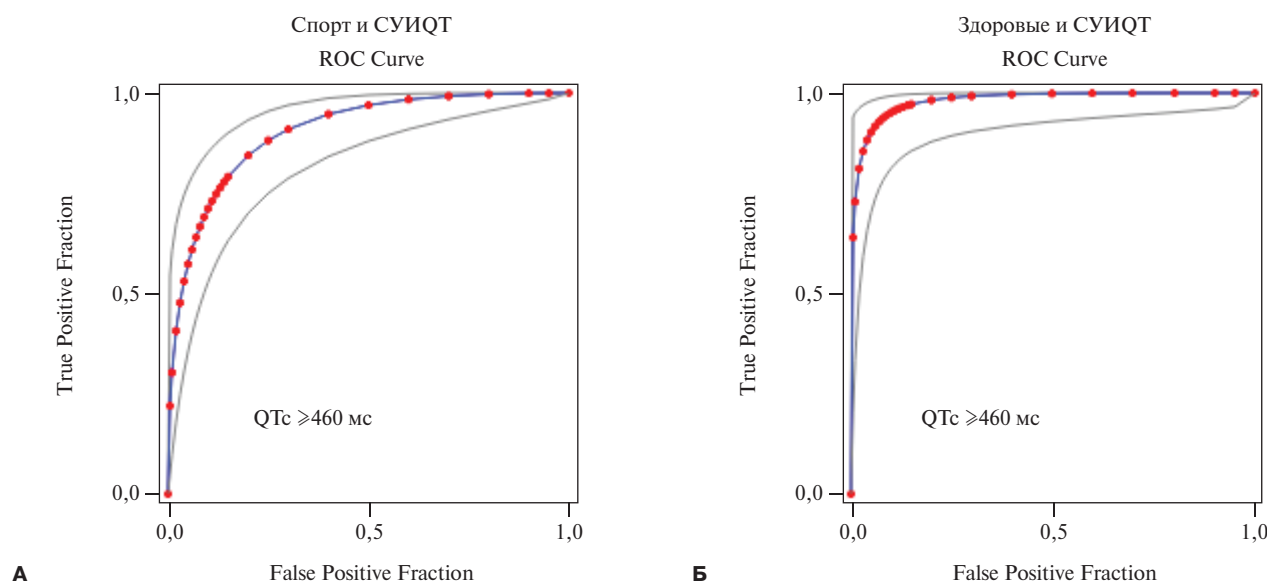


Рис. 2. Результаты ROC-анализа продолжительности интервала QTc для разделения высокотренированных спортсменов и больных с СУИQT (А) и здоровых и больных с синдромом СУИQT (Б).

Сокращение: СУИQT — синдром удлиненного интервала QT.

показано, что на физической нагрузке для оценки интервала QT целесообразнее использовать формулу Фридеричи или Ходжиса, т.к. они более корректно отражают изменения интервала QT на нагрузке. К тому же, проведение пробы с дозированной физической нагрузкой требует специального помещения, дорогостоящего оборудования и участия квалифицированных специалистов, владеющих этой методикой. Выбирая способ увеличения ЧСС, нам было важно, чтобы ЧСС находилась в пределах 60-90 уд./мин.

В настоящем исследовании, как и в предыдущих [4, 5], мы наблюдали удлинение интервала QTc при увеличении ЧСС. Основной причиной этого удлинения служит разрыв между приростом ЧСС и укорочением интервала QT, так называемый гистерезис интервала QT [14]. То, что укорочение интервала QT в ответ на внезапное ускорение сердечного ритма не происходит мгновенно, известно давно. Еще в 1920г Базетт [15] подчеркивал, что при физической нагрузке ЧСС увеличивается быстро, а интервал QT укорачивается медленнее. В ранее проведенных исследованиях было показано, что после резкого увеличения частоты желудочковой стимуляции проходит до 2 мин, прежде чем рефрактерный период желудочков и интервал QT приспособятся к изменениям ЧСС [14, 16], что мы и наблюдали в наших исследованиях.

Ограничением нашего исследования явилось отсутствие стандартизации выполнения предложенной пробы, т.к. пациенты, вошедшие в наше исследование, сильно различались по возрасту, силе руки, физической подготовке, что ограничивало использова-

ние одинакового темпа и времени сжатия эспандера у всех пациентов. Также часть больных СУИQT получала терапию бета-блокаторами, влияние которой на результаты теста остается неопределенным. Не было оценено различие в результатах теста у больных с разными молекулярно-генетическими вариантами СУИQT.

Предложенный нами handgrip-тест может использоваться не только в качестве дополнительной диагностики СУИQT, но и позволит выявить спортсменов с удлиненным интервалом QT, что может быть обусловлено, с одной стороны, большей массой миокарда у лиц, занимающихся спортом, а с другой стороны, может явиться критерием их перетренированности [17, 18]. Вовремя выявленные изменения в этой группе позволят скорректировать тренировочный процесс и избежать опасных осложнений у спортсменов с удлинением интервала QT.

Заключение

1. Использование handgrip-теста (проба кистевым эспандером) повышает ЧСС, что позволит обеспечить более корректное использование формулы Базетта для оценки QTc у пациентов с синусовой брадикардией.

2. Удлинение интервала QTc свыше 460 мс может служить дополнительным маркером для выявления больных с СУИQT.

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

Литература/References

- Schwartz P, Moss A, Vincent G, et al. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation*. 1993;88(2):782-4. doi:10.1161/01.cir.88.2.782.
- Schnell F, Behar N, Carré F. Long-QT Syndrome and Competitive Sports. *Arrhythmia Electrophysiology Review*. 2018;7(3):187-92. doi:10.15420/aer.2018.39.3.
- Sharma S, Drezner JA, Baggish A, et al. International criteria for electrocardiographic interpretation in athletes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017;69:1057-75. doi:10.1136/bjssports-2016-097331.
- Komoliatova VN, Makarov LM, Kiseleva II, et al. Changing QT interval in orthostasis — new diagnostic marker of syndrome of extended QT interval. *Medical alphabet*. 2019;22(2):18-21. (In Russ.) Комолятова В.Н., Макаров Л.М., Киселева И.И. и др. Изменение интервала QT в ортостазе — новый диагностический маркер синдрома удлиненного интервала QT. *Медицинский алфавит*. 2019;22(2):18-21. doi:10.33667/2078-5631-2019-2-21(396)-18-21.
- Makarov LM, Balykova LA, Gorbunova IA, et al. Dynamics of repolarization parameters in healthy adolescents aged 11-15 years during veloergometry. *Pediatric Diagnostics*. 2011;3(6):27-31. (In Russ.) Макаров Л.М., Балькова Л.А., Горбунова И.А. и др. Динамика показателей реполяризации в процессе велоэргометрической пробы у здоровых подростков в возрасте 11-15 лет. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2011;3(6):27-31.
- Knobelsdorff-Brenkenhoff von F, Dieringer MA, Fuchs K, et al. Isometric handgrip exercise during cardiovascular magnetic resonance imaging: set-up and cardiovascular effects. *Journal of magnetic resonance imaging*. 2013;37:1342-50. doi:10.1002/jmri.23924.
- Fisher ML, Nutter DO, Jacobs W, et al. Hemodynamic responses to isometric exercise (handgrip) in patients with heart disease. *British Heart Journal*. 1973;35:422-32. doi:10.1136/hrt.35.4.422.
- Makarov LM. Syncope. In: *Emergency pediatrics: national guidelines* ed. by Blohin BM. Moscow: GEOTAR-Media. 2017:154-77. (In Russ.) Макаров Л.М. Синкопальные состояния. В кн: *Неотложная педиатрия: национальное руководство*/под ред. Блохина БМ. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2017:154-77. ISBN: 978-5-9704-3766-7.
- Akopyan AG, Makarov LM, Komoliatova VN, et al. Test with wrist expander as a method for assessing interval QT in patients with severe sinus bradycardia. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(S6):3. (In Russ.) Акопян А.Г., Макаров Л.М., Комолятова В.Н. и др. Проба с эспандером как метод оценки интервала QT при выраженной брадикардии. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(S6):3. EDN: UKILHZ.
- Sy RW, van der Werf C, Chatta IS, et al. Derivation and validation of a simple exercise-based algorithm for prediction of genetic testing in relatives of LQTS probands. *Circulation*. 2011;124:2187-94. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.028258.
- Shkolnikova MA, Kharlap MS, Ildarova RA. Genetically determined cardiac arrhythmias. *Russian Journal of Cardiology*. 2011;(1):8-25. (In Russ.) Школьников М.А., Харлап М.С., Ильдарова Р.А. Генетически детерминированные нарушения ритма сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2011;(1):8-25.
- Schwartz PJ, Crotti L. QTc Behavior During Exercise and Genetic Testing for the Long-QT Syndrome. *Circulation*. 2011;124:2181-4. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.062182.
- Benatar A, Decraene T. Comparison of formulae for heart rate correction of QT interval in exercise ECGs from healthy children. *Heart*. 2001;86:199-202. doi:10.1136/heart.86.2.199.
- Lau CP, Freedman AR, Fleming S, et al. Hysteresis of the ventricular paced QT interval in response to abrupt changes in pacing rate. *Cardiovasc Res*. 1988;22:67-72. doi:10.1093/cvr/22.1.67.
- Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart*. 1920;7 (1785-89).
- Janse MJ, van der Steen AB, van Dam RT. Refractory period of the dog's ventricular myocardium following sudden changes in frequency. *Circ Res*. 1969;24:251-62. doi:10.1161/01.res.24.2.251.
- Lutfullin IY, Klim ZF, Bilalova RR, et al. A 24-hour ambulatory ECG monitoring is assessment of QT interval duration and dispersion in rowers with physiological myocardial hypertrophy. *Biol. Sport*. 2013;30:237-41. doi:10.5604/20831862.1077547.
- Dagradi F, Spazzolini C, Castelletti S, et al. Exercise training-induced repolarization abnormalities masquerading as congenital long QT syndrome. *Circulation*. 2020; 142(25):2405-15. doi:10.1161/circulationaha/120.048916.



Обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов по сердечной недостаточности 2023 года

Ракишева А. Г., Куанышбекова Р. Т.

В статье представлены новые положения рекомендаций Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с острой и хронической сердечной недостаточностью 2023г с обсуждением ключевых аспектов, включая их основные принципы, рекомендации по лекарственному и нефармакологическому лечению, а также их потенциальное влияние на ведение пациентов с сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, диуретики, эмпагlifloзин, дапагlifloзин.

Отношения и деятельность: нет.

КГП на ПХВ Городской кардиологический центр Управления общественного здравоохранения города Алматы, Алматы, Казахстан.

Ракишева А. Г.* — доктор PhD, зам. директора по клинической работе, ORCID: 0000-0001-9842-962X, Куанышбекова Р. Т. — д.м.н., профессор, директор, ORCID: нет.

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

ДИ — доверительный интервал, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ЛЖ — левый желудочек, ОР — отношение рисков, ОН — острая сердечная

недостаточность, ОШ — отношение шансов, ПКТ — первичная конечная точка, РКИ — рандомизированные клинические исследования, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ХСНунФВ — хроническая сердечная недостаточность с умеренной фракцией выброса, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса.

Рукопись получена 19.03.2024

Рецензия получена 19.04.2024

Принята к публикации 19.05.2024



Для цитирования: Ракишева А. Г., Куанышбекова Р. Т. Обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов по сердечной недостаточности 2023 года. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(2S):5841. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5841. EDN QCNIVC

2023 Updated European Society of Cardiology guidelines on heart failure

Rakisheva A. G., Kuanyshbekova R. T.

This article presents the new data of the 2023 European Society of Cardiology guidelines for the management of patients with acute and chronic heart failure, discussing key aspects, including their basic principles, recommendations for pharmacological and non-pharmacological treatment. In addition, their potential impact on the management of patients with heart failure was described.

Keywords: chronic heart failure, diuretics, empagliflozin, dapagliflozin.

Relationships and Activities: none.

City Cardiology Center, Almaty, Kazakhstan.

Rakisheva A. G.* ORCID: 0000-0001-9842-962X, Kuanyshbekova R. T. ORCID: none.

*Corresponding author:
amina.grakisheva@gmail.com

Received: 19.03.2024 **Revision Received:** 19.04.2024 **Accepted:** 19.05.2024

For citation: Rakisheva A. G., Kuanyshbekova R. T. 2023 Updated European Society of Cardiology guidelines on heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(2S):5841. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5841. EDN QCNIVC

Сердечная недостаточность (СН), которая часто возникает как осложнение различных сердечных заболеваний, имеет серьезные последствия для здоровья, связанные с высоким уровнем заболеваемости и смертности, а также приводит к значительному социально-экономическому бремени. Последние оценки показывают, что >64 млн людей по всему миру страдают СН, и этот показатель продолжает расти. В целом проблема СН требует большей осведомленности и активного поиска симптомов у пациентов, а также обеспечения своевременной диагностики

и эффективного лечения для предотвращения возможных осложнений [1].

Следует отметить, что СН может быть вызвана снижением сократительной функции левого желудочка (ЛЖ) сердца, но также может возникнуть при почти нормальной его функции. В зависимости от уровня сокращения ЛЖ сердца, СН классифицируется на несколько форм: с сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ (ХСНнФВ), умеренно сниженной ФВ ЛЖ (ХСНунФВ), сохраненной ФВ ЛЖ (ХСНсФВ) и с улучшенной ФВ (рис. 1). В руковод-

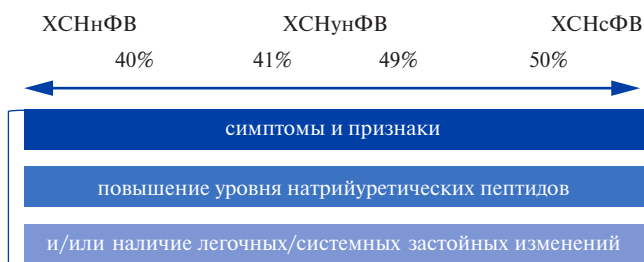


Рис. 1. Определение сердечной недостаточности.

Сокращения: ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ХСНунФВ — хроническая сердечная недостаточность с умеренной фракцией выброса, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

ствах Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2021г каждый фенотип СН рассматривался отдельно с точки зрения диагностики и лечения [2-5].

С учетом результатов последних исследований, было принято решение об актуализации рекомендаций по ведению пациентов с СН в 2023г [4]. Рабочая группа учитывала те исследования, которые привели к изменению рекомендаций, сосредотачивая внимание на основных конечных точках, связанных со снижением риска госпитализации и/или сердечно-сосудистой смертности.

Таким образом, обновленные руководства по СН от 2023г охватывают следующие аспекты:

- ХСНунФВ и ХСНсФВ;
- Острая СН (ОСН);
- Сопутствующие заболевания и меры профилактики.

Одним из наиболее существенных изменений в обновленных руководствах стал пересмотр рекомендаций для пациентов с умеренно сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ путем включения эмпаглифлозина и дапаглифлозина в качестве препаратов первой линии (**IA по ЕОК**). Это стало возможным после получения результатов двух мультицентровых рандомизированных исследований, EMPEROR-PRESERVED и DELIVER, а также их метаанализа [6-8].

Исследование EMPEROR-PRESERVED включало пациентов с СН II-IV функционального класса по NYHA, у которых ФВ ЛЖ была >40% в сочетании с повышенным уровнем N-концевого промозгового натрийуретического пептида, и продемонстрировало значимое снижение первичной конечной точки (ПКТ), в основном за счет уменьшения числа госпитализаций по поводу СН в группе эмпаглифлозина по сравнению с плацебо (отношение рисков (ОР) 0,79, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,69-0,90; $p < 0,001$) [6].

Рандомизированное клиническое исследование (РКИ) DELIVER, опубликованное в 2022г, также показало снижение ПКТ, включающей сердечно-сосудистую смертность или ухудшение СН, в группе

дапаглифлозина в сравнении с плацебо (ОР 0,82, 95% ДИ: 0,73-0,92; $p < 0,001$) [7].

Метаанализ двух РКИ подтвердил снижение на 20% суммарной конечной точки сердечно-сосудистой смертности или первой госпитализации по поводу СН (ОР 0,80, 95% ДИ: 0,73-0,87; $p < 0,001$), а также снижение числа госпитализаций по этой причине (ОР 0,74, 95% ДИ: 0,67-0,83; $p < 0,001$) [8].

С момента публикации рекомендаций в 2021г были опубликованы результаты исследований ADVOR и CHLOROTIC, которые касались применения диуретической терапии у пациентов с острой декомпенсацией хронической или ОСН [9, 10]. Оба исследования показали эффективность в уменьшении застойных явлений, однако не оказали влияния на клинические исходы, такие как повторные госпитализации и смертность от любых причин.

Еще одно РКИ, EMPULSE, связанное с ранним началом применения эмпаглифлозина у пациентов, госпитализированных по поводу ОСН, также продемонстрировало его эффективность в улучшении клинических исходов [11]. Более того, эффективность эмпаглифлозина в сравнении с плацебо была независимой от ФВ ЛЖ и от наличия/отсутствия сахарного диабета (СД) (стратифицированный коэффициент "win ratio" составил 1,36, 95% ДИ: 1,09-1,68; $P = 0,0054$), тогда как безопасность была сопоставимой в группах сравнения.

Руководство по ОСН было все же пересмотрено в части стратегии ведения данной категории пациентов благодаря двум крупным исследованиям, COACH и STRONG-HF [12, 13]. Исследование COACH было нацелено на изменение стратегии ведения в зависимости от степени риска летального исхода и продемонстрировало снижение ПКТ от всех причин на 12% или госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в группе вмешательства по сравнению с контрольной группой (ОР 0,88, 95% ДИ: 0,78-0,99), что соответствует благоприятному эффекту лечения после выписки [12].

Исследование STRONG-HF подтвердило важность раннего начала болезнь-модифицирующей терапии у пациентов, поступивших по поводу эпизода ОСН, и последующей быстрой титрации при последующих визитах (**IB по ЕОК**) [13]. Это исследование было досрочно прекращено из-за потенциальных преимуществ вмешательства, т.к. первичный исход, включающий повторную госпитализацию по поводу СН или смерть от всех причин в течение 180 дней, произошел у 15,2% пациентов в группе интенсивного лечения по сравнению с 23,3% в группе стандартного лечения (скорректированное ОР 0,66, 95% ДИ: 0,50-0,86; $p = 0,0021$).

Рабочая группа также внесла изменения в рекомендации по управлению коморбидными пациентами и профилактике развития СН у пациентов с хрониче-

ской болезнью почек (ХБП), основанные на результатах РКИ по изучению дапаглифлозина (DAPA-CKD) и эмпаглифлозина (EMPA-KIDNEY) [14, 15]. Если в DAPA-CKD были включены пациенты с соотношением альбумина к креатинину в моче ≥ 200 мг/г и расчетной скоростью клубочковой фильтрации (pСКФ) 25-75 мл/мин/1,73 м², то в EMPA-KIDNEY была включена более широкая когорта пациентов с ХБП, включая пациентов с pСКФ 20-45 мл/мин/1,73 м², даже при отсутствии альбуминурии, и пациентов с pСКФ в пределах 45-90 мл/мин/1,73 м² и соотношением альбумина к креатинину в моче ≥ 200 мг/г. Оба исследования продемонстрировали достижение первичного исхода, заключающегося в совокупности устойчивого снижения pСКФ на $\geq 50\%$ или развития терминальной стадии заболевания почек или смерти, связанной с патологией почек или ССЗ в группе, получавшей дапаглифлозин по сравнению с группой плацебо, а также в снижении риска первичного комбинированного исхода прогрессирования заболевания почек или смерти от ССЗ в группе, получавшей эмпаглифлозин в сравнении с группой, получавшей плацебо.

В метаанализе, охватывающем все РКИ по применению ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 у пациентов с ХБП и СН, выявлено, что снижение числа госпитализаций по поводу СН и сердечно-сосудистой смертности было одинаковым независимо от наличия СД 2 типа в анамнезе (ОР 0,77, 95% ДИ: 0,73-0,81 у пациентов СД 2 типа и ОР 0,79, 95% ДИ: 0,72-0,87 у лиц без СД 2 типа) [16-18]. Однако статистическая значимость не была достигнута при рассмотрении только РКИ с ХБП.

Исходя из полученных результатов, ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 рекомендуются для применения у пациентов с ХБП (при pСКФ >20 -25 мл/мин/1,73 м²) и СД 2 типа с целью снижения риска госпитализаций, связанных с СН или сердечно-сосудистой смертности (**IA по ЕОК**).

Еще одним препаратом, рекомендованным в обновленных руководствах (**IA по ЕОК**), был селективный нестероидный антагонист альдостерона, финеренон, изученный в двух РКИ (FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD) у пациентов с диабетической болезнью почек [19, 20].

В исследовании FIDELIO-DKD финеренон значительно снижал риск развития почечной недостаточности на 18% по сравнению с плацебо (ОР 0,82, 95% ДИ: 0,73-0,93; $p=0,001$) при медиане наблюдения 2,6 года [19]. Хотя применение финеренона не показало статистически значимого снижения числа госпитализаций по поводу СН по сравнению с плацебо (ОР 0,86, 95% ДИ: 0,68-1,08), его использование было связано с уменьшением частоты возникновения основной вторичной точки, включающей сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт

миокарда, инсульт и госпитализацию по поводу СН (ОР 0,86, 95% ДИ: 0,75-0,98; $p=0,03$). Несмотря на то, что пациенты с СН со сниженной ФВ ЛЖ (ХСНсФВ) и II-IV функциональных классов по NYHA были исключены из исследования, тем не менее пациенты с бессимптомным течением I функционального класса по NYHA могли быть включены в исследование. Влияние финеренона на совокупность сердечно-сосудистых и почечных осложнений, включая госпитализацию по поводу СН, не зависело от предшествующего анамнеза СН [21].

В исследовании FIGARO-DKD, которое продолжалось в течение 3,4 лет, риск первичных исходов, включающих сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и госпитализацию по поводу СН, оказался ниже в группе, получавшей финеренон, по сравнению с группой, получавшей плацебо (ОР 0,87, 95% ДИ: 0,76-0,99; $p=0,03$) [20]. Это преимущество было обусловлено главным образом более низкой частотой госпитализации по поводу СН при применении финеренона по сравнению с плацебо (3,2% vs 4,4%, соответственно; ОР 0,71, 95% ДИ: 0,57-0,91).

Хотя частота гиперкалиемии была выше у пациентов, получавших финеренон, по сравнению с теми, кто принимал плацебо, но между группами лечения не было существенных различий в частоте других нежелательных явлений.

В руководствах 2021г была рекомендована коррекция железодефицитного состояния путем введения железа карбоксимальтозы с целью улучшения симптоматики СН, повышения толерантности к физическим нагрузкам и улучшения качества жизни (**IIa по ЕОК**), а также для уменьшения числа госпитализаций по поводу СН (**IIaB по ЕОК**) [4].

В 2023г был повышен класс и уровень доказательности в отношении внутривенного введения препаратов железа пациентам ХСНнФВ и ХСНунФВ до **IA по ЕОК** для улучшения качества жизни и облегчения симптоматики СН, а также был повышен уровень доказательности для внутривенной коррекции железом карбоксимальтозой пациентам со сниженной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ при наличии железодефицитного состояния с целью уменьшения числа госпитализаций по поводу СН до **IIa по ЕОК**. Эти изменения аргументированы результатами исследования IRONMAN, а также ряда метаанализов [22-26].

В IRONMAN проанализирована эффективность внутривенного применения железа деризомальтозата у пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ $<45\%$ и дефицитом железа, который определялся при насыщении трансферрина железом $<20\%$ или концентрации ферритина <100 мкг/л. ПКТ были повторные госпитализации по поводу СН и смерти от ССЗ [22]. У пациентов, получавших железа деризомальтозат, было зарегистри-

стрировано меньше количество событий ПКТ, но это различие не достигло статистической значимости (ОР 0,82, 95% ДИ: 0,66-1,02; $p=0,070$). Однако после учета влияния пандемии новой коронавирусной инфекции, различия в ПКТ достигли статистической значимости (ОР 0,76, 95% ДИ: 0,58-1,00; $p=0,047$). Тем не менее данный препарат не был включен в новые рекомендации 2023г.

В метаанализе, проведенном Graham FJ, et al., была подтверждена эффективность внутривенного введения препаратов железа по сравнению со стандартной терапией или плацебо у пациентов с СН и дефицитом железа в снижении совокупного риска всех госпитализаций по поводу СН и смерти от ССЗ (ОР 0,75, 95% ДИ: 0,61-0,93; $p<0,01$), а также риска первой госпитализации по поводу СН или смерти от ССЗ (отношение шансов (ОШ) 0,72, 95% ДИ: 0,53-0,99; $p=0,04$) [24]. Однако не было обнаружено существенного влияния ни на смертность от ССЗ (ОШ 0,86, 95% ДИ: 0,70-1,05; $p=0,14$), ни на смертность от всех причин (ОШ 0,93, 95% ДИ: 0,78-1,12; $p=0,47$). Схожие результаты были получены в ряде других метаанализов.

Литература/References

- Conrad N, Judge A, Tran J, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: A population-based study of 4 million individuals. *Lancet*. 2018;391:572-80. doi:10.1016/S0140-6736(17)32520-5.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(1):4-131. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
- Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: A report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:352-80. doi:10.1002/ehfj.2115.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627-39. doi:10.1093/eurheartj/ehad195.
- Docherty KF, Lam CSP, Rakshisha A, et al. Heart failure diagnosis in the general community — Who, how and when? A clinical consensus statement of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2023;25(8):1185-98. doi:10.1002/ehfj.2946.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2021;385:1451-61. doi:10.1056/NEJMoa2107038.
- Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2022;387:1089-98. doi:10.1056/NEJMoa2206286.
- Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet*. 2022;400:757-67. doi:10.1016/S0140-6736(22)01429-5.
- Mullens W, Daww J, Martens P, et al. Acetazolamide in acute decompensated heart failure with volume overload. *N Engl J Med*. 2022;387:1185-95. doi:10.1056/NEJMoa2203094.
- Trullàs JC, Morales-Rull JL, Casado J, et al. Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial. *Eur Heart J*. 2023;44:411-21. doi:10.1093/eurheartj/ehac689.
- Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med*. 2022;28:568-74. doi:10.1038/s41591-021-01659-1.
- Lee DS, Straus SE, Farkouh ME, et al. Trial of an intervention to improve acute heart failure outcomes. *N Engl J Med*. 2023;388:22-32. doi:10.1056/NEJMoa2211680.
- Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet*. 2022;400:1938-52. doi:10.1016/S0140-6736(22)02076-1.
- Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1436-46. doi:10.1056/NEJMoa2024816.
- The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2023;388:117-27. doi:10.1056/NEJMoa2204233.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380:2295-306. doi:10.1056/NEJMoa1811744.
- Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2021;384:129-39. doi:10.1056/NEJMoa2030186.
- Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet*. 2022;400:1788-801. doi:10.1016/S0140-6736(22)02074-8.
- Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383:2219-29. doi:10.1056/NEJMoa2025845.
- Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385:2252-63. doi:10.1056/NEJMoa2110956.
- Filippatos G, Pitt B, Agarwal R, et al. Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes with and without heart failure: a prespecified subgroup analysis of the FIDELIO-DKD trial. *Eur J Heart Fail*. 2022;24:996-1005. doi:10.1002/ehfj.2469.
- Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, et al. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet*. 2022;400:2199-209. doi:10.1016/S0140-6736(22)02083-9.
- Salah HM, Savarese G, Rosano GMC, et al. Intravenous iron infusion in patients with heart failure: a systematic review and study-level meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2023;10:1473-80. doi:10.1002/ehf2.14310.
- Graham FJ, Pellicori P, Kalra PR, et al. Intravenous iron in patients with heart failure and iron deficiency: an updated meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2023;25:528-37. doi:10.1002/ehfj.2810.
- Vukadinovic D, Abdin A, Emrich I, et al. Efficacy and safety of intravenous iron repletion in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Clin Res Cardiol*. 2023;112:954-66. doi:10.1007/s00392-023-02207-2.
- Anker SD, Khan MS, Butler J, et al. Effect of intravenous iron replacement on recurrent heart failure hospitalizations and cardiovascular mortality in patients with heart failure and iron deficiency: a Bayesian meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2023;25(7):1080-90. doi:10.1002/ehfj.2860.

Заключение

Таким образом, введение впервые рекомендаций по лечению пациентов с умеренно сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ на основе последних исследований представляет собой значительный прогресс в управлении СН. Новые рекомендации выделяют важность раннего вмешательства, стратегий лечения и интеграции инновационных методов для достижения лучших клинических результатов. Они обеспечивают медицинским работникам необходимые инструменты и рекомендации для оптимального управления СН с целью улучшения прогноза и качества жизни пациентов.

Тем не менее необходимо продолжить исследования и разработку, чтобы более глубоко понять долгосрочные последствия и оптимальные стратегии лечения. Это позволит дополнить и уточнить текущие рекомендации, а также расширить доступ к инновационным методам лечения для всех пациентов, страдающих СН.

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



Синдром Коуниса 1 типа: повторные инфаркты миокарда у пациентки с аспирин-индуцированным респираторным заболеванием. Клинический случай

Болдуева С. А.¹, Ярмош И. В.¹, Гузева В. М.^{1,2}, Негрей Я. В.¹, Савельева М. А.¹

Введение. Представлено клиническое наблюдение синдрома Коуниса 1 типа у пациентки с повторными инфарктами миокарда (ИМ) без обструкции коронарных артерий (ИМБОКА) вследствие вазоспазма на фоне реакции гиперчувствительности. Информированность врачей о данной патологии позволит выявлять причины ИМБОКА и назначать патогенетически обоснованное лечение.

Краткое описание. У женщины 51 года с аспирин-индуцированным респираторным заболеванием (бронхиальная астма (БА), полипозный риносинусит, гиперчувствительность к аспирину, эозинофилия) без факторов сердечно-сосудистого риска в течение 6 мес. на фоне вазоспастической стенокардии развились три повторных ИМ. Несмотря на типичную клиническую картину, стойкую элевацию сегмента ST при электрокардиографии, неизменные коронарные артерии при коронароангиографии вазоспастический генез ИМ был установлен не сразу. Пациентка длительно получала лечение по поводу ИМ 1 типа, включая бета-адреноблокаторы. Повторные ИМ произошли на фоне приступа БА. Во время второй и третьей госпитализации по поводу ИМ при коронароангиографии был зарегистрирован спазм правой коронарной артерии, полностью разрешившийся при введении нитроглицерина. Благодаря внутрикоронарному ультразвуковому исследованию удалось исключить атеросклеротическое поражение инфаркт-связанной артерии. В дальнейшем присоединилась микроваскулярная стенокардия, которая была подтверждена при позитронно-эмиссионной томографии. Вазоспастическая стенокардия в сочетании с микроваскулярной, перенесенные ИМБОКА на фоне приступов БА были расценены как синдром Коуниса 1 типа. В последующие 2 года пациентка получала патогенетическое лечение, повторных сердечно-сосудистых событий не наблюдалось.

Дискуссия. Недостаточная информированность врачей о синдроме Коуниса определила неполное обследование больной ИМБОКА, назначение патогенетически необоснованного лечения, что могло способствовать развитию повторных ИМ в течение 6 мес.

Ключевые слова: синдром Коуниса, аспирин-индуцированное респираторное заболевание, бронхиальная астма, вазоспастическая стенокардия, микроваскулярная стенокардия, инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий, клинический случай.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²СПб ГБУЗ Городская больница № 40, Санкт-Петербург, Россия.

Болдуева С. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-1898-084X, Ярмош И. В.* — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0001-9430-3851, Гузева В. М. — аспирант кафедры факультетской терапии, врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-8886-3086, Негрей Я. В. — студентка 6 курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-3627-4612, Савельева М. А. — студентка 6 курса лечебного факультета, ORCID: 0009-0008-5667-115X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
yarmosh06@mail.ru

АИРЗ — аспирин-индуцированное респираторное заболевание, БА — бронхиальная астма, ББ — бета-адреноблокаторы, БМКК — блокаторы медленных кальциевых каналов, ВС — вазоспастическая стенокардия, ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, ИМ — инфаркт миокарда, ИМБОКА — инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий, КА — коронарные артерии, КАГ — коронароангиография, ЛЖ — левый желудочек, МВС — микроваскулярная стенокардия, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСnST — острый коронарный синдром с подъемом ST, ОКТ — оптическая когерентная томография, ПАТ — периферическая артериальная тонометрия, ПКА — правая коронарная артерия, ПНП — пролонгированные нитропрепараты, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, СК — синдром Коуниса, ФН — физическая нагрузка, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭЗВД — эндотелий-зависимая вазодилатация, ЭКГ — электрокардиография, ЭНЗВД — эндотелий-независимая вазодилатация, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, IgE — иммуноглобулин E.

Рукопись получена 21.03.2024

Рецензия получена 05.04.2024

Принята к публикации 19.05.2024



Для цитирования: Болдуева С. А., Ярмош И. В., Гузева В. М., Негрей Я. В., Савельева М. А. Синдром Коуниса 1 типа: повторные инфаркты миокарда у пациентки с аспирин-индуцированным респираторным заболеванием. Клинический случай. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(2S):5849. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5849. EDN BTDLRT

Type 1 Kounis syndrome: recurrent myocardial infarctions in a patient with aspirin-exacerbated respiratory disease: a case report

Boldueva S. A.¹, Yarmosh I. V.¹, Guzeva V. M.^{1,2}, Negrey Ya. V.¹, Savelyeva M. A.¹

Introduction. We present a case of type 1 Kounis syndrome in a patient with recurrent myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) due to allergic coronary vasospasm. Awareness of doctors about this pathology will allow identifying the MINOCA causes and prescribing pathogenetic treatment.

Brief description. A 51-year-old woman with aspirin-exacerbated respiratory disease (asthma, rhinosinusitis with nasal polyposis, aspirin hypersensitivity, eosinophilia) without cardiovascular risk factors developed three recurrent myocardial infarctions against the background of vasospastic angina over a 6-month period. Despite the typical clinical performance, stable ST segment elevation, unchanged coronary arteries on coronary angiography, the vasospastic

MI was not immediately established. The patient received long-term treatment for type 1 MI, including beta-blockers. Recurrent MI occurred against the background of an asthma attack. During the second and third hospitalization for MI, coronary angiography revealed a spasm of the right coronary artery, which completely resolved with the nitroglycerin administration. Intracoronary ultrasound made it possible to rule out atherosclerotic involvement of the infarct-related artery. Subsequently, microvascular angina developed, which was confirmed by positron emission tomography. Vasospastic angina in combination with microvascular angina, MIBOCA with asthma attacks, were regarded as type 1 Kounis syndrome. Over the next 2 years, the patient received pathogenetic treatment, and no recurrent cardiovascular events were observed.

Discussion. Lack of awareness about Kounis syndrome led to incomplete examination of the patient with MIBOCA and the prescription of pathogenetically unreasonable therapy, which could contribute to recurrent MI within 6 months.

Keywords: Kounis syndrome, aspirin-exacerbated respiratory disease, asthma, vasospastic angina, microvascular angina, myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries, case report.

Relationships and Activities: none.

¹I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg; ²City Hospital № 40, St. Petersburg, Russia.

Boldueva S.A. ORCID: 0000-0002-1898-084X, Yarmosh I.V.* ORCID: 0000-0001-9430-3851, Guzeva V.M. ORCID: 0000-0001-8886-3086, Negrey Ya. V. ORCID: 0000-0003-3627-4612, Savelyeva M.A. ORCID: 0009-0008-5667-115X.

*Corresponding author: yarmosh06@mail.ru

Received: 21.03.2024 **Revision Received:** 05.04.2024 **Accepted:** 19.05.2024

For citation: Boldueva S.A., Yarmosh I.V., Guzeva V.M., Negrey Ya. V., Savelyeva M.A. Type 1 Kounis syndrome: recurrent myocardial infarctions in a patient with aspirin-exacerbated respiratory disease: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(2S):5849. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5849. EDN BTDLRT

Ключевые моменты

- Синдром Коуниса 1 типа следует учитывать при дифференциальной диагностике инфаркта миокарда без обструкции коронарных артерий у пациентов с одновременным проявлением реакции гиперчувствительности (например, приступом бронхиальной астмы при аспириин-индуцируемом респираторном заболевании).
- Редкая встречаемость синдрома Коуниса может быть объяснена низкой информированностью врачей о диагностических критериях этого синдрома, трудностями в рутинной клинической практике инструментального подтверждения вазоспастической стенокардии и лабораторного подтверждения реакции гиперчувствительности.
- Лечение синдрома Коуниса — это одновременное воздействие на острый коронарный синдром и реакцию гиперчувствительности.

Синдром Коуниса (СК) был описан Kounis N. G., Zavras G. M. в 1991г как "аллергический инфаркт миокарда (ИМ)", развивающийся на фоне реакции гиперчувствительности. В настоящее время к этому синдрому относят также вазоспастическую (ВС) и микроваскулярную стенокардию (МВС). Основной механизм развития СК — спазм субэпикардиальных коронарных артерий (КА) и микрососудов, вызванный медиаторами воспаления (гистамин, лейкотриены и др.), высвобождающимися — как опосредованно через иммуноглобулин Е (IgE), так и без его участия [1]. Аллергенами/триггерами являются чаще всего лекарственные средства (51,7%), реже — бронхиальная астма (БА), крапивница (2,4%) [2-4]. Потенциальным триггером СК является аспириин-индуцированное респираторное заболевание (АИРЗ), включающее БА, хронический полипозный риносинусит, гиперчувствительность неаллергического типа к аспирину и другим нестероидным противовоспалительным

Key messages

- Type 1 Kounis syndrome should be considered in the differential diagnosis of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries in patients with a simultaneous hypersensitivity reaction (for example, an asthma attack with aspirin-exacerbated respiratory disease).
- The rare occurrence of Kounis syndrome can be explained by the low awareness about the diagnostic criteria of this syndrome, the difficulties of vasospastic angina verification and laboratory confirmation of hypersensitivity reactions.
- Treatment of Kounis syndrome is a simultaneous management of acute coronary syndrome and hypersensitivity reaction.

препаратам (НПВП), эозинофилию. Патогенез АИРЗ до конца не изучен, но ключевую роль в его развитии, как и при СК, играют эозинофилы и лейкотриены. АИРЗ встречается в общей популяции с частотой 0,3-0,6%, а среди больных БА — 4-15% [5, 6]. Частота встречаемости СК среди госпитализированных с реакциями гиперчувствительности составила 3,4% в Турции, 1,1% — в США [1]. Развитие СК при неизмененных КА относится к 1 типу, на фоне коронарного атеросклероза — ко 2 или 3 типу [2].

Представлено клиническое наблюдение СК 1 типа, ассоциированного с АИРЗ, с целью информирования о новой патологии.

Клинический случай

Женщина 1970 г.р., без факторов кардиоваскулярного риска, с анамнезом АИРЗ, протекавшего с эозинофилией крови (10-15%) с 2019г и нормальным уровнем IgE, обратилась в клинику СЗГМУ им. И.И. Мечникова в апреле 2022г с жалобами на ангинозные боли ночью в покое и днем при физических нагрузках (ФН). Из анамнеза известно, что эпизоды ангинозной боли появились в 2020г через

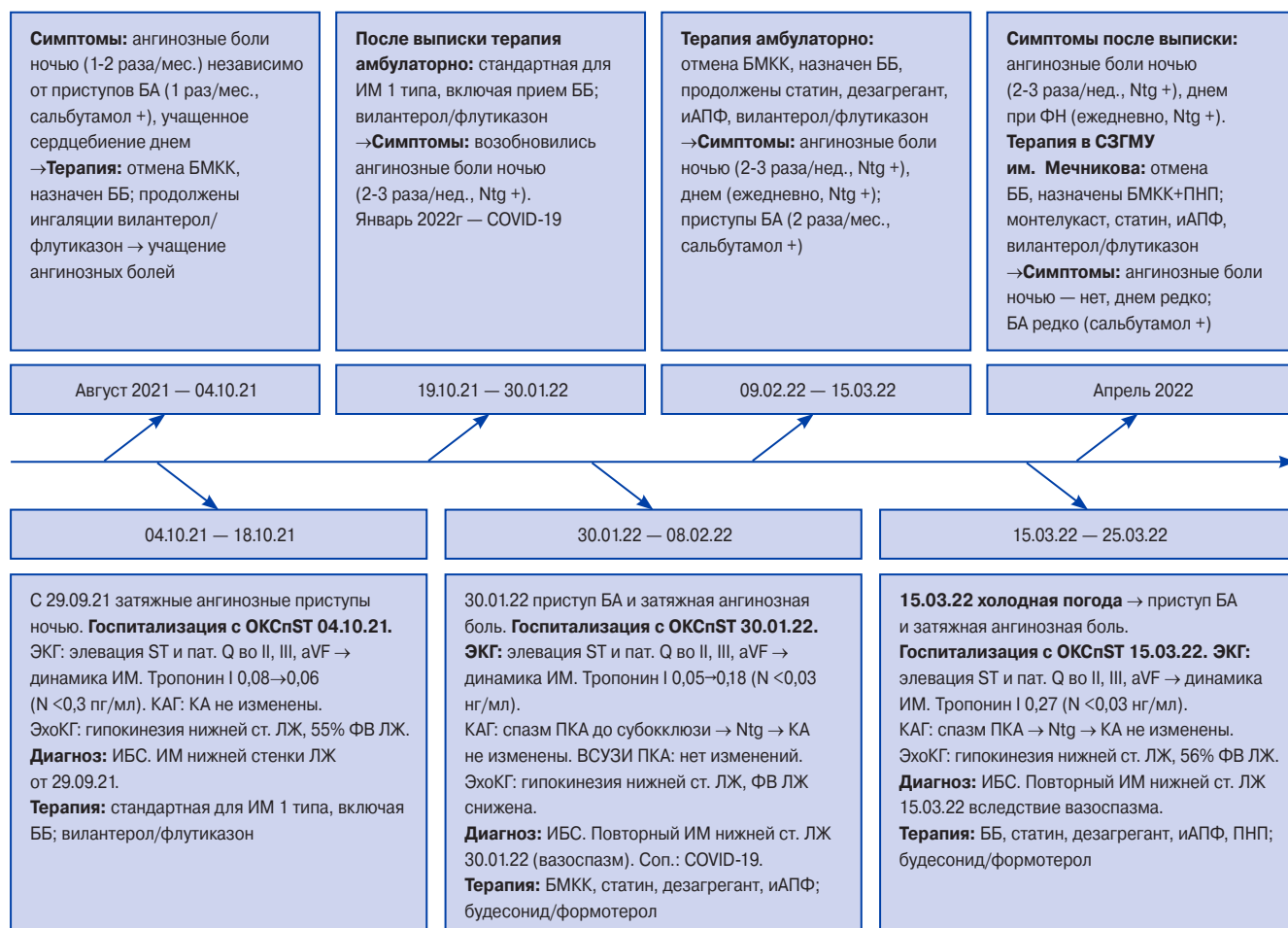


Рис. 1. Временная шкала.

Сокращения: БА — бронхиальная астма, ББ — бета-адреноблокатор, БМКК — блокатор медленных кальциевых каналов, ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, КА — коронарные артерии, КАГ — коронароангиография, ЛЖ — левый желудочек, ОКСпST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ПКА — правая коронарная артерия, ПНП — пролонгированный нитропрепарат, ФВ — фракция выброса, ФН — физическая нагрузка, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, N — норма, Ntg — нитроглицерин.

месяц после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19), возникали ночью в покое 1-2 раза/мес., купировались самостоятельно через 10-15 мин, могли сопровождаться общей слабостью, потливостью, гипотензией, тахикардией, чувством нехватки воздуха, иногда тошнотой, головной болью, предобморочным состоянием, вне приступа БА. Также с этого времени беспокоила днем повышенная частота сердечных сокращений (ЧСС). Лечение: периодически монтелукаст, постоянно вилантерол/флутиказон, по требованию сальбутамол. В июне 2021г был назначен блокатор медленных кальциевых каналов (БМКК) с целью контроля ЧСС. В течение 2 мес. ангинозные боли не беспокоили. Хронология событий изложена на рисунке 1.

В августе 2021г амбулаторно был назначен бета-адреноблокатор (ББ) бисопролол 2,5 мг/сут. вместо БМКК ввиду, со слов пациентки, недостаточного

контроля ЧСС. Ангинозные боли возобновились, а с 20.09.2021 участились и стали принимать затяжной характер. После 29.09.2021, когда пациентка пережила наиболее интенсивный и длительный эпизод ангинозной боли (в течение 1,5 ч), при последующих рецидивах болей она начала применять нитроглицерин. 04.10.2021 в связи с очередным приступом ангинозной боли пациентка была госпитализирована с диагнозом острого коронарного синдрома (ОКС) с подъемом ST (ОКСпST). В стационаре, несмотря на отрицательные значения тропонина, объясняющиеся поздними сроками госпитализации, на основании электрокардиографии (ЭКГ) — впервые выявленная стойкая элевация сегмента ST II, III, aVF, и эхокардиографии (ЭхоКГ) — впервые выявленная гипокинезия нижней стенки левого желудочка (ЛЖ), был установлен диагноз ИМ нижней стенки ЛЖ от 29.09.2021 на фоне неизмененных КА по данным

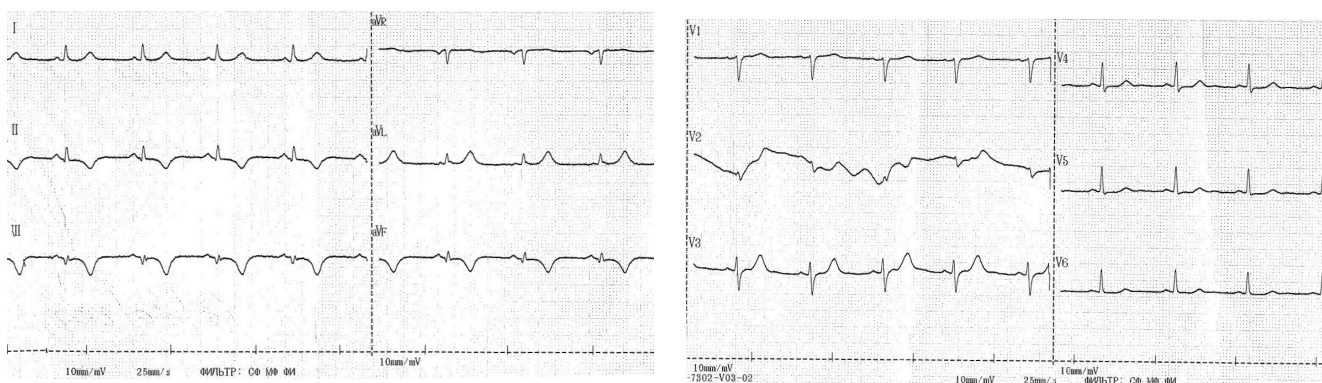


Рис. 2 А. Электрокардиограмма (25 мм/с, 10 мм/мВ) 18.10.2021: синусовый ритм, 72 уд./мин, патологический Q и (-) Т в III, aVF.

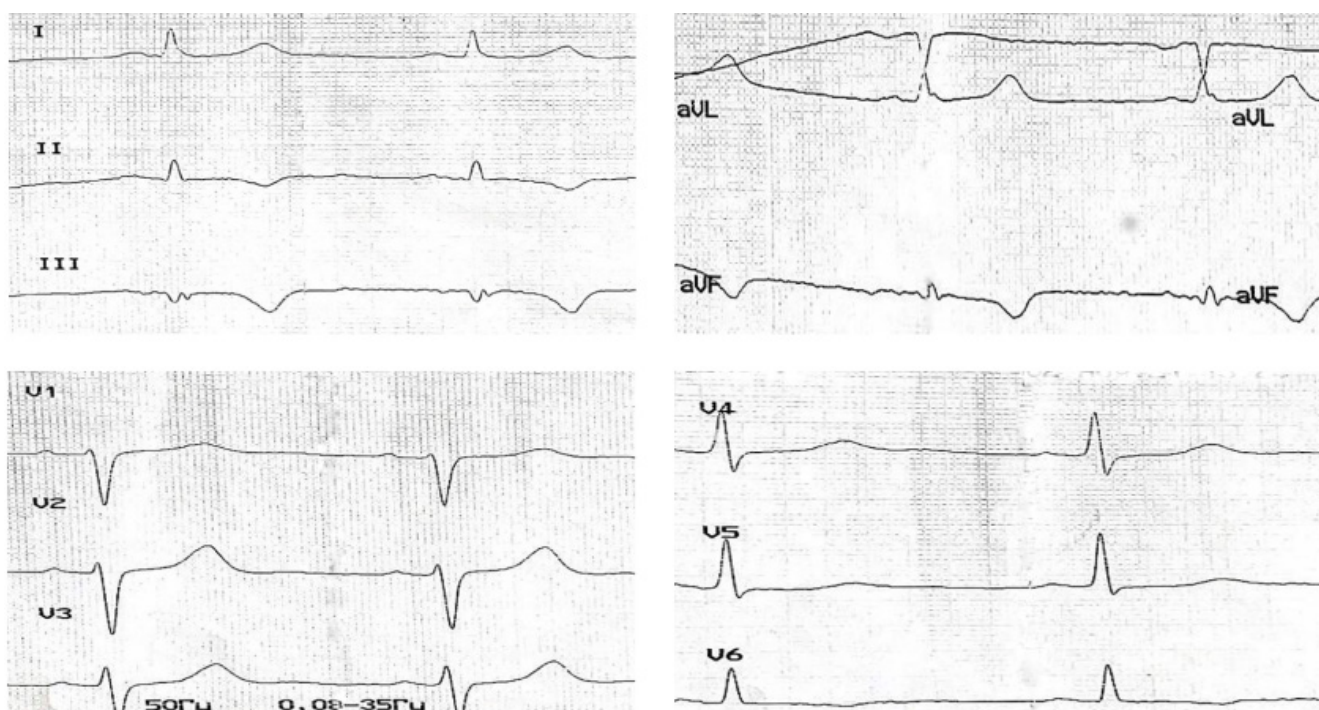


Рис. 2 Б. Электрокардиограмма (50 мм/с, 10 мм/мВ) 02.11.2021: синусовый ритм, 66 уд./мин, патологический Q и (-) Т в III, aVF.

коронароангиографии (КАГ). На доступных нам ЭКГ от 18.10.2021 — признаки подострой стадии ИМ (рис. 2 А). До ИМ, в июне 2021г плановые ЭКГ и ЭхоКГ — вариант нормы. Липидограмма (ммоль/л): холестерин 4,83, липопротеиды низкой плотности 3,18, триглицериды 1,11. Пациентка получала стандартную для ИМ 1 типа терапию, включавшую двойную дезагрегантную терапию (аспирин и клопидогрел) и ББ. Аспирин был отменен из-за обострения АИРЗ. После выписки из стационара больная придерживалась рекомендованной терапии. Ангинозные боли беспокоили ночью 3-4 раза/нед., купировались нитроглицерином. На ЭКГ от 02.11.2021 сохранялись признаки перенесенного ИМ нижней стенки ЛЖ в виде патологических зубцов Q и (-) зубцов Т в отведениях III, aVF (рис. 2 Б).

30.01.2022 на фоне COVID-19 развились приступ БА и одновременно (через 1-2 мин) затяжная ангинозная боль. Пациентка была своевременно госпитализирована с диагнозом ОКСпСТ. Во время экстренной КАГ был впервые зарегистрирован спазм правой КА (ПКА) до субокклюзии (рис. 3 А), который был полностью устранен при интракоронарном введении нитроглицерина (рис. 3 Б). Внутрикоронарное ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) ПКА исключило атеросклеротическое поражение (рис. 3 В). У пациентки был диагностирован повторный ИМ нижней стенки ЛЖ вследствие вазоспазма, а также COVID-19. Схема лечения включала БМКК, прием которого был рекомендован после выписки. Однако амбулаторно БМКК вновь был заменен на ББ, после чего ангинозные боли, купировавшиеся нитроглицерином, возоб-

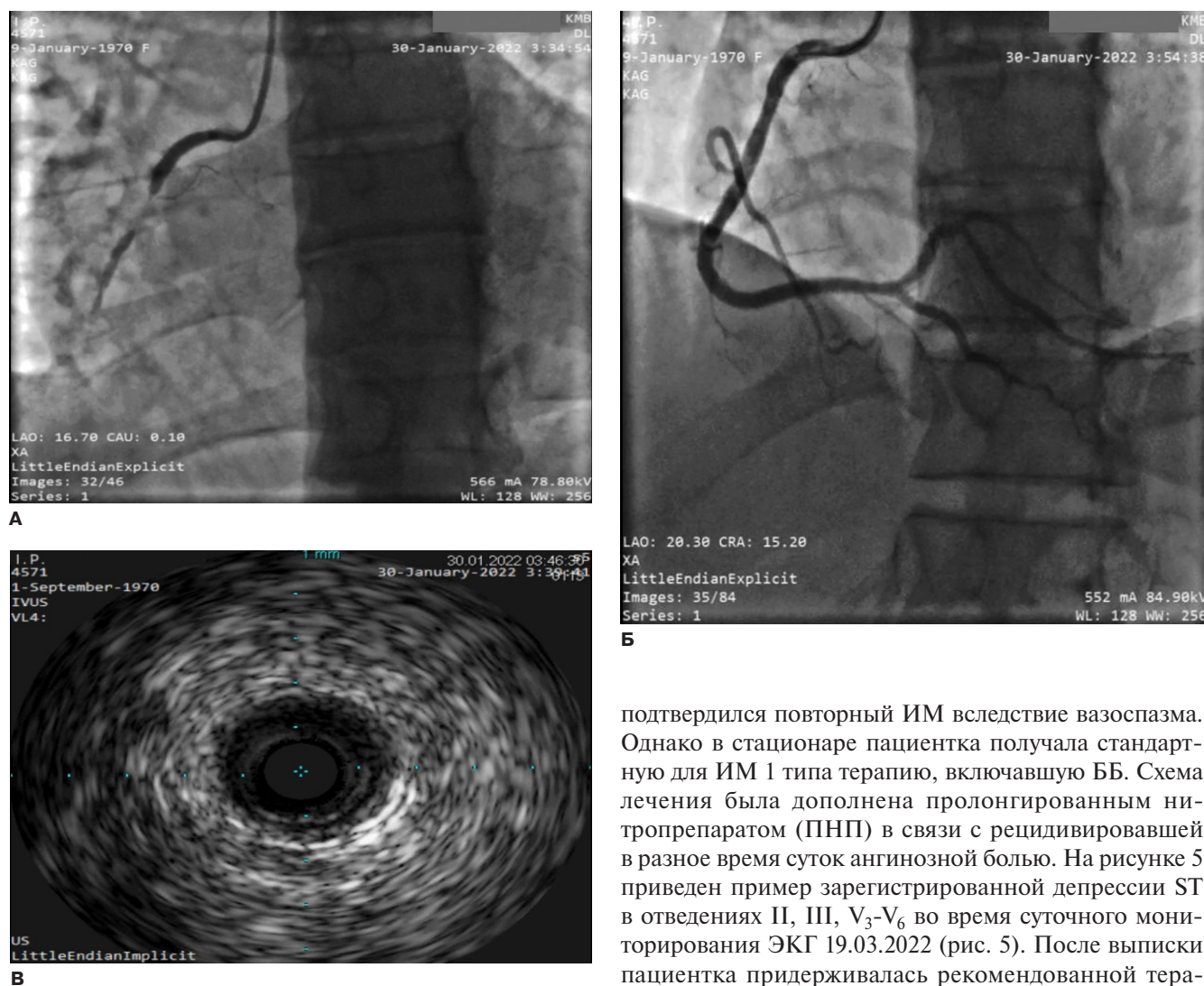


Рис. 3. КАГ 30.01.2022: **А** — субокклюзия ПКА, **Б** — ПКА без гемодинамически значимых стенозов после интراكоронарного введения нитроглицерина, **В** — внутрикоронарное ультразвуковое исследование ПКА: без признаков атеросклеротического поражения.

новились по ночам в покое (3-4 раза/нед.) и начали беспокоить днем при ФН.

15.03.2022 днем при выходе на улицу в холодную погоду развился приступ БА, и вскоре (примерно через 10 мин) появилась затяжная ангинозная боль. Пациентка обратилась в ближайший медицинский центр, где ей оказали неотложную помощь. Приступ БА был купирован (дексаметазон внутривенно, фенотерол/ипратропия бромид ингаляционно). На ЭКГ выявлена — элевация ST в отведениях II, III, aVF с дискордантными изменениями (рис. 4). Пациентка была срочно госпитализирована с диагнозом ОКСпST. При экстренной КАГ: спазмы ПКА на различных уровнях, разрешившиеся при интراكоронарном введении нитроглицерина. На основании положительного тропонинового теста, динамики ЭКГ

подтвердился повторный ИМ вследствие вазоспазма. Однако в стационаре пациентка получала стандартную для ИМ 1 типа терапию, включавшую ББ. Схема лечения была дополнена пролонгированным нитропрепаратом (ПНП) в связи с рецидивировавшей в разное время суток ангинозной болью. На рисунке 5 приведен пример зарегистрированной депрессии ST в отведениях II, III, V₃-V₆ во время суточного мониторирования ЭКГ 19.03.2022 (рис. 5). После выписки пациентка придерживалась рекомендованной терапии. Ангинозные боли беспокоили как ночью в покое, так и днем при ФН с положительным эффектом от нитроглицерина.

В апреле 2022г во время консультации в СЗГМУ им. И.И. Мечникова при объективном осмотре по системам органов без особенностей. Индекс массы тела 29 кг/м². Пациентке был поставлен диагноз: ишемическая болезнь сердца, ВС, МВС, повторные ИМ 2 типа (29.09.2021, 30.01.2022, 15.03.2022) как проявление СК 1 типа. Фон: АИРЗ. Были рекомендованы отмена ББ, прием БМКК в сочетании с ПНП, монтелукаста. Проведено дообследование. Стресс-ЭхоКГ оказалась неинформативной ввиду исходной тахисистолии и быстрого достижения субмаксимальной ЧСС. К неинвазивным методам диагностики МВС относят периферическую артериальную тонометрию (ПАТ) и позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) миокарда с пробами (аденозиновой и холодной) [7]. ПАТ и холодная проба при ПЭТ позволяют оценивать нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) вследствие эндотелиальной дисфункции, а аденозиновая проба — нарушения

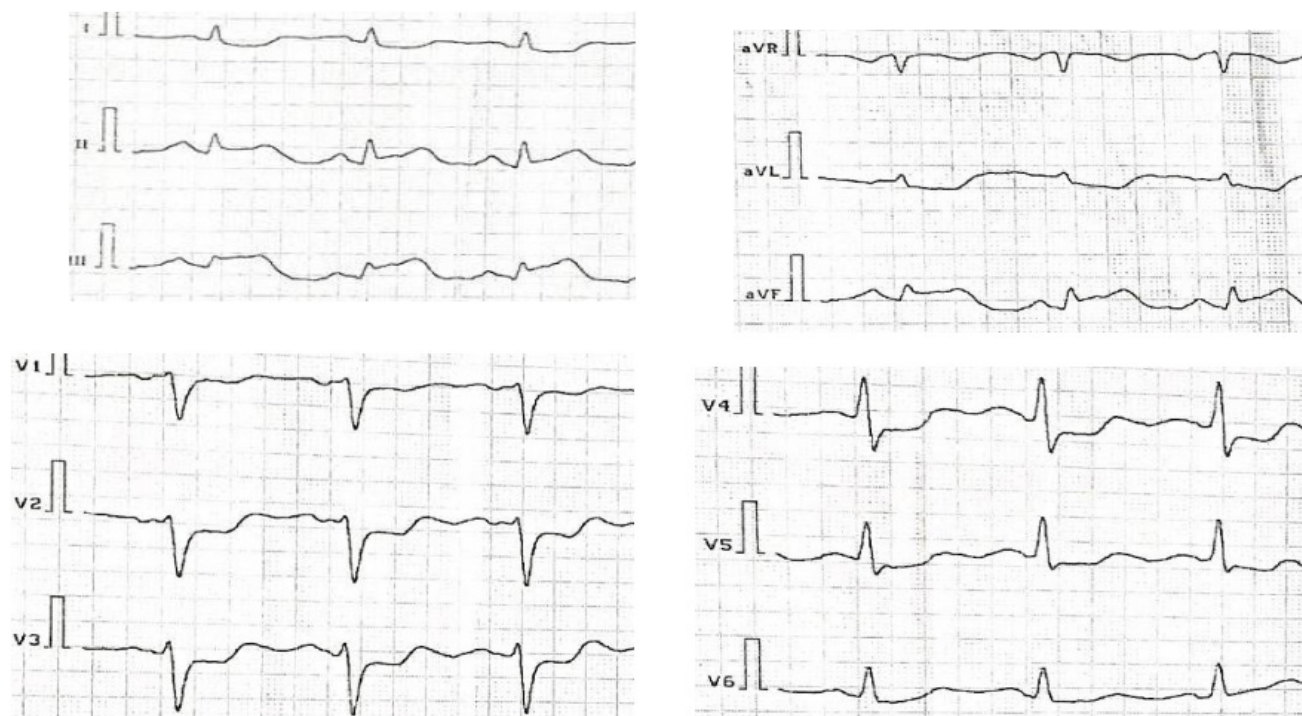


Рис. 4. Электрокардиограмма (50 мм/с, 10 мм/мВ) 15.03.2022: синусовый ритм, 120 уд./мин, элевация ST в II, III, aVF с дискордантными изменениями.

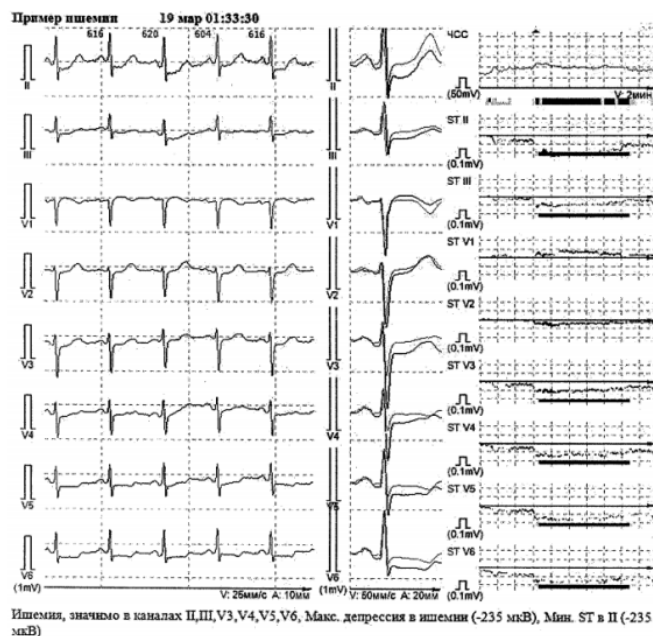


Рис. 5. Суточное мониторирование ЭКГ 19.03.2022: депрессия ST в отведениях II, III, V₃-V₆ во время приступа ангинозной боли.

эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНЗВД). Метод ПАТ имеет высокую корреляционную связь с инвазивным способом оценки ЭЗВД — вазореактивным тестом с ацетилхолином во время КАГ — и при индексе реактивной гиперемии <1,67 свидетельствует о наличии нарушений ЭЗВД [8-10]. У на-

шей пациентки были выявлены при ПАТ нарушения ЭЗВД (индекс реактивной гиперемии 1,03), которые были подтверждены положительной холодной пробой при ПЭТ (снижение кровотока на уровне микроциркуляторного русла преимущественно в бассейне ПКА). Аденозиновая проба оказалась отрицательной. Таким образом, у больной была подтверждена МВС, протекающая с нарушениями ЭЗВД, поэтому вместе с БКК был назначен никорандил вместо ПНП. За время наблюдения в последующие 2 года ангинозные боли ночью не беспокоили, днем при ФН — редко (1-2 раза/мес.), повторных сердечно-сосудистых событий не было. Пациентка наблюдается у кардиолога, пульмонолога, отоларинголога.

Обсуждение

В литературе представлены немногочисленные случаи СК 1 типа у больных АИРЗ, у которых ВС и/или ИМ развивались чаще при контакте с НПВП или без установленного триггера [11, 12]. У нашей пациентки ВС появилась до назначения ББ на фоне существовавшего АИРЗ, но ББ, безусловно, усугубляли течение ВС. Временная связь двух повторных ИМ с приступами БА у пациентки соответствует критериям СК. Что касается первого ИМ, развившегося вне приступа БА, но на фоне АИРЗ, то, на наш взгляд, этот ИМ также можно рассматривать с позиции СК, т.к. БА, не является единственным проявлением АИРЗ. В литературе встречаются описания клинических случаев СК у больных АИРЗ без при-

ступа БА [11, 12]. Современное представление о СК как о мультисистемном заболевании, причиной которого может быть АИРЗ, предполагает возможность появления у пациента не только кардиальных, но и респираторных, гастроинтестинальных и/или кожных проявлений реакции гиперчувствительности [1]. При СК рекомендуется в первые часы определять уровень факторов воспаления (триптазы или гистамина). По данным литературы повышенный уровень триптазы был обнаружен у 80,6% больных СК, повышенный уровень IgE у 75,7%, эозинофилия — в 58% случаев [2]. При АИРЗ, учитывая современное представление о его патогенезе, следует ожидать повышение уровня лейкотриена E₄ [1, 5]. Однако в описаниях клинических случаев СК у больных АИРЗ, как и у нашей больной, не проводилось лабораторной диагностики реакции гиперчувствительности.

При СК развитие ИМ возникает в 77% случаев, и чаще — с элевацией сегмента ST [2]. У нашей больной все ИМ проявлялись типично (ангинозной формой), сопровождалась стойкой элевацией ST на ЭКГ. Повторные ИМ подтверждены положительным тропониновым тестом. Тропониновый тест при первом ИМ был отрицательным в связи с поздней госпитализацией пациентки (как известно, уровень тропонина I может нормализовываться к концу первой недели ИМ), но по ЭКГ определялась подострая стадия ИМ с патологическими зубцами Q (рис. 2) и впервые выявленная гипокинезия нижней стенки при ЭхоКГ. Локализация всех ИМ соответствовала бассейну ПКА, в которой дважды при КАГ выявлялись спазмы на разных уровнях. При этом сохраненная фракция выброса ЛЖ после третьего ИМ, вероятнее всего, связана с развитием нетрансмуральных повторных ИМ ввиду своевременного получения медицинской помощи.

При СК чаще выявляются неизменные КА (1 тип), реже — нестабильная атеросклеротическая бляшка (2 тип) или тромбоз/рестеноз стента (3 тип) [2]. По данным трех КАГ у пациентки развились ИМ без обструкции КА (ИМБОКА), что требовало уточнения генеза ИМ. Проведение ВСУЗИ или оптической когерентной томографии (ОКТ) позволяет исключать ИМ 1 типа вследствие эрозии/разрыва небольшой атеросклеротической бляшки, а также — ИМ 2 типа на фоне вазоспазма или вследствие диссекции КА [13]. Первый ИМБОКА у больной был расценен как ИМ 1 типа, т.к. не было ВСУЗИ/ОКТ, что обусловило медикаментозную терапию, включавшую ББ и дезагреганты. Однако в атеротромботическом генезе ИМ следовало усомниться, учитывая отсутствие у больной факторов кардиоваскулярного риска (за исключением очень умеренного повышения липопротеидов низкой плотности) и неизменных КА. Структурные изменения в инфаркт-связанной ПКА удалось исключить благодаря выполненному ВСУЗИ только во вторую госпитализацию.

Спонтанный спазм КА при СК визуализируется редко — 16,3% [2], а у данной пациентки спазм был зарегистрирован дважды (КАГ 30.01.2022, 15.03.2022). Развитие ИМБОКА вследствие вазоспазма на фоне приступов БА у больной АИРЗ представляет собой 1 тип СК. Несмотря на очевидность признаков коронароспазма, пациентка длительно получала патогенетически необоснованную терапию, включавшую ББ.

Первые два ИМ развились на фоне ВС (ангинозные боли в покое, ночью; элевация ST на ЭКГ во время болей), третий — на фоне ВС в сочетании с недооцененной в течение длительного времени МВС (ангинозные боли во время ФН; депрессия ST во время суточного мониторирования ЭКГ). Как указывалось, с современных позиций СК включает и МВС [1]. Однако описаний клинических случаев СК при МВС нам не встретилось. Стандартом диагностики ВС, МВС являются инвазивные вазореактивные тесты [8, 14], которые в России не проводят. Альтернативой является ПЭТ или магнитно-резонансная томография миокарда с холодной пробой и аденозином для выявления нарушений, соответственно, ЭЗВД и ЭНЗВД, а также с помощью ПАТ [7-9]. У больной и ПЭТ миокарда, и ПАТ подтвердили наличие нарушений ЭЗВД и МВС. Следует отметить временную связь ВС и МВС с COVID-19, вероятно, усугубившего эндотелиальную дисфункцию у больной АИРЗ [15].

Патогенетически обоснованным при СК 1 типа является назначение лекарственных средств с вазодилатирующим эффектом (БМКК/ПНП, никорандил) [1, 2], а при АИРЗ — антагонистов лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст) [5, 6]. Общим для ведения больных АИРЗ и СК является устранение контакта с известным триггером (прежде всего, НПВП) и отмена ББ, провоцирующих как бронхоспазм, так и коронарный вазоспазм [1, 2, 6], что наглядно продемонстрировал представленный клинический случай.

Назначение патогенетически обоснованного лечения больной СК 1 типа, ассоциированного с АИРЗ, позволило улучшить качество жизни и прогноз пациентки: при наблюдении в течение 2 лет новых сердечно-сосудистых событий не наблюдалось.

Заключение

У больной АИРЗ повторные ИМ развились на фоне ВС в сочетании с МВС при отсутствии обструкции КА, что было расценено как проявление СК 1 типа. Для подтверждения вазоспазма необходима регистрация преходящей элевации ST на ЭКГ во время ангинозной боли, динамического сужения КА при КАГ, разрешающегося на фоне нитроглицерина. ВСУЗИ и ОКТ позволяют исключить структурные изменения КА, что важно в поиске причин ИМБОКА. Для диагностики ВС и МВС можно использовать неинвазивные методы, такие как ПАТ и ПЭТ с диагностически-

ми пробами. Лечение СК 1 типа, ассоциированного с АИРЗ, включает устранение контакта с известными триггерами (прежде всего, НПВП), отмену ББ, назначение лекарственных средств с вазодилатирующим эффектом и антагонистов лейкотриеновых рецепторов.

Литература/References

- Kounis NG, Konari I, Velissaris D, et al. Kounis Syndrome — not a Single-organ Arterial Disorder but a Multisystem and Multidisciplinary Disease. *Balkan Med J*. 2019;36:212-21. doi:10.4274/balkanmedj.galenos.2019.2019.5.62.
- Roumeliotis A, Davlourous P, Anastasopoulou M, et al. Allergy Associated Myocardial Infarction: A Comprehensive Report of Clinical Presentation, Diagnosis and Management of Kounis Syndrome. *Vaccines*. 2022;10(1):38. doi:10.3390/vaccines10010038.
- Li J, Zheng J, Zhou Y, et al. Acute coronary syndrome secondary to allergic coronary vasospasm (Kounis Syndrome): a case series, follow-up and literature review. *BMC Cardiovascular Disord*. 2018;18(1):42. doi:10.1186/s12872-018-0781-9.
- Kalatsei LV, Snezhitskiy VA, Hrib SN, et al. Clinical case of allergic acute coronary syndrome (Kounis syndrome) caused by cold urticaria. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2021;19(2):229-35. (In Russ.) Колоцей Л.В., Снежицкий В.А., Гриб С.Н. и др. Клинический случай аллергического острого коронарного синдрома (синдрома Коуниса), вызванного холодовой крапивницей. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2021;19(2):229-35. doi:10.25298/2221-8785-2021-19-2-229-235.
- Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. *Allergy*. 2019;74(1):28-39. doi:10.1111/all.13599.
- De VA, Kochetkov AI, Kogai VV, et al. Drug-induced Asthma Exacerbations and Bronchospasm. *Lechebnoe delo*. 2021;(4):17-23. (In Russ.) Де В.А., Кочетков А.И., Когай В.В. и др. Лекарственно-индуцированные обострения бронхиальной астмы и бронхоспазм. *Лечебное дело*. 2021;(4):17-23. doi:10.24412/2071-5315-2021-12388.
- Hokimoto S, Kaikita K, Yasuda S, et al. JCS/CVIT/JCC 2023 guideline focused update on diagnosis and treatment of vasospastic angina (coronary spastic angina) and coronary microvascular dysfunction. *Circ J*. 2023;87:879-936. doi:10.1253/circj.CJ-22-0779.
- Boldueva SA, Leonova IA. Primary microvascular angina (cardiac syndrome X). Controversial and unresolved issues: terminology, definitions, pathogenetic mechanisms. *Heart*. 2016;15(4):223-34. (In Russ.) Болдуева С.А., Леонова И.А. Первичная микроваскулярная стенокардия (кардиальный синдром X). Спорные и нерешенные вопросы: терминология, дефиниции, патогенетические механизмы. *Сердце*. 2016;15(4):223-34. doi:10.18087/rhj.2016.4.2196.
- Guzeva VM, Yarmosh IV, Evdokimov DS, et al. Features of endothelial function and autonomic regulation of heart rhythm in patients with vasospastic angina. I.I. Mechnikov Herald of North-Western State Medical University. 2021;13(4):71-8. (In Russ.) Гузева В.М., Ярмош И.В., Евдокимов Д.С. и др. Особенности вегетативной регуляции сердечного ритма и функционального состояния эндотелия у пациентов с вазоспастической стенокардией. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2021;13(4):71-8. doi:10.17816/mechnikov80403.
- Leonova IA, Zakharova OV, Boldueva SA. Disorders of endothelium-dependent vasodilation in patients with microvascular angina. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(8):427-32. (In Russ.) Леонова И.А., Захарова О.В., Болдуева С.А. Нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации у больных с микрососудистой стенокардией. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2022;6(8):427-32. doi:10.32364/2587-6821-2022-6-8-427-432.
- Shaw KM, Neaves BI, Springer HA, et al. A Complicated Case of Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease With Kounis Syndrome. *Cureus*. 2023;15(9):e45635. doi:10.7759/cureus.45635.
- Hamdi I, Chourabi C, Jabloun TY, et al. Samter—Beer triad presenting as Kounis type I variant of syndrome. *J Saudi Heart Assoc*. 2018;30(3):290-3. doi:10.1016/j.jsha.2018.03.002.
- Takahashi J, Onuma S, Hao K, et al. Pathophysiology and diagnostic pathway of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *J Cardiol*. 2024;83:17-24. doi:10.1016/j.jjcc.2023.07.014.
- Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, et al. Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J*. 2017;38(33):2565-8. doi:10.1093/eurheartj/ehv351.
- Xu SW, Ilyas I, Weng JP. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacol Sin*. 2023;44(4):695-709. doi:10.1038/s41401-022-00998-0.

Заявление о получении информированного добровольного согласия у пациента: согласие на использование информации в научных целях получено.

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



Пациент с легочной гипертензией: редкий случай AL-амилоидоза с поражением сердца и наружного слухового прохода

Рябков В. А.^{1,2}, Егоренкова М. А.², Здоров А. Е.^{1,2}, Головчанская Е. В.², Рябкова Н. Л.^{1,2}

В статье представлен клинический случай амилоидоза легких цепей иммуноглобулинов с поражением сердца без классических экстракардиальных признаков болезни. Описан сложный диагностический поиск причины впервые выявленной легочной гипертензии. Обсуждаются аспекты дифференциальной диагностики в оценке параметров инвазивной гемодинамики малого круга кровообращения и результатов эхокардиографического исследования. Особенностью случая является амилоидное поражение органа слуха, представляющее собой большую редкость.

Ключевые слова: легочная гипертензия, амилоидоз, сердце, наружный слуховой проход, сердечная недостаточность, эхокардиография.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы выражают особую признательность и благодарность руководителю лаборатории отдела ультразвуковых методов исследования ФГБУ "НМИЦ им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России, д. м. н., профессору М. А. Саидовой за оказанную помощь в обследовании больной, важные комментарии и советы по эхокардиографической диагностике амилоидоза сердца.

¹ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск;

²ГБУЗ РК Республиканская больница им. В. А. Баранова, Петрозаводск, Россия.

Рябков В. А.* — к. м. н., доцент, Центр постдипломного образования медицинского института им. проф. А. П. Зильбера, врач-кардиолог, кардиологическое отделение, ORCID: 0000-0002-3353-3220, Егоренкова М. А. — врач ультразвуковой диагностики, отделение ультразвуковой и функциональной диагностики, ORCID: 0009-0005-7630-4179, Здоров А. Е. — к. м. н., доцент, кафедра госпитальной терапии медицинского института им. проф. А. П. Зильбера, врач-гематолог, гематологическое отделение, ORCID: 0009-0005-0178-9749,

Головчанская Е. В. — врач оториноларинголог, отоларингологическое отделение, ORCID: 0009-0003-9913-1691, Рябкова Н. Л. — к. м. н., доцент, кафедра госпитальной терапии медицинского института им. проф. А. П. Зильбера, врач клинический фармаколог, отдел клинической фармакологии и лекарственного обеспечения, ORCID: 0000-0002-9434-7931.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
vad-ryabkov@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии, КПКС — катетеризация правых камер сердца, КТ — компьютерная томография, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ЛСС — легочной сосудистое сопротивление, НСП — наружный слуховой проход, СА — амилоидоз сердца, СН — сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиографическое исследование, AL — амилоидоз легких цепей иммуноглобулинов, ATTR — транстиретиновый амилоидоз, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 21.02.2024

Рецензия получена 19.04.2024

Принята к публикации 22.05.2024



Для цитирования: Рябков В. А., Егоренкова М. А., Здоров А. Е., Головчанская Е. В., Рябкова Н. Л. Пациент с легочной гипертензией: редкий случай AL-амилоидоза с поражением сердца и наружного слухового прохода. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(2S):5805. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5805. EDN IDSDDZ

A patient with pulmonary hypertension: a rare case of AL amyloidosis involving the heart and external auditory canal

Ryabkov V. A.^{1,2}, Egorenkova M. A.², Zdorov A. E.^{1,2}, Golovchanskaya E. V.², Ryabkova N. L.^{1,2}

The article presents a case of immunoglobulin light chain amyloidosis with cardiac involvement without typical noncardiac manifestations. A complex diagnostic search for the cause of newly diagnosed pulmonary hypertension is described. Aspects of differential diagnosis in invasive hemodynamic assessment of pulmonary circulation and echocardiographic data are discussed. A special case feature is involvement of the hearing organ, which is very rare.

Keywords: pulmonary hypertension, amyloidosis, heart, external auditory canal, heart failure, echocardiography.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgments. The authors are grateful to the head of the ultrasound department of the Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Doctor of Medicine, Professor M. A. Saidova for the assistance in the patient examination, as well as for important comments and advice on echocardiographic diagnosis of cardiac amyloidosis.

¹Petrozavodsk State University, Petrozavodsk; ²Baranov Republican Hospital, Petrozavodsk, Russia.

Ryabkov V. A.* ORCID: 0000-0002-3353-3220, Egorenkova M. A. ORCID: 0009-0005-7630-4179, Zdorov A. E. ORCID: 0009-0005-0178-9749, Golovchanskaya E. V. ORCID: 0009-0003-9913-1691, Ryabkova N. L. ORCID: 0000-0002-9434-7931.

*Corresponding author:
vad-ryabkov@yandex.ru

Received: 21.02.2024 **Revision Received:** 19.04.2024 **Accepted:** 22.05.2024

For citation: Ryabkov V. A., Egorenkova M. A., Zdorov A. E., Golovchanskaya E. V., Ryabkova N. L. A patient with pulmonary hypertension: a rare case of AL amyloidosis involving the heart and external auditory canal. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(2S):5805. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5805. EDN IDSDDZ

Ключевые моменты

- Изолированное поражение сердца при амилоидозе с диастолической дисфункцией и легочной гипертензией может первично трактоваться как легочная артериальная гипертензия.
- Эхокардиография позволяет выявить характерные признаки амилоидоза сердца.
- Катетеризация правых камер сердца не является необходимым методом диагностики амилоидоза сердца, но может обсуждаться в случае сложностей трактовки результатов неинвазивных исследований при сердечной недостаточности.
- Амилоидоз легких цепей иммуноглобулинов может сопровождаться поражением наружного слухового прохода.

Key messages

- Isolated cardiac involvement in amyloidosis with diastolic dysfunction and pulmonary hypertension can be primarily interpreted as pulmonary hypertension.
- Echocardiography can reveal characteristic signs of cardiac amyloidosis.
- Right heart catheterization is not a necessary method for diagnosing cardiac amyloidosis, but may be considered in difficulties of non-invasive studies' interpretation in heart failure.
- Immunoglobulin light chain amyloidosis may be accompanied by external auditory canal.

Легочная гипертензия (ЛГ) в соответствии с существующими рекомендациями рассматривается как повышение среднего давления в легочной артерии ≥ 20 мм рт.ст. в покое по результатам катетеризации правых камер сердца (КПКС), позволяющей определить гемодинамический вариант ЛГ (пре-, посткапиллярная, комбинированная) [1]. Инвазивная процедура КПКС необходима пациентам с подозрением на легочную артериальную гипертензию (ЛАГ) или хроническую тромбоэмболическую ЛГ, которые при подтверждении диагноза будут нуждаться в специфическом лечении. Наиболее частые в клинической практике случаи ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца и хронической патологии легких в большинстве своем не требуют КПКС, поскольку от результатов процедуры не зависит тактика ведения — ЛАГ-специфические препараты не назначаются, применяются стандартные подходы к лечению основного заболевания. Классические варианты ЛАГ и хронической тромбоэмболической ЛГ имеют прекапиллярный паттерн гемодинамики малого круга кровообращения с давлением заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт.ст. и легочным сосудистым сопротивлением (ЛСС) > 2 ед. Вуда. Посткапиллярная ЛГ (ДЗЛА > 15 мм рт.ст., ЛСС ≤ 2 ед. Вуда), как правило, ассоциирована с патологией левых отделов сердца [1]. Диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) у больных с рестриктивным фенотипом может сопровождаться высокой ЛГ, которая нередко сложна в дифференциальной диагностике и первоначально трактуется как ЛАГ.

Клинический случай

Больная К. 61 года госпитализирована в кардиологическое отделение ГБУЗ РК "Республиканская

больница им. В.А. Баранова" в 09.2021г для обследования по поводу выявленного при эхокардиографическом исследовании (ЭхоКГ) повышения расчетного систолического давления в легочной артерии.

Одышка при умеренной физической активности в течение 3 лет. Не курит. Наследственность неотягощена. Менопауза с возраста 53 лет. Указаний на артериальную гипертензию (АГ) нет. В 07.2018г больная госпитализирована с подозрением на нестабильную стенокардию, однако при коронарной ангиографии признаков стенозирующего атеросклероза не выявлено. По результатам спирографии осмотрена пульмонологом — данных за патологию легких не получено. Уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в пределах нормы: 1,0 пг/мл. При ЭхоКГ впервые выявлено повышение расчетного систолического давления в легочной артерии (табл. 1), рекомендовано динамическое наблюдение.

В течение 2019г снижение толерантности к физической нагрузке по причине одышки, появление симметричной пастозности стоп. В 03.2020г обследование в районной больнице, включая ЭхоКГ (табл. 1). На рентгенограмме органов грудной полости двусторонний гидроторакс, интерстициальные изменения. При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки не выявлено дефектов контрастирования легочной артерии, отмечено наличие малого гидроторакса слева, признаков ЛГ. На фоне терапии диуретиками периферические отеки регрессировали, однако одышка сохранялась.

В 04.2021г с диагностическим представлением о декомпенсации сердечной недостаточности (СН) госпитализирована в больницу скорой медицинской помощи. При КТ органов грудной клетки не выявлено дефектов контрастирования легочной артерии, высказано подозрение на диссеминированное поражение легких. По данным ЭхоКГ подтверждено на-

Таблица 1

Динамика ЭхоКГ-показателей, уровня NT-proBNP у больной К.

	07.2018г	03.2020г	04.2021г	06.2021г	09.09.2021	20.09.2021
ПП, мм	38/43	36/38	38/49	41/54	40/45	39/48
ПЖ, мм	25	19	23	23	28	28
СС ПЖ, мм	4	НД	НД	НД	7	6
ТР, степень	1	1	2	3	3	3
ПСТР, м/с	НД	НД	НД	НД	4,20	3,85
РСДЛА, мм рт.ст.	45	НД	70	67	80	80
ЛА, мм	22	23	24	22	26	26
TAPSE, мм	НД	НД	НД	20	19	20
ЛП, мм	37/43	34/39	37	42/57	43/48	47/50
КСР ЛЖ, мм	30	26	23	33	25	22
КДР ЛЖ, мм	51	44	38	50	38	35
ЗС ЛЖ, мм	10	9	8	11	10	12
МЖП, мм	10	10	13	13	10	12
МР, степень	1	1	1	2	2	2
ФВ ЛЖ, %	64,5	65,0	70,7	66,0	66,7	59,0
Е/А	1,1	НД	НД	НД	1,4	2,3
NT-proBNP, пг/мл	1,0	НД	950,4	170,8	71,3	НД

Сокращения: ЗС — задняя стенка, КДР — конечно-диастолический размер, КСР — конечно-систолический размер, ЛА — легочная артерия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, МР — митральная регургитация, НД — нет данных, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, ПСТР — пиковая скорость трикуспидальной регургитации, РСДЛА — расчетное систолическое давление в легочной артерии, СС ПЖ — свободная стенка правого желудочка, ТР — трикуспидальная регургитация, ФВ — фракция выброса, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, TAPSE — систолическая экскурсия плоскости кольца трикуспидального клапана.

личие ЛГ с признаками диастолической дисфункции ЛЖ 2 степени (табл. 1). Динамическое увеличение NT-proBNP до 950,4 пг/мл объяснялось прогрессированием СН. Тиреотропный гормон 5,01 мкМЕ/мл. Общий анализ мочи в норме. Обследование на выявило онкопатологии органов брюшной полости и малого таза. Осмотрена оториноларингологом — без патологии.

В 06.2021г направлена в ГБУЗ РК "Республиканская больница им. В.А. Баранова" для решения вопроса о биопсии легкого. На момент госпитализации одышка при незначительной физической активности, отеки нижних конечностей. По данным оценки функции внешнего дыхания отмечены нарушения легочной вентиляции по рестриктивному типу легкой степени и легкое снижение диффузионной способности легких. На электрокардиограмме зарегистрированы очаговые изменения передне-перегородочной области без нарушений ритма и проводимости (рис. 1). При ЭхоКГ рестриктивный фенотип с повышением давления в легочной артерии (табл. 1). NT-proBNP 170,8 пг/мл. Скорость клубочковой фильтрации 53 мл/мин/1,73 м². Протеинурии нет. Осмотрена ревматологом — клиники, лабораторных признаков системного заболевания соединительной ткани не выявлено. При триплексном сканировании эффект спонтанного контрастирования в просвете нижней полой вены. По результатам повторной оценки КТ органов грудной клетки легочный рисунок усилен за

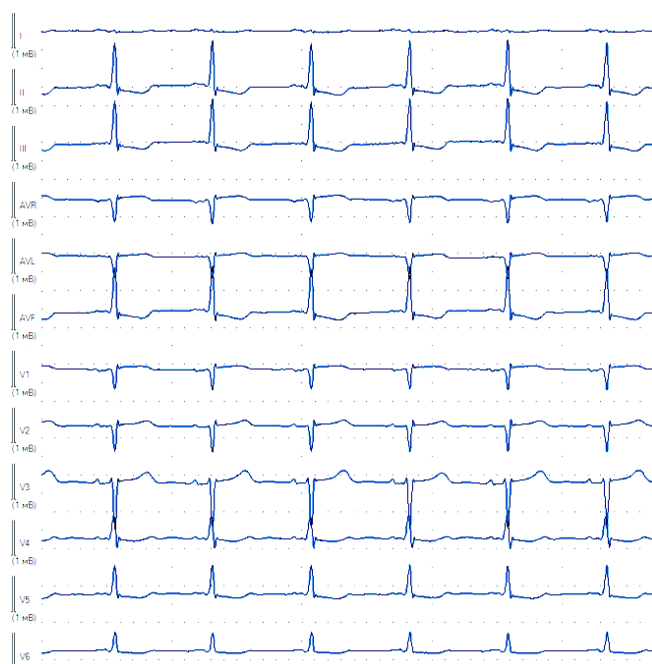


Рис. 1. Фрагмент записи электрокардиограммы в 12 отведениях при суточном мониторинге больной К.

счет интерстициального и сосудистого компонентов, данных за диссеминированное поражение легких не получено. Высказано предположение о тромбоэмболическом генезе ЛГ или повышении расчетного

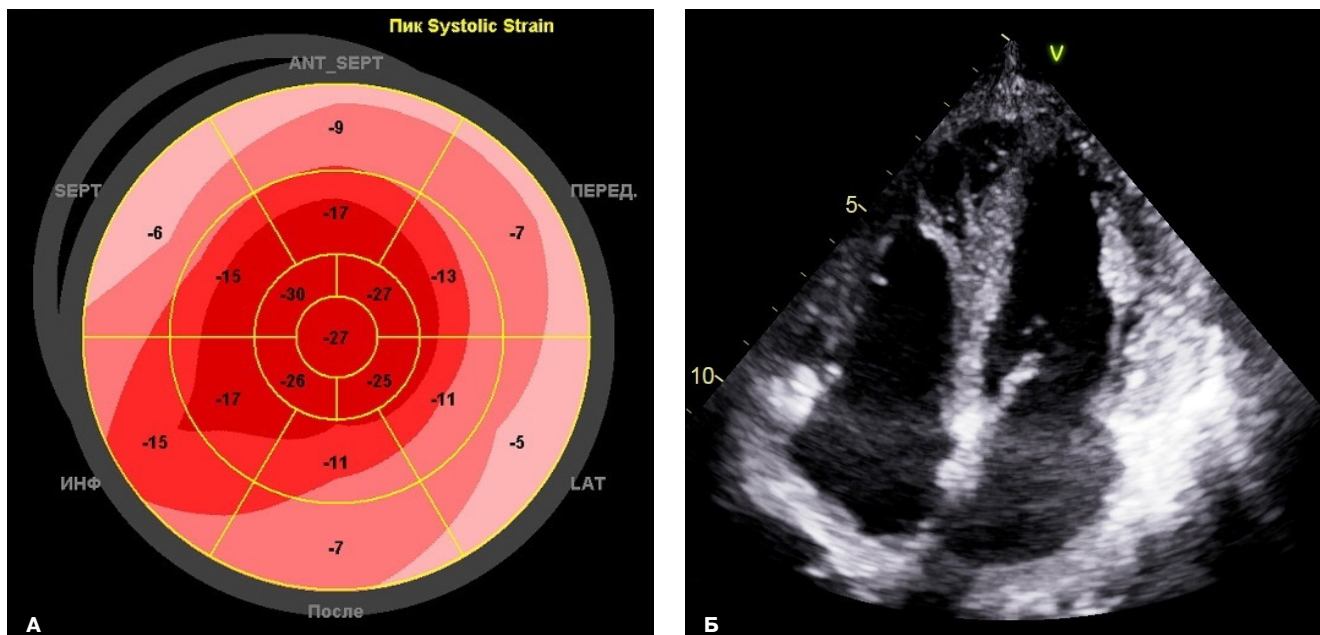


Рис. 2. (А) Снижение продольной деформации в базальных и средних сегментах при сохранении в верхушечных сегментах. **(Б)** Увеличение толщины стенки ЛЖ, утолщение межпредсердной перегородки, "зернистость", "свечение" миокарда, утолщение створки митрального клапана.

систолического давления в легочной артерии вследствие диастолической дисфункции миокарда. Начата терапия ривароксабаном. Запланирована повторная госпитализация в 08.2021г для оценки динамики и решения вопроса о КПКС.

В 07.2021г после перенесенной респираторной вирусной инфекции больная отметила появление заложенности и боли в правом ухе, системного головокружения, шаткости походки, асимметрии лица. В районной больнице по данным КТ выявлены признаки среднего отита и мастоидита справа. Повторно госпитализирована в ГБУЗ РК "Республиканская больница им. В. А. Баранова", где при первичном осмотре оториноларингологом отмечено резкое сужение наружного слухового прохода (НСП) справа: кожа диффузно инфильтрирована, мацерирована, болезненна, барабанную перепонку осмотреть не удалось из-за выраженной узости НСП, отмечено выделение прозрачной желтоватой жидкости. Слева НСП сужен, выделений нет. Выполнено оперативное лечение: под наркозом антромастоидотомия, антродренаж, в антруме слизь, удалены измененные ткани НСП, визуализированы субтотальные дефекты барабанной перепонки. Гистологическая картина соответствует хроническому отиту. С результатами электронейромиографии осмотрена неврологом — невропатия лицевого нерва. Выписана с улучшением и диагностическим представлением о двустороннем отите.

В 09.2021г госпитализация в ГБУЗ РК "Республиканская больница им. В. А. Баранова" для проведения ЭхоКГ и решения вопроса о КПКС. Сохраняется

одышка при небольшой физической активности, пастозность стоп, голеней, снижение слуха. Контроль ЭхоКГ осуществлен 09.09.2021 (табл. 1). NT-proBNP 71,3 пг/мл. Обращало внимание персистирующее повышение уровня тропонина 0,15-0,12 нг/мл при референсных значениях $\leq 0,02$ нг/мл. Выполнена КПКС: давление в правом предсердии 8 мм рт.ст., давление в правом желудочке 56/27/2 мм рт.ст., давление в легочной артерии 57/34/16 мм рт.ст., ДЗЛА 21 мм рт.ст., сердечный выброс 6,4 л/мин, сердечный индекс 3,8 л/мин/м², ЛСС 1,9 ед. Вуда. Констатирована изолированная посткапиллярная ЛГ, наиболее вероятно, связанная с диастолической дисфункцией ЛЖ. В рамках мастер-класса по ультразвуковой диагностике, проводимого экспертом федерального центра, 20.09.2021 выполнена повторная ЭхоКГ: выявлено усиление эхогенности миокарда, глобальная сократительная способность миокарда ЛЖ сохранена, диастолическая дисфункция ЛЖ 3 степени (рестриктивный тип, повышенное давление наполнения ЛЖ) (Е/А 2,3, Е 0,75 м/с, е' 0,05 м/с, Е/е' 15), снижение продольной деформации ЛЖ (средний 2D-strain -16,5%), профиль деформации ЛЖ соответствует признакам амилоидоза сердца (СА) (сохранение кинетики в верхушечных и средних сегментах и снижение деформации в базальных сегментах ЛЖ), в просвете нижней полой вены тромб не визуализируется (табл. 1, рис. 2). Выполнена фиброгастродуоденоскопия с биопсией слизистой двенадцатиперстной кишки, подтвердившей наличие амилоидоза. При пересмотре гистологических препаратов ткани НСП с окраской конго-красным также выявлено

отложение амилоида. По результатам исследования сыворотки крови на свободные легкие цепи иммуноглобулинов: каппа 3,71 мкг/мл, лямбда 97,08 мкг/мл, каппа/лямбда 0,038. При исследовании костного мозга отмечено повышение количества плазматических клеток (8%), но не соответствующее критериям диагностики миеломной болезни. По данным низкодозовой КТ скелета очагов остеодеструкции не выявлено. Иммуногистохимическое исследование биоптатов НСП и двенадцатиперстной кишки подтвердило наличие амилоидоза легких цепей иммуноглобулинов (AL). Таким образом, в результате проведенного обследования диагностирован AL-амилоидоз II стадии по классификации Mayo. На фоне диуретической терапии регресс отеков, значительное уменьшение одышки. Дистанция в тесте 6-минутной ходьбы 370 м. Несмотря на проведенную в дальнейшем полихимиотерапию по программе CVD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон), больная скончалась в мае 2022г на фоне нарастающей СН и присоединившейся нозокомиальной пневмонии.

Обсуждение

Амилоидоз характеризуется внеклеточным накоплением в различных тканях нерастворимых фибрилл, образующихся в результате неправильного сворачивания белков-предшественников. Амилоидные структуры устойчивы к деградации и склонны к прогрессирующей кумуляции с развитием органной дисфункции, включая поражение сердца [2-4]. СА характеризуется диффузным отложением амилоида в миокарде с утолщением обоих желудочков. Амилоидные фибриллы аккумулируются в интерстициальном пространстве между кардиомиоцитами, формируя рестриктивный фенотип [5]. Вовлечение предсердий с утолщением межпредсердной перегородки повышает риск фибрилляции предсердий. Нарушения проводимости регистрируются в виде атриовентрикулярной блокады или блокады ножек пучка Гиса. Диффузное утолщение клапанов сердца может сопровождаться легкой или умеренной регургитацией. При небольшом выпоте (большой не типичен) вероятно вовлечение перикарда. Поражение коронарных артерий может сопровождаться клиникой стенокардии в отсутствие стенозирующего атеросклероза по данным коронарной ангиографии [2, 5].

Низкий вольтаж QRS на электрокардиограмме (амплитуда <5 мм в отведениях от конечностей, <10 мм в прекардиальных отведениях) не является высокочувствительным и специфичным признаком СА [2, 6, 7], что подтверждается отсутствием таких изменений и в нашем случае.

Ключевым методом неинвазивной диагностики СА в условиях малой доступности в регионах магнитно-резонансной томографии сердца и однофотонной скintiграфии с ^{99m}Tc -пирфотехом, ко-

торый используется только для диагностики транстретинового амилоидоза (ATTR), остается ЭхоКГ [2, 5, 8-11]. Характерным для СА является увеличение толщины стенки ЛЖ, которое не является гипертрофией и в отсутствие анамнеза АГ и аортального стеноза, как в нашем наблюдении, должно настораживать в отношении болезней накопления. ЛЖ обычно не дилатирован, его размеры могут быть меньше нормальных, что соответствует результатам ЭхоКГ больной К. в 09.2021г (табл. 1). Глобальная сократительная способность ЛЖ при СА сохранена, но нередко снижается на поздних стадиях заболевания [2]. Важной составляющей ЭхоКГ диагностики является определение продольной деформации миокарда в определенных сегментах ЛЖ [2, 4-7]. В представленном случае описан характерный для СА паттерн относительно сохранной продольной деформации в верхушечных сегментах в сравнении со снижением в базальных и средних сегментах.

В лабораторных тестах при СА может обращать внимание непропорционально высокий уровень NT-proBNP и персистирующее повышение тропонина. Доказано прогностическое значение этих показателей, которые являются предикторами исхода и используются для стадирования заболевания [5, 8, 11-13]. Стабильно превышающий референсные значения уровень тропонина у больной К. в 09.2021г расценивался как признак хронического повреждения миокарда и был одним из поводов подозревать инфильтративное поражение сердца, а после верификации СА давал основания предполагать быстрое прогрессирование болезни в дальнейшем.

Описано более 30 белков-предшественников амилоида, из них 9 могут быть причиной СА [5, 8, 9]. Более чем в 98% случаев СА верифицируется как ATTR или AL [2, 8, 10]. Частота вовлечения миокарда при AL-амилоидозе, являющегося наиболее распространенным вариантом СА, составляет ~70% [5, 8]. AL-амилоидоз относится к группе клональных плазмоклеточных дискразий [2]. Избыточная секреция патологическим клоном клеток фрагментов иммуноглобулинов создает условия для формирования амилоидных депозитов во многих тканях, включая миокард [3, 5, 11]. Важное значение в диагностике AL-амилоидоза имеет определение моноклонального белка-предшественника путем электрофореза/иммунофиксации белка сыворотки крови и мочи, а также оценка количества и соотношения свободных легких цепей в сыворотке крови [3, 5, 9, 10]. В представленном клиническом случае соотношение свободных цепей иммуноглобулинов каппа/лямбда составило 0,038 при референсных значениях 0,3-1,9. Исследование костного мозга позволяет определить вариант плазмоклеточных нарушений. Моноклональный белок-предшественник может быть следствием моноклональной гаммапатии

неопределенного значения или множественной миеломы, в рамках которой регистрируется до 10% случаев AL-амилоидоза [5]. При исследовании костного мозга больной К. множественная миелома не была подтверждена, как не было выявлено и костных изменений.

В отличие от ATTR-амилоидоза, для которого предложен алгоритм неинвазивной диагностики поражения сердца, включающий сцинтиграфию с соединениями Tc^{99m} , подтверждение AL-амилоидоза основано на выявлении амилоидных структур в тканях. СА может быть подтвержден результатами экстракардиальной биопсии при характерных ЭхоКГ изменениях в отсутствие альтернативных причин или данных магнитно-резонансной томографии сердца [5, 8, 9, 14]. В нашем наблюдении определяющими стали результаты биопсии слизистой двенадцатиперстной кишки. Все формы амилоидных депозитов имеют схожую гистологическую картину при окраске конго-красным [3, 10]. Основными типизирующими методами являются иммуногистохимический и иммуноэлектронная микроскопия по причине малой доступности наиболее чувствительной и специфичной масс-спектрометрии [3, 5, 8, 10, 11]. AL-амилоидоз у больной К. был подтвержден результатами иммуногистохимического исследования биоптатов.

AL-амилоидоз имеет агрессивное течение со средней продолжительностью жизни пациентов, не получающих лечения, менее 6 мес. при наличии признаков СН [2]. Именно вовлечение сердца в значительной степени определяет прогноз при AL-амилоидозе, как и в случае больной К.

КПКС не является необходимым методом диагностики СА, но может обсуждаться при сложностях трактовки результатов неинвазивных исследований [15]. Высокая ЛГ у больной К. первоначально была расценена как диспропорциональная изменениям левых отделов сердца, однако результаты КПКС, подтвердившие изолированный посткапиллярный тип гемодинамики, потребовали дополнительного поиска причин диастолической дисфункции ЛЖ.

Таким образом, с учетом системного характера заболевания и особенностей поражения сердца СА может быть заподозрен при утолщении стенки ЛЖ ≥ 12 мм по данным ЭхоКГ в сочетании с одним из кардиальных признаков, таких как СН или аортальный стеноз в возрасте ≥ 65 лет, гипо- или нормотензия у больного с предшествующим анамнезом АГ, необъяснимая правожелудочковая СН, необъясни-

мый выпот в перикарде, изменения на электрокардиограмме в виде низкого вольтажа QRS, псевдоинфарктных изменений, нарушений АВ-проводимости, или экстракардиальных проявлений, включающих периферическую полинейропатию или автономную дисфункцию, почечную недостаточность, протеинурию, кровоподтеки на коже, периорбитальную пурпуру, макроглоссию [2, 5, 6, 8, 9].

В представленном клиническом случае обращает внимание увеличение толщины стенки ЛЖ в отсутствие указаний на АГ, патологию аортального клапана, с характерными изменениями продольной деформации миокарда и его структуры, утолщение межпредсердной перегородки и створок митрального клапана при ЭхоКГ, а также персистирующее повышение уровня тропонина. Сложность ранней диагностики обусловлена отсутствием таких классических экстракардиальных признаков системного амилоидоза, как протеинурия, макроглоссия, периорбитальная пурпура, клиника полинейропатии.

Особенностью случая является верифицированное поражение НСП. Вовлечение органа слуха при амилоидозе считается очень редким и протекает преимущественно с двусторонним сужением НСП, сопровождающимся снижением слуха [16-18]. В литературе описано < 20 случаев амилоидоза такой локализации [19].

Заключение

Диагностика СА, особенно при изолированном поражении, может быть сложна и предполагает внимательную оценку результатов ЭхоКГ в сопоставлении с данными анамнеза. Системный характер заболевания при AL-амилоидозе требует активного поиска экстракардиальных локализаций, в т.ч. нетипичных, а также тесного взаимодействия специалистов различного профиля.

Благодарности. Авторы выражают особую признательность и благодарность руководителю лаборатории отдела ультразвуковых методов исследования ФГБУ "НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России, д.м.н., профессору М.А. Саидовой за оказанную помощь в обследовании больной, важные комментарии и советы по эхокардиографической диагностике СА.

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

Литература/References

- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618-731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237.
- Donnelly J, Hanna M. Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med*. 2017;84(12 Suppl 3):12-26. doi:10.3949/ccjm.84.s3.02.
- Muchtar E, Dispenzieri A, Magen H, et al. Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. *J Intern Med*. 2021;289(3):268-92. doi:10.1111/joim.13169.
- Tereshchenko SN, Zhirov IV, Moiseeva OM, et al. Practical guidelines for the diagnosis and treatment of transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM or transthyretin cardiac amyloidosis). *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(4):584-95. (In Russ.) Терещенко С.Н., Жиров И.В., Моисеева О.М. и др. Практические рекомендации по диагностике транстиретиновой амилоидной кардиомиопатии (ATTR-КМП или транстиретинового амилоидоза сердца). *Терапевтический архив*. 2022;94(4):584-95. doi:10.2644/2/00403660.2022.04.201465.
- Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(11):1076-126. doi:10.1016/j.jacc.2022.11.022.
- Cuddy SAM, Chetrit M, Jankowski M, et al. Practical Points for Echocardiography in Cardiac Amyloidosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2022;35(9):A31-A40. doi:10.1016/j.echo.2022.06.006.
- Dzhioeva ON. Functional methods of amyloid cardiomyopathy diagnostic in practice and in expert centers: A review. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2023;95(1):96-102. (In Russ.) Джиоева О.Н. Функциональная диагностика амилоидной кардиомиопатии в условиях практики и экспертных центров. *Терапевтический архив*. 2023;95(1):96-102. doi:10.26442/00403660.2023.01.202081.
- Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021;42(16):1554-68. doi:10.1093/eurheartj/ehab072.
- Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3503-626. doi:10.1093/eurheartj/ehad194.
- Dima D, Mazzoni S, Anwer F, et al. Diagnostic and Treatment Strategies for AL Amyloidosis in an Era of Therapeutic Innovation. *JCO Oncol Pract*. 2023;19(5):265-75. doi:10.1200/OP.22.00396.
- Kumar SK, Callander NS, Adekola K, et al. Systemic Light Chain Amyloidosis, Version 2.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023;21(1):67-81. doi:10.6004/jnccn.2023.0001.
- Reznik EV, Nguyen TL, Stepanova EA, et al. Cardiac Amyloidosis: Internist and Cardiologist Insight. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(6):430-57. (In Russ.) Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Степанова Е.А. и др. Амилоидоз сердца: взгляд терапевта и кардиолога. *Архивъ внутренней медицины*. 2020;10(6):430-57. doi:10.20514/2226-6704-2020-10-6-430-457.
- Reznik EV, Nguyen TL, Ustyuzhanin DV, et al. Red flags to diagnose infiltrative cardiomyopathies. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1S):5259. (In Russ.) Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Устюжанин Д.В. и др. "Красные флаги" диагностики инфильтративных заболеваний сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1S):5259. doi:10.15829/1560-4071-2023-5259.
- Gudkova AY, Polyakova AA, Amelin AV, et al. Non-Val30Met-transthyretin amyloid cardiomyopathy. Literature review and clinical case. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(2):121-8. (In Russ.) Гудкова А.Я., Полякова А.А., Амелин А.В. и др. Не Val30Met-транстиретиновая амилоидная кардиомиопатия. Обзор сведений литературы и клиническое наблюдение. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(2):121-8. doi:10.15829/1560-4071-2018-2-121-128.
- Kitaoka H, Izumi C, Izumiya Y, et al. JCS 2020 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis. *Circ J*. 2020;84(9):1610-71. doi:10.1253/circj.CJ-20-0110.
- Jacques T, Giddings G, Hawkins P. Head and neck manifestations of amyloidosis. *The Otorhinolaryngologist*. 2013;6(1):35-40.
- Hosoi T, Dhaliwal G, Tokuda Y. Amyloidosis in bilateral external auditory canals. *BMJ Case Rep*. 2014;2014:bcr2013200753. doi:10.1136/bcr-2013-200753.
- Sethi S, Paner A, Okwuosa T, et al. Light Chain Amyloidosis Presenting as Bilateral External Auditory Canal Obstructing Masses. *Otol Neurotol*. 2018;39(8):e749-e751. doi:10.1097/MAO.0000000000001890.
- Chow K, Kaul VF, Jacob CE, et al. Amyloidosis Presenting as a Mass Abutting the Tympanic Membrane. *Ear Nose Throat J*. 2021;100(5):337-9. doi:10.1177/0145561319868453.



Изолированный саркоидоз сердца: клинический случай

Скомкина И. А., Мордовин В. Ф., Трисс С. В., Степанов И. В., Рюмшина Н. И., Полякова М. А., Баталов Р. Е., Фальковская А. Ю.

Введение. Желудочковые нарушения ритма сердца (НРС) являются фактором риска внезапной сердечной смерти. Нарушения ритма и проводимости могут быть единственным субъективным проявлением изолированного саркоидоза сердца, который встречается у 25% от общего числа пациентов с этим заболеванием.

Краткое описание. Представлен клинический случай изолированного саркоидоза сердца у молодой пациентки, основным клиническим проявлением которого были приступы учащенного сердцебиения, обусловленные желудочковой тахикардией, и эпизоды аритмогенного шока без сердечно-сосудистого анамнеза. По данным эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием у пациентки была выявлена асимметричная гипертрофия левого желудочка и очаговые образования миокарда его стенок. Были высказаны предположения о новообразовании и саркоидозе сердца. Окончательный диагноз был выставлен на основании результатов гистологического и иммуногистохимического исследования эндомикардиальных биоптатов, документировавших саркоидоз. Системных проявлений саркоидоза не обнаружено.

Дискуссия. Случай иллюстрирует возможности комплексного инструментального исследования в диагностике саркоидоза сердца и его дифференциального диагноза с другой кардиальной патологией.

Заключение. Саркоидоз сердца сложен для диагностики и требует обязательной патогистологической верификации у больных с гипертрофией левого желудочка и НРС, а врачи должны иметь определённую настороженность в отношении этого редкого и в отсутствие специфического лечения прогностически неблагоприятного заболевания.

Ключевые слова: саркоидоз сердца, клинический случай, контраст-усиленная магнитно-резонансная томография, эндомикардиальная биопсия.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Павлюковой Е. Н. (д.м.н., зав. отделением атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИИ кардиологии Томского НИМЦ) за проведение эхокардиографии; Бородину О. Ю. (д.м.н., зав. отделением рентгенодиагностики Томского областного онкологического диспансера) за консультативную помощь в интерпретации магнитно-резонансных изображений сердца.

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

Скомкина И. А.* — ординатор, лаборант-исследователь отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-5954-1640, Мордовин В. Ф. — д.м.н., в.н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-2238-4573, Трисс С. В. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением № 3, ORCID: 0009-0002-2902-819X, Степанов И. В. — к.м.н., зав. патологоанатомическим отделением, ORCID: 0000-0002-8543-6027, Рюмшина Н. И. — к.м.н., н.с. отделения рентгеновских и томографических методов диагностики, ORCID: 0000-0002-6158-026X, Полякова М. А. — зам. главного врача по организационной работе и медицинскому обслуживанию, ORCID: нет, Баталов Р. Е. — д.м.н., зав. лабораторией высоких технологий диагностики и лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0003-1415-3932, Фальковская А. Ю. — д.м.н., зав. отделением артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-5638-3034.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

sia@cardio-tomsk.ru

ЖТ — желудочковая тахикардия, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, НРС — нарушения ритма сердца, ПЖ — правый желудочек, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭМБ — эндомикардиальная биопсия.

Рукопись получена 11.04.2024

Рецензия получена 01.05.2024

Принята к публикации 29.05.2024



Для цитирования: Скомкина И. А., Мордовин В. Ф., Трисс С. В., Степанов И. В., Рюмшина Н. И., Полякова М. А., Баталов Р. Е., Фальковская А. Ю. Изолированный саркоидоз сердца: клинический случай. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(2S):5897. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5897. EDN IUXWQ

Isolated cardiac sarcoidosis: a case report

Skomkina I. A., Mordovin V. F., Triss S. V., Stepanov I. V., Ryumshina N. I., Polyakova M. A., Batalov R. E., Falkovskaya A. Yu.

Introduction. Ventricular arrhythmias are a risk factor for sudden cardiac death. Abnormalities of cardiac rhythm and conduction may be the only subjective manifestation of isolated cardiac sarcoidosis, which occurs in 25% of the total number of patients with this disease.

Brief description. We present a case of isolated cardiac sarcoidosis in a young female patient, the main clinical manifestation of which was attacks of palpitations caused by ventricular tachycardia and episodes of cardiogenic shock without a cardiovascular history. Echocardiography and contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging (MRI) revealed asymmetric left ventricular hypertrophy and focal myocardial masses. Cardiac tumor and sarcoidosis were suspected. The final diagnosis was based on the results of histological and immunohistochemical analysis of endomyocardial biopsies documenting sarcoidosis. No systemic manifestations of sarcoidosis were found.

Discussion. The case demonstrates the potential of a comprehensive paraclinical study in the diagnosis of cardiac sarcoidosis and its differential diagnosis with other cardiac pathologies.

Conclusion. Cardiac sarcoidosis is difficult to diagnose and requires histological verification in patients with LV hypertrophy and arrhythmias, and physicians should be aware about this rare disease with unfavorable prognosis without specific treatment.

Keywords: cardiac sarcoidosis, case report, contrast-enhanced MRI, endomyocardial biopsy.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgments. The authors are grateful to E. N. Pavlyukova (Doctor of Medical Science, Head of the Department of Atherosclerosis and Chronic Coronary Artery Disease, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center) for conducting echocardiography, as well as to O. Yu. Borodin (Doctor of Medical Science, Head of the Diagnostic Radiology of the Tomsk Regional Oncology Center) for advice in the interpretation of cardiac magnetic resonance images.

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

*Corresponding author: sia@cardio-tomsk.ru

Skomkina I. A. * ORCID: 0000-0002-5954-1640, Mordovin V. F. ORCID: 0000-0002-2238-4573, Triss S. V. ORCID: 0009-0002-2902-819X, Stepanov I. V. ORCID: 0000-0002-8543-6027, Ryumshina N. I. ORCID: 0000-0002-6158-026X, Polyakova M. A. ORCID: none, Batalov R. E. ORCID: 0000-0003-1415-3932, Falkovskaya A. Yu. ORCID: 0000-0002-5638-3034.

Received: 11.04.2024 Revision Received: 01.05.2024 Accepted: 29.05.2024

For citation: Skomkina I. A., Mordovin V. F., Triss S. V., Stepanov I. V., Ryumshina N. I., Polyakova M. A., Batalov R. E., Falkovskaya A. Yu. Isolated cardiac sarcoidosis: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(2S):5897. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5897. EDN IUUVYQ

Ключевые моменты

- Клинический случай демонстрирует важность комплексного подхода к обследованию у пациентов с нарушениями ритма сердца.
- Тщательное обследование с проведением магнитно-резонансной томографии и эндомикардиальной биопсии позволило выявить изолированный саркоидоз сердца.

Key messages

- A case demonstrates the importance of a comprehensive approach to examination in patients with cardiac arrhythmias.
- Careful examination with magnetic resonance imaging and endomyocardial biopsy revealed isolated cardiac sarcoidosis.



Рис. 1. Временная шкала.

Сокращения: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИГХ — иммуногистохимическое, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЭМБ — эндомикардиальная биопсия, ЭхоКГ — эхокардиография.

Желудочковые нарушения ритма сердца (НРС) являются фактором риска внезапной сердечной смерти [1, 2]. Аритмогенным субстратом могут являться структурные изменения миокарда вследствие ишемической болезни сердца, кардиомиопатий, миокардита, болезней накопления, опухолевых процессов в сердце, а также поражений аутоиммунной природы, в т.ч. саркоидоза. Нарушения ритма и проводимости могут быть единственным субъективным проявлением кардиального саркоидоза [3]. Уникальность представленного случая состоит в том, что в отсутствии

высокоспецифичных визуальных паттернов саркоидоза только выполнение эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) с целью дифференциальной диагностики позволило получить гистологическую верификацию патологического процесса.

Временная шкала (рис. 1).

Клинический случай

Женщина 34 лет, монголоидной расы, поступила в кардиологическое отделение в плановом порядке 24.10.2023 для обследования и определения так-



Рис. 2. ЭКГ пациентки: А — от 09.10.2023. Б — на момент госпитализации.

тики лечения в связи с жизнеугрожающими НРС. Предъявляла жалобы на эпизоды учащенного сердцебиения. Наличие болей в грудной клетке отрицала. Впервые учащенное сердцебиение пациентка ощутила около 3 нед. назад, в связи с чем она записалась на прием к кардиологу 09.10.2023, во время которого у пациентки развился аритмогенный шок. При записи электрокардиограммы (ЭКГ) зарегистрирована тахикардия с широкими комплексами (рис. 2 А). Пароксизм был купирован медикаментозной кардиоверсией (детальные сведения о которой в первичной документации отсутствуют), и пациентку в порядке скорой медицинской помощи госпитализировали в стационар по месту жительства. На следующий день пароксизм желудочковой тахикардии (ЖТ) с явлениями аритмогенного шока повторился. Синусовый ритм был восстановлен электрической кардиоверсией (от 10.10.2023). По результатам обследования выставлен диагноз: Гипертрофическая кардиомиопатия. Аневризма передне-верхушечной стенки левого желудочка (ЛЖ). Пароксизмальная ЖТ. Аритмогенный шок (от 09.10.2023 медикамен-

тозная кардиоверсия, от 10.10.2023 — электрическая кардиоверсия). Пациентке была рекомендована терапия (карведилол 12,5 мг/сут., амиодарон 200 мг/сут. и спиронолактон 25 мг/сут.) и обследование в федеральном медицинском центре. При суточном мониторинге ЭКГ, выполненном на амбулаторном этапе, зарегистрированы единичная, парная и групповая полиморфная желудочковая экстрасистолия (2758 шт.), преходящие блокады левой ножки пучка Гиса. Наследственный анамнез пациентки отягощен по сердечно-сосудистым заболеваниям — отец страдал от аритмии (выяснить характер НРС не удалось), умер в 53 года, причина смерти неизвестна.

При поступлении в НИИ кардиологии состояние больной удовлетворительное. Результаты физикального обследования объективных изменений не выявили. В клиническом и биохимическом анализах крови без особенностей.

На ЭКГ при поступлении: ритм синусовый, с частотой сердечных сокращений 59 ударов в 1 мин., блокада правой ножки пучка Гиса, частая парная желудочковая экстрасистолия (рис. 2 Б).

По данным эхокардиографии: фракция выброса ЛЖ по Симпсону (2Д) 49%, выявлены утолщение стенок ЛЖ (межжелудочковая перегородка (МЖП) = 14,1 мм, задняя стенка ЛЖ = 12,8 мм), гипертрофия ЛЖ (индекс массы миокарда ЛЖ 165 г/м²), овальные образования по базальному сегменту заднебоковой стенки ЛЖ (размером 16,9×21,6 мм) и по переднему сегменту МЖП (размерами 7,24×16,15 мм и 14,08×18,08 мм).

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастированием, на T2 TSE выявлены неоднородность миокарда ЛЖ и повышение сигнальных характеристик за счет отека пограничного характера и неравномерного утолщения в заднебоковых, передних и передне-перегородочных сегментах ЛЖ с признаками распространения утолщения на стенку правого желудочка (ПЖ), аневризма передней стенки ЛЖ, акинез всех передне-перегородочных сегментов (рис. 3). На изображениях с отсроченным контрастированием определяется трансмуральное контрастное усиление очагового характера по задней стенке и разлитого характера по передней и боковой стенкам ЛЖ с распространением на ПЖ, перикард, частично на эндокард ЛЖ. Было высказано предположение о возможном новообразовании или саркоидозе.

Во время проведения ЭМБ из правых отделов сердца для исключения коронарного атеросклероза как причины желудочковых НРС была выполнена селективная коронарография, во время которой окклюзионно-стенотические изменения коронарного русла не были обнаружены. В полученных препаратах из области верхушки и МЖП обнаружены

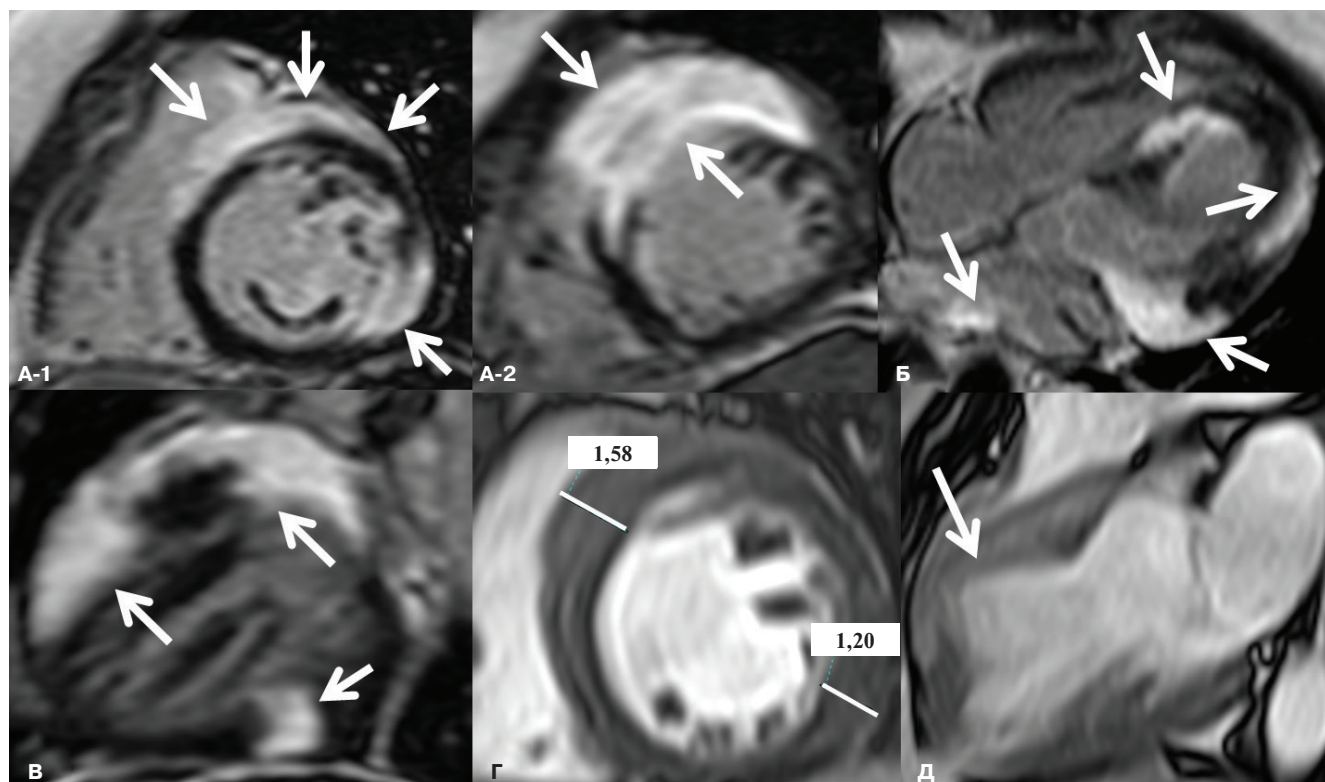


Рис. 3. МРТ сердца с контрастным усилением.

Примечание: А — изображения отсроченного контрастирования по короткой оси ЛЖ, базальный отдел (А-1), средний отдел ЛЖ (А-2). Изображения отсроченного контрастирования в четырехкамерной (Б) и двухкамерной (В) проекциях. Стрелками указаны участки разлитого трансмурального накопления контраста миокардом ЛЖ с распространением на ПЖ, эпикард, левое предсердие (Б). Г — динамическое *cine* изображение в проекции по короткой оси ЛЖ, фаза диастолы — указана толщина миокарда ЛЖ в базальном передне-перегородочном отделе (15,8 мм), в заднебоковом отделе (12,0 мм). Д — динамическое *cine* изображение в двухкамерной проекции по длинной оси ЛЖ, фаза систолы — стрелкой указана аневризма передней стенки ЛЖ.

"штампованные гранулемы" из гигантских многоядерных клеток без признаков некроза, астероидные тельца и тельца Шаумана (рис. 4). Проведение дополнительного иммуногистохимического исследования (рис. 5) позволило сделать заключение, что морфологическая картина и иммунофенотип в большей степени соответствуют саркоидозу.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки, патологии легких и внутригрудных лимфоузлов не обнаружено (рис. 6), что свидетельствует об изолированном характере заболевания.

Окончательный диагноз: Основное заболевание: Саркоидоз сердца. Пароксизмальная ЖТ.

Осложнения основного: Хроническая сердечная недостаточность I ст. с умеренно сниженной фракцией выброса (49%), функциональный класс II (NYHA). Аневризма ЛЖ.

Сопутствующие заболевания: Хронический гастрит, ремиссия, Полип нижней трети желудка. Хронический тонзиллит, вне обострения.

Была инициирована терапия преднизолоном 35 мг/сут. из расчета 0,5 мг/кг массы тела в течение 4 нед. с последующим снижением дозы на 5 мг/сут.

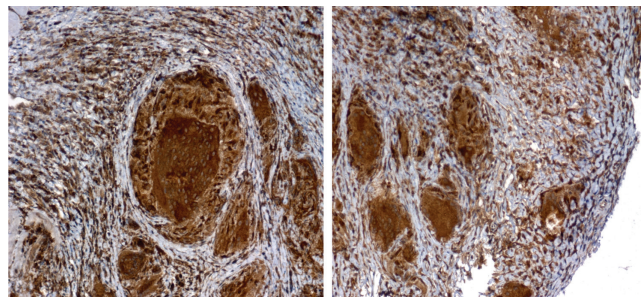


Рис. 5. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD68 (clone 514H12, Leica).

Примечание: яркое позитивное цитоплазматическое окрашивание (коричневый цвет) в гигантских многоядерных клетках и гистиоцитарно-макрофагальных клеточных элементах. Увеличение $\times 200$. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

с интервалом в 1 мес. до поддерживающей дозы 5-10 мг/сут. В связи с высоким риском внезапной сердечной смерти была рекомендована имплантация двухкамерного автоматизированного имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора, от которой пациентка отказалась. С целью коррекции желудочковых НРС был назначен амиодарон. Пациентка была

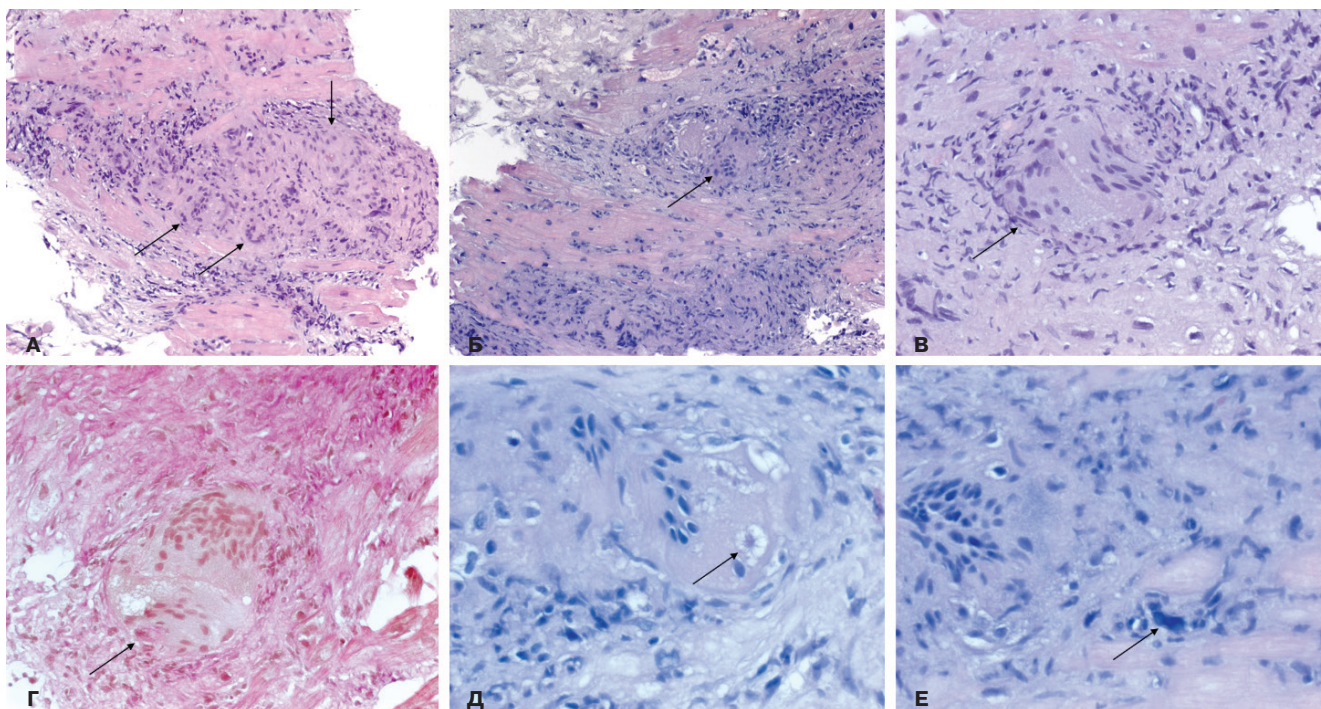


Рис. 4. Данные гистологического исследования биоптатов миокарда.

Примечание: гранулемы "штампованного" вида в толще миокарда (А) и субэндокардиально (Б) без признаков некроза, гигантские многоядерные клетки типа клеток Пирогова-Лангханса (отмечены стрелками), лимфо-макрофагальный инфильтрат по периферии, участки фиброза. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$. Гигантская многоядерная клетка (стрелка), увеличение $\times 400$, окраска гематоксилином и эозином (В), окружена фиброзной тканью из зрелых коллагеновых волокон (ярко-малинового цвета), окраска по Ван Гизону (Г). Д — астероидное тельце (стрелка), окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 630$. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

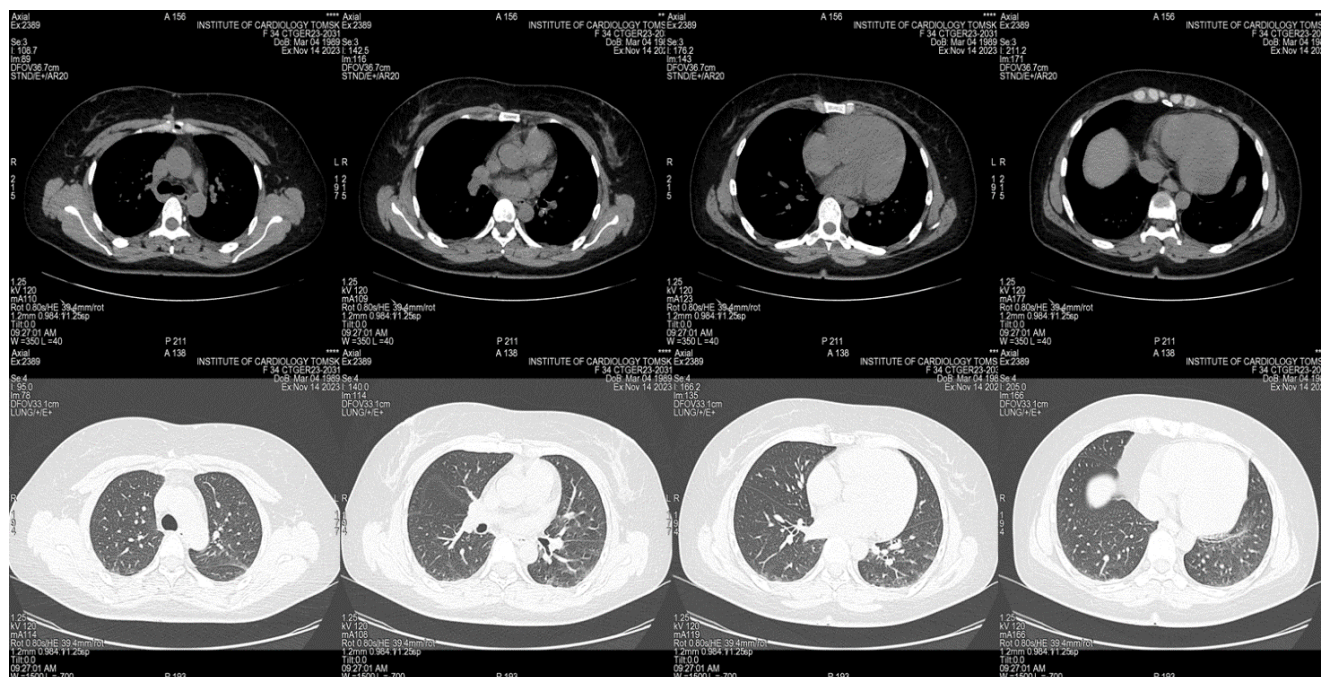


Рис. 6. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки.

Примечание: изображения в мягкотканном (верхний ряд) и легочном (нижний ряд) окнах. Пневмофиброз с наличием тяжей и утолщения интерстициального компонента. Лимфоузлы средостения не увеличены, обычной плотности с чёткими, ровными контурами.

выписана 21.11.2023 с рекомендациями продолжить прием преднизолона, амиодарона, омепразола 20 мг 2 раза/сут., метопролола 25 мг/сут., осуществления динамического наблюдения кардиологом по месту жительства, проведения позитронно-эмиссионной томографии и контрольной МРТ сердца через 3 мес.

Обсуждение

Распространенность кардиального саркоидоза в США и Европе составляет от 10 до 40 человек на 100 тыс. населения [3]. Изолированное поражение сердца встречается примерно у 25% пациентов с саркоидозом [4]. Существующие клинические рекомендации по диагностике и лечению этого заболевания имеют низкий уровень доказательности, большинство имеющихся исследований являются эмпирическими, ретроспективными и основаны на небольших группах пациентов с вариабельным диагнозом или подозрением на кардиальный саркоидоз [5].

Сложности диагностики саркоидоза сердца у пациентки заключались в отсутствии экстракардиальных проявлений заболевания, первым клиническим появлением было развитие жизнеугрожающих НРС. Аналогичные результаты были получены другими исследователями [6, 7].

Одним из больших критериев поражения сердца при саркоидозе, по данным позитронно-эмиссионной томографии, является аномальное накопление в миокарде ^{18}F -фтордезоксиглюкозы [8]. Исследование не было выполнено в связи с отсутствием технической возможности. Однако выполнение МРТ позволило выявить повышение сигнальных характеристик на T2-ВИ и отсроченное контрастирование на T1-ВИ, что также соответствует диагностическим критериям [8]. Тем не менее проводился дифференциальный диагноз с новообразованием.

В данном случае проведение ЭМБ, являющейся "золотым стандартом" диагностики кардиального саркоидоза [9], предоставило убедительные подтверждения диагноза. Таким образом, морфологической основой выявленных при МРТ очаговых изменений миокарда были воспалительные уплотнения, характерные для саркоидных гранулём. Однако мозаичность характера инфильтрации, ограниченная доступность исследованию наиболее частых зон поражения — ЛЖ, в частности его нижней стенки, зачастую могут лимитировать информативность этого исследования [10].

В отсутствии специфического лечения прогноз больных саркоидозом сердца крайне неблагоприятный [11]. Терапия кортикостероидами является основой лечения кардиального саркоидоза, но эффект этого лечения в отношении желудочковых НРС был установлен только в наблюдательных исследованиях. Исходя из патофизиологии саркоидоза, воспаление играет существенную роль в развитии руб-

цовых изменений миокарда. Однако доказательства того, что желудочковые НРС напрямую вызываются активным воспалением, до настоящего времени отсутствуют. При этом интрамуральный или эпикардиальный субстрат, связанный с рубцом, объясняет большинство ЖТ у пациентов с саркоидозом сердца [1]. Назначение кортикостероидов улучшает отдаленный прогноз за счет снижения частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и уменьшения скорости прогрессирования систолической дисфункции ЛЖ [12]. В настоящее время не существует установленных протоколов инициации, снижения дозы и поддержания терапии преднизолоном у пациентов с поражением сердца при саркоидозе [8]. Имеются сведения о возможном ухудшении функции ЛЖ и повышении риска смерти на фоне отмены кортикостероидов [3]. В связи с этим рекомендован длительный приём преднизолона под контролем позитронно-эмиссионной томографии. Более того, описан случай, когда снижение дозы преднизолона и переход к его интермиттирующему приему сопровождались рецидивом пароксизмов ЖТ [6].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [1], с целью вторичной профилактики внезапной сердечной смерти пациентам с кардиальным саркоидозом и документированной устойчивой ЖТ показана имплантация кардиовертера-дефибриллятора (I класс рекомендаций с уровнем доказательности B), от которой в представленном нами случае пациентка отказалась. Однако, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества [2], данная процедура имеет класс рекомендаций Ib и уровень доказательности C. У пациентов с рецидивирующей устойчивой ЖТ при неэффективности, противопоказаниях или непереносимости медикаментозной терапии может обсуждаться вопрос о проведении катетерной абляции [1]. В представленном случае было принято решение воздержаться от ее проведения в связи с низкой доказательной базой рекомендации (Ib класс рекомендаций с уровнем доказательности C) и назначением иммуносупрессивной и антиаритмической терапии, эффективность которой требует динамической оценки.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует важность комплексного подхода к обследованию у пациентов с НРС для исключения как коронарогенной, так и некоронарогенной их природы. Выполнение МРТ сердца с контрастированием и ЭМБ с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями позволили установить диагноз саркоидоза сердца и назначить специфическую терапию.

Информированное согласие. От пациентки получено письменное добровольное информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий и на использование ее медицинских данных (результатов обследования, лечения) в научных целях.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Павлюковой Е. Н. (д.м.н., зав. отделением атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца

НИИ кардиологии Томского НИМЦ) за проведение эхокардиографии; Бородину О. Ю. (д.м.н., зав. отделением рентгенодиагностики Томского областного онкологического диспансера) за консультативную помощь в интерпретации магнитно-резонансных изображений сердца.

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

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. *Eur Heart J*. 2022;43(40):3997-4126. doi:10.1093/eurheartj/ehac262.
- Lebedev DS, Mikhailov EN, Nemiuschiy NM, et al. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4600. (In Russ.) Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Неминущий Н.М. и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4600. doi:10.15829/1560-4071-2021-4600.
- Lemay S, Massot M, Philippon F, et al. Ten questions cardiologists should be able to answer about cardiac sarcoidosis: case-based approach and contemporary review. *CJC Open*. 2020;3(4):532-48. doi:10.1016/j.cjco.2020.11.022.
- Trisvetova EL, Yudina OA, Smolensky AZ, et al. Diagnosis of isolated cardiac sarcoidosis. *Arkhiv patologii*. 2019;81(1):57-64. (In Russ.) Трисветова Е.Л., Юдина О.А., Смоленский А.З. и др. Диагностика изолированного саркоидоза сердца. Архив патологии. 2019;81(1):57-64. doi:10.17116/patol20198101157.
- Kupari M, Lehtonen J. Point: should isolated cardiac sarcoidosis be considered a significant manifestation of sarcoidosis? Yes. *Chest*. 2021;160(1):36-8. doi:10.1016/j.chest.2020.12.037.
- Moiseeva OM, Mikhailov EN, Mitrofanova LB, et al. Isolated sarcoidosis of the heart: clinical case and literary review. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(1):99-104. (In Russ.) Моисеева О.М., Михайлов Е.Н., Митрофанова Л.В. и др. Изолированный саркоидоз сердца: разбор клинического случая и обзор литературы. Российский кардиологический журнал. 2016;(1):99-104. doi:10.15829/1560-4071-2016-1-99-104.
- Serova MV, Poltavskaya MG, Garmash YuYu, et al. Complete atrioventricular block as a clinical manifestation of cardiac sarcoidosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(11):63-8. (In Russ.) Серова М.В., Полтавская М.Г., Гармаш Ю.Ю. и др. Полная атриовентрикулярная блокада как клиническая манифестация саркоидоза сердца: разбор клинического случая. Российский кардиологический журнал. 2019;(11):63-8. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-63-68.
- Terasaki F, Azuma A, Anzai T, et al. JCS 2016 Guideline on diagnosis and treatment of cardiac sarcoidosis — digest version. *Circ J*. 2019;83(11):2329-88. doi:10.1253/circj.CJ-19-0508.
- Lehtonen J, Uusitalo V, Pöyhönen P, et al. Cardiac sarcoidosis: phenotypes, diagnosis, treatment, and prognosis. *Eur Heart J*. 2023;44(17):1495-510. doi:10.1093/eurheartj/ehad067.
- Evlampieva LG, Yaroslavskaya EI. Sarcoidosis in Actual Clinical Practice. *Siberian Medical Journal*. 2018;33(3):17-21. (In Russ.) Евлампиева Л.Г., Ярославская Е.И. Саркоидоз в реальной клинической практике. Сибирский медицинский журнал. 2018;33(3):17-21. doi:10.29001/2073-8552-2018-33-3-17-21.
- Terasaki F, Kuwabara H, Takeda Y, et al. Clinical features and histopathology of cardiac sarcoidosis with refractory heart failure: an autopsy case. *Intern Med*. 2019;58(24):3551-5. doi:10.2169/internalmedicine.3147-19.
- Nagai T, Nagano N, Sugano Y, et al. Effect of corticosteroid therapy on long-term clinical outcome and left ventricular function in patients with cardiac sarcoidosis. *Circ J*. 2015;79(7):1593-600. doi:10.1253/circj.CJ-14-1275.



Транзиторный констриктивный перикардит при болезни Брутона: клинический случай

Кручинова С. В.^{1,2}, Скалецкий К. В.^{1,2}, Донец Е. К.¹, Намиток А. М.^{1,2}, Карибова М. В.^{1,2}, Космачева Е. Д.^{1,2}

Введение. Констриктивный перикардит представляет собой отдаленное последствие любого патологического процесса, развивающегося в перикарде в результате фибринозного утолщения и кальцификации его листов, что препятствует нормальному диастолическому заполнению камер сердца. Одной из его форм является переходящий констриктивный перикардит, который разрешается после проведения противовоспалительной терапии.

Краткое описание. 19-летний мужчина с известным анамнезом болезни Брутона поступил в клинику с жалобами на выраженную слабость, одышку в покое, кашель, боли в грудной клетке, повышение температуры тела до 38° С, снижение артериального давления до 80/60 мм рт.ст., увеличение в объеме живота. При первичном выполнении эхокардиографии результаты не вызвали серьезных подозрений, однако, учитывая достаточно специфическое движение межжелудочковой перегородки, была заподозрена констрикция перикарда.

Дискуссия. В ходе дообследования прицельная оценка эхокардиографических параметров позволила верифицировать диагноз констриктивного перикардита, что впоследствии было также подтверждено результатами зондирования камер сердца. Поскольку при исследовании уровня иммуноглобулинов выявлены значительные отклонения, было принято решение о возобновлении заместительной терапии препаратами иммуноглобулина с последующей переоценкой клинического статуса пациента.

В статье представлено клиническое описание пациента с констриктивным перикардитом, который явился проявлением болезни Брутона. При динамическом наблюдении за пациентом отмечалось разрешение констрикции на фоне возобновления заместительной терапии препаратами иммуноглобулина.

Ключевые слова: болезнь Брутона, констриктивный перикардит, перикардэктомия, X-сцепленная агаммаглобулинемия, клинический случай.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар;

²ГБУЗ Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского, Краснодар, Россия.

Кручинова С. В. — к.м.н., врач кардиологического отделения № 2; ассистент кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-7538-0437, Скалецкий К. В. — к.м.н., врач кардиологического отделения № 3; ассистент кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, ORCID: 0000-0001-5815-9952, Донец Е. К. — врач кардиологического отделения № 2, ORCID: 0000-0002-5588-0768, Намиток А. М. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением № 2; ассистент кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-5866-506X, Карибова М. В.* — врач отделения скорой медицинской помощи, аспирант кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, ORCID: 0009-0003-0159-9182, Космачева Е. Д. — д.м.н., зам. главного врача по лечебной работе; зав. кафедрой терапии № 1 ФПК и ППС, ORCID: 0000-0001-8600-0199.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): mari.karibova96@mail.ru

ЛА — легочная артерия, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, НПВ — нижняя полая вена, ПЖ — правый желудочек, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ЭхоКГ — эхокардиография, Ig — иммуноглобулин.

Рукопись получена 11.12.2023

Рецензия получена 12.02.2024

Принята к публикации 22.05.2024



Для цитирования: Кручинова С. В., Скалецкий К. В., Донец Е. К., Намиток А. М., Карибова М. В., Космачева Е. Д. Транзиторный констриктивный перикардит при болезни Брутона: клинический случай. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(2S):5726. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5726. EDN KNPOLT

Transient constrictive pericarditis in Bruton disease: a case report

Kruchinova S. V.^{1,2}, Skaletsky K. V.^{1,2}, Donets E. K.¹, Namitkov A. M.^{1,2}, Karibova M. V.^{1,2}, Kosmacheva E. D.^{1,2}

Introduction. Constrictive pericarditis is a long-term consequence of any pathological process developing in the pericardium due to fibrinous thickening and calcification of its layers, which prevents normal cardiac diastolic filling. One of its forms is transient constrictive pericarditis, which resolves after anti-inflammatory therapy.

Brief description. A 19-year-old man with Bruton disease was admitted to the clinic with complaints of severe weakness, shortness of breath at rest, cough, chest pain, hyperthermia to 38° C, decreased blood pressure to 80/60 mm Hg, and abdominal distension. During the initial echocardiography, the results did not raise serious suspicions. However, given the rather specific interventricular septum motion, pericardial constriction was suspected.

Discussion. During the additional examination, echocardiography made it possible to verify constrictive pericarditis, which was subsequently confirmed by heart catheterization. Due to significant immunoglobulin level deviations, a decision was made to resume immunoglobulin replacement therapy, followed by a clinical status reassessment.

The article presents a clinical description of a patient with constrictive pericarditis, which was a manifestation of Bruton disease. During follow-up, resolution of constriction was noted with resumption of immunoglobulin replacement therapy.

Keywords: Bruton disease, constrictive pericarditis, pericardiectomy, X-linked agammaglobulinemia, case report.

Relationships and Activities: none.

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

Kruchinova S. V. ORCID: 0000-0002-7538-0437, Skaletsky K. V. ORCID: 0000-0001-5815-9952, Donets E. K. ORCID: 0000-0002-5588-0768, Namitkov A. M. ORCID: 0000-0002-5866-506X, Karibova M. V.* ORCID: 0009-0003-0159-9182, Kosmacheva E. D. ORCID: 0000-0001-8600-0199.

*Corresponding author: mari.karibova96@mail.ru

Received: 11.12.2023 **Revision Received:** 12.02.2024 **Accepted:** 22.05.2024

For citation: Kruchinova S. V., Skaletsky K. V., Donets E. K., Namitkov A. M., Karibova M. V., Kosmacheva E. D. Transient constrictive pericarditis in Bruton disease: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(2S):5726. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5726. EDN KNPOLT

Ключевые моменты

- Следует помнить о возможном развитии перикардита у пациентов с болезнью Брутона.
- При клинической настороженности в отношении констриктивного перикардита необходима прицельная оценка критериев клиники Мейо.
- В связи с многообразием причин констриктивного перикардита, решение в отношении тактики ведения пациента в каждом конкретном случае следует принимать строго индивидуально.

Key messages

- Clinicians should be aware of the possible development of pericarditis in patients with Bruton disease.
- In case of clinical suspicion for constrictive pericarditis, Mayo Clinic criteria should be assessed.
- Due to the variety of constrictive pericarditis causes, the decision on patient management tactics in each specific case should be made strictly individually.

Перикардит, представляя собой воспалительный процесс перикарда, может быть как самостоятельной нозологической единицей, так и вторичным проявлением другого заболевания. При всем многообразии этиологических факторов поражения перикарда, поиск причины перикардита зачастую становится неразрешимой проблемой. Констриктивный перикардит является редким осложнением острого идиопатического перикардита, тогда как перикардит специфической этиологии: аутоиммунный, иммуноопосредованный или паранеопластический, коррелирует с повышенным риском развития констрикции [1, 2]. X-сцепленная агаммаглобулинемия (болезнь Брутона) представляет собой наследственное иммунодефицитное заболевание, характеризующееся отсутствием зрелых В-клеток, что приводит к тяжелому дефициту антител и рецидивирующим инфекциям [3]. Важное значение имеет ранняя диагностика этого заболевания для начала адекватной терапии, т.к. случаи спонтанной полной реконвалесценции или длительной ремиссии у больных с данной патологией казуистически редки. Данный клинический случай демонстрирует развитие транзиторного констриктивного перикардита у пациента с X-сцепленной агаммаглобулинемией.

Клинический случай

Пациент Д., 19 лет, в декабре 2022г доставлен в клинику с жалобами на выраженную слабость, одышку в покое, кашель, боли в грудной клетке, повышение температуры тела до 38° С, снижение артериального давления до 80/60 мм рт.ст., увеличение в объеме живота.

Из анамнеза известно, что с 2-летнего возраста неоднократно переносил воспалительные заболевания различной локализации: гнойный гайморит, гнойный менингоэнцефалит, серозный менингит, пневмонии, пансинусит. В 2008г в возрасте 5 лет установлен диагноз: "Первичное иммунодефицитное состояние (агаммаглобулинемия X-сцепленный вариант)", в связи с чем была рекомендована пожизненная внутривенная заместительная терапия препаратами иммуноглобулина, которую пациент получал нерегулярно: последняя трансфузия проведена в 2020г. В октябре 2022г развился рецидив пансинусита, на фоне проводимой антибактериальной терапии состояние с положительной динамикой. С ноября 2022г отмечает появление утомляемости, одышки при физической нагрузке, дискомфорта в грудной клетке, рецидив лихорадочного синдрома.

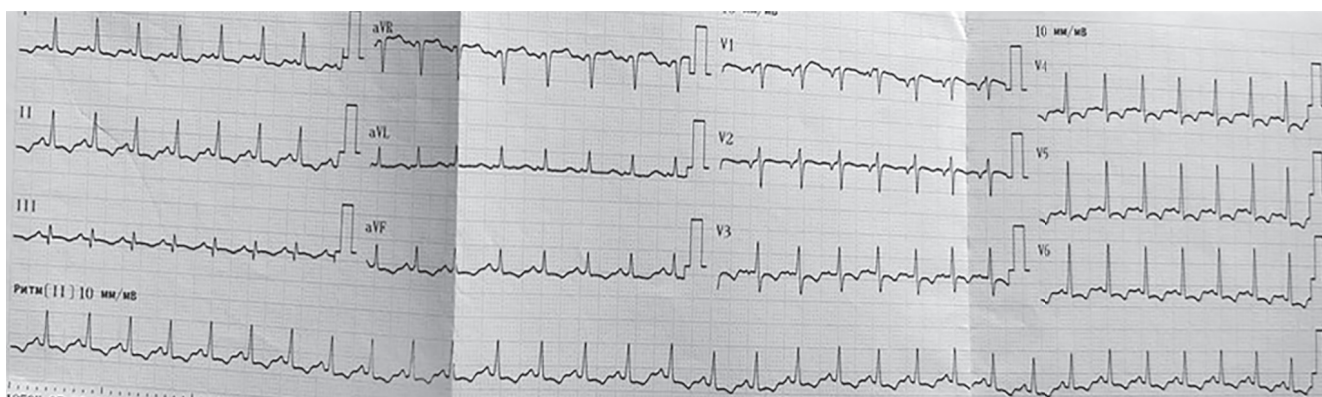


Рис. 1. Электрокардиограмма при поступлении.

Данные объективного осмотра. Астеническое телосложение. Рост 173 см, вес 62 кг, индекс массы тела 21,3 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледные, панникулит правой голени, периферических отеков нет. Нормотермия. Артериальное давление 95/65 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 115 уд./мин. Тоны сердца приглушены, патологические шумы не выслушиваются. В легких дыхание везикулярное, ослаблено в нижних отделах, больше справа, хрипов нет. Сатурация на воздухе снижена до 92%. Передняя брюшная стенка отечна, живот увеличен в объеме за счет асцита, болезненный при пальпации в правом подреберье. Печень пальпаторно увеличена, нижний край на 5-6 см выступает из-под реберной дуги.

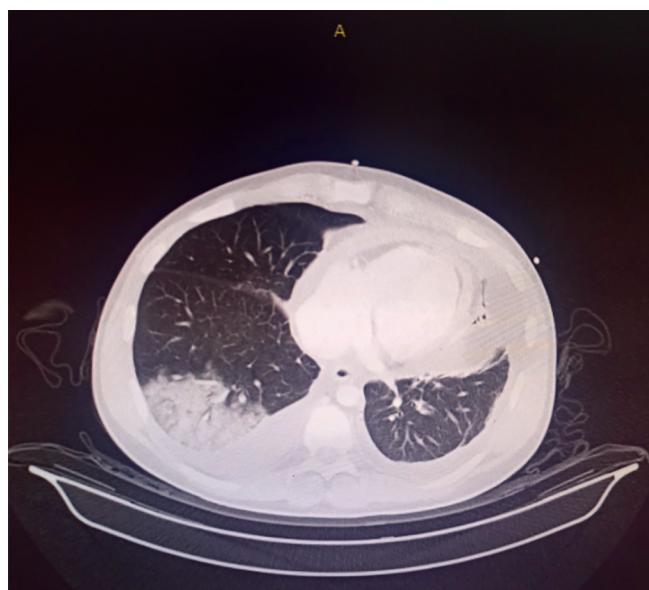


Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки в нативном виде. Инфаркт-пневмония нижней доли правого легкого. Определяется уплотнение листков перикарда до 2-3 мм.

По результатам лабораторных исследований отмечался нейтрофильный лейкоцитоз ($16,4 \times 10^9/\text{л}$), умеренное снижение уровня гемоглобина до 108 г/л, повышение уровня печеночных трансаминаз (аспартатаминотрансфераза 470 Ед/л, аланинаминотрансфераза 1123 Ед/л). Уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида был также повышен до 2716 пг/мл.

При исследовании уровня иммуноглобулинов (Ig) выявлены значительные отклонения: IgA 0,35 г/л (норма 0,65-4,80), IgG 4,54 г/л (норма 6,50-16,00), IgM 0,1 г/л (норма 0,30-2,90).

Инструментальные исследования

Электрокардиограмма. Синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений 132 уд./мин. Нарушение реполяризации в виде отрицательного зубца Т и депрессии сегмента ST в отведениях I, II, aVF, V₃-V₆ (рис. 1).

В условиях приемного отделения выполнена фокусная эхокардиография (ЭхоКГ), по результатам которой выраженного снижения глобальной сократимости миокарда левого желудочка (ЛЖ) и клапанной патологии не выявлено, правые и левые отделы сердца не расширены. Обращало на себя внимание утолщение листков перикарда.

Учитывая наличие выраженной одышки, гипотонии и тахикардии, на этапе приемного отделения заподозрена тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), предтестовая вероятность по шкалам Wells и Geneva соответствовала средней. Зафиксировано повышение уровня Д-димера до 732 мг/л (норма до 500 мг/л), выполнена компьютерная томография органов грудной клетки с контрастированием легочных артерий (ЛА), по результатам которой выявлен тромбоз сегментарных артерий А8, А9, А10 справа, признаки инфаркт-пневмонии, двустороннего гидроторакса, гидроперикарда и асцита, также было выявлено утолщение листков перикарда до 2 мм (рис. 2-4).

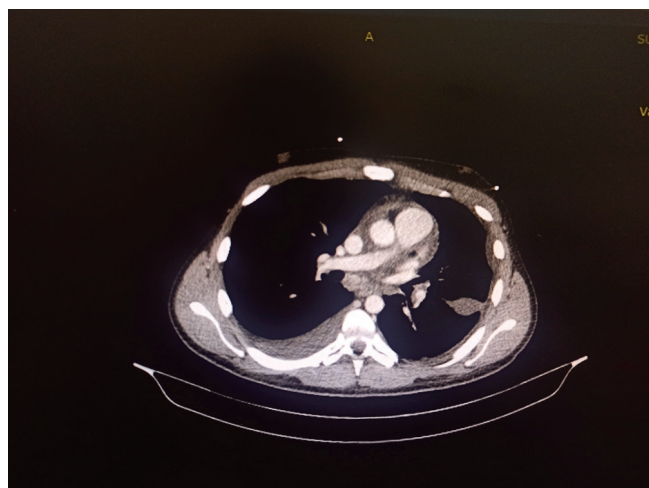
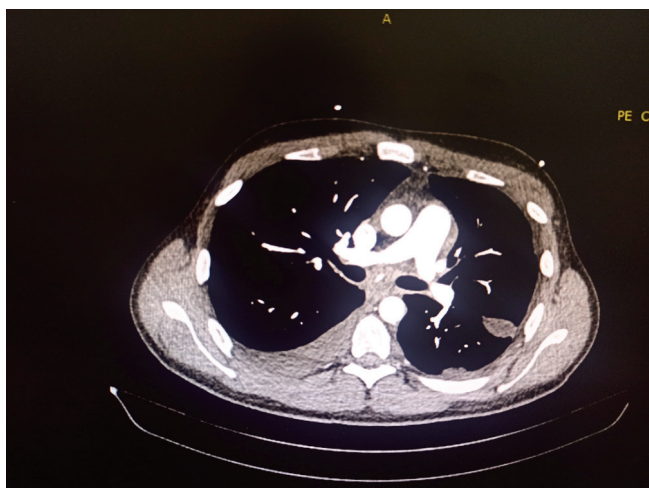


Рис. 3, 4. Компьютерная томография органов грудной клетки с контрастированием ЛА.

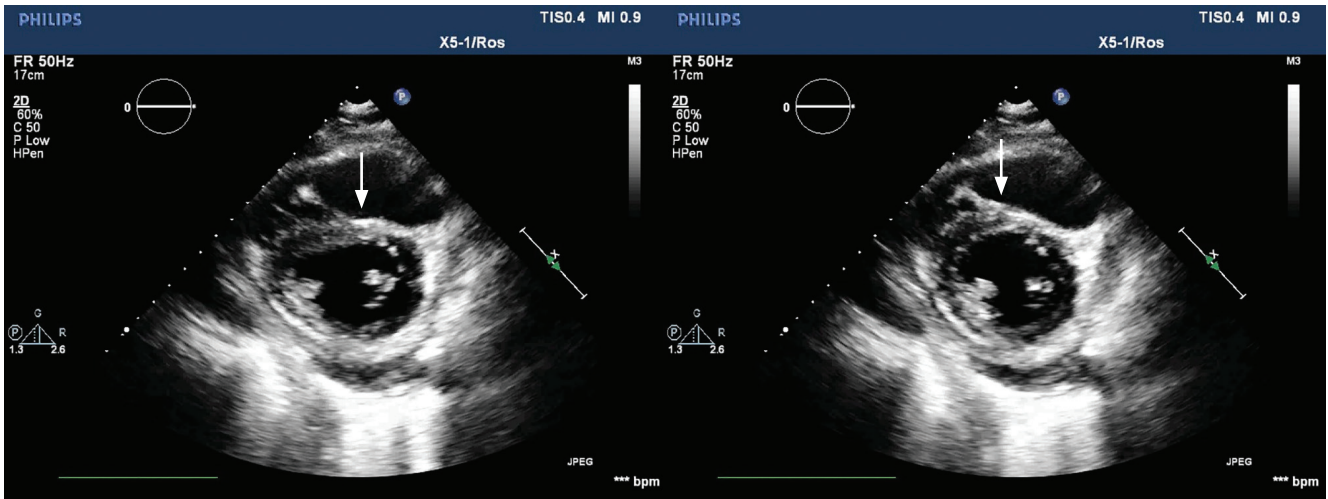


Рис. 5. Парастеральная позиция по короткой оси ЛЖ. Парадоксальное движение МЖП.

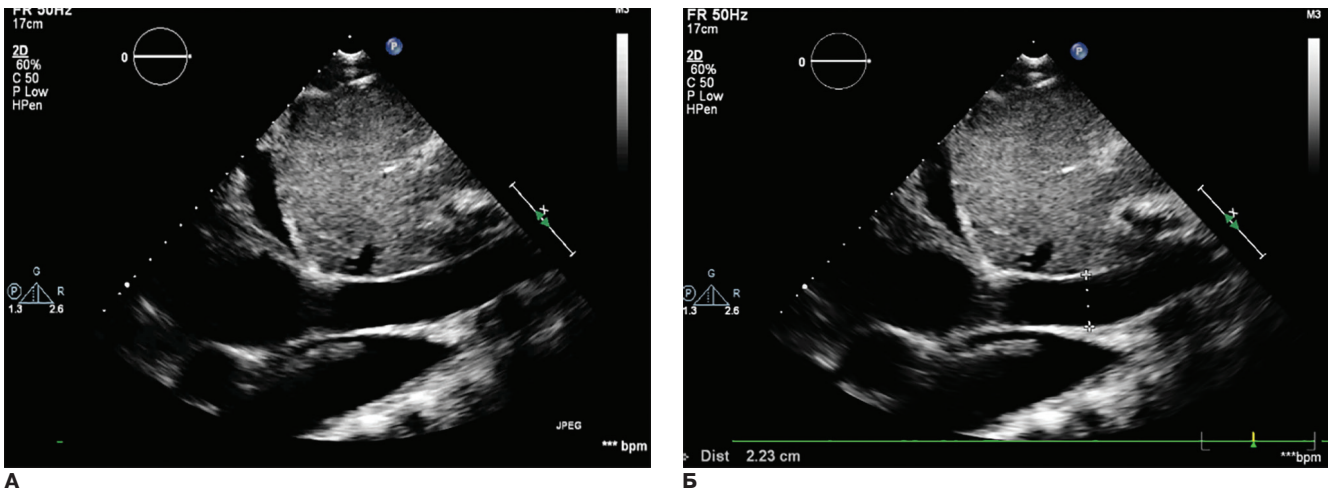


Рис. 6. Субкостальный доступ. Неадекватная реакция НПВ на фазы дыхания. А — на вдохе, Б — на выдохе.

При дообследовании данных за тромбоз вен нижних конечностей не получено.

Однако выявленная патология не обосновывала имеющиеся у пациента симптомы, такие как гидроторакс, гидроперикард и асцит, особенно в отсутствии периферических отеков — ТЭЛА была нетяжелой, без дисфункции правого желудочка (ПЖ), что продиктовало необходимость дальнейшего диагностического поиска.

ЭхоКГ демонстрировала нормальные показатели линейных размеров аорты, предсердий, желудочков, толщины стенок. Фракция выброса ЛЖ, оцененная по Симпсону, была ~50%. Отмечалось парадоксальное движение (диастолическое "дрожание") межжелудочковой перегородки (МЖП) и ее смещение в сторону ЛЖ на вдохе (рис. 5). Индексированный объем левого предсердия увеличен до 51 мл/м². Правые отделы сердца не расширены. Регистрировалась небольшая регургитация на митральном и трикуспи-

дальном клапанах, реакция потоков наполнения на обоих клапанах зависела от фаз дыхания примерно на 15-20%. Расчетное систолическое давление в ЛА ~19 мм рт.ст., при этом диаметр нижней полой вены (НПВ) 22 мм, реакция ее на фазы дыхания отсутствовала (рис. 6). Обращали на себя внимание неравномерно утолщенные листки перикарда с изоэхогенными наслоениями толщиной ~7-8 мм на висцеральном листке перед ПЖ, за боковой стенкой ЛЖ. Движение листков перикарда относительно друг друга отсутствовало (рис. 7).

ЭхоКГ-параметры первоначально не вызвали серьезных подозрений, однако учитывая достаточно специфическое движение МЖП, мы заподозрили констрикцию перикарда. При доплерографии спектр трансмитрального потока наполнения указывал на увеличение отношения Е/А до 2,1 (пик Е ~90 см/с, пик А ~40 см/с). Время замедления раннего диастолического наполнения (DT) было укорочено

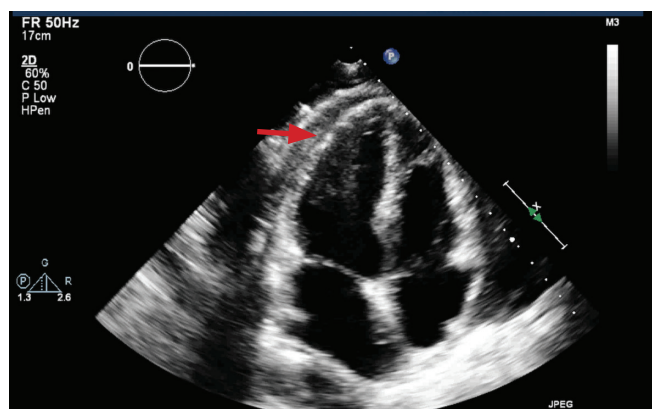


Рис. 7. Апикальная четырехкамерная позиция. Красной стрелкой указаны изоэхогенные наслоения за боковой стенкой ЛЖ.

до 120 мс. При оценке транстрикуспидального диастолического кровотока отмечается ускорение пика Е до 65 см/с. При тканевой доплерографии были получены нормальные скорости движения митрального фиброзного кольца.

С целью дообследования выполнено зондирование правых отделов сердца, по результатам которого выявлено небольшое увеличение давления заклинивания ЛА до 17 мм рт.ст., а также значительное повышение давления в правом предсердии до 20 мм рт.ст., при этом систолическое давление в ПЖ и ЛА составило ~27 мм рт.ст.

Пациент был консультирован гастроэнтерологом с целью оценки функции печени на предмет цирроза, однако ни ультразвуковое исследование, ни другие лабораторные данные, кроме повышенных трансаминаз, не указывали на данную патологию.

Принимая во внимание клиническую картину, наличие признаков высокого центрального венозного давления в отсутствие правожелудочковой дисфункции, тяжелой трикуспидальной недостаточности или легочной гипертензии, рестриктивный паттерн наполнения ЛЖ с реакцией на фазы дыхания и нормальными показателями тканевой доплерографии, достаточно специфичное движение МЖП в диастолу и его зависимость от вдоха, утолщение листков перикарда по данным ЭхоКГ и компьютерной томографии, позволили нам считать диагноз констриктивного перикардита верифицированным. Следует отметить, что на сегодняшний день в медицинской литературе недостаточно данных, свидетельствующих о патогенетической связи ТЭЛА с агаммаглобулинемией, в связи с чем данная находка интерпретирована как сопутствующая патология. Таким образом, установлен клинический диагноз:

Основное заболевание: Первичный иммунодефицит. Агаммаглобулинемия X-сцепленный вариант.

Осложнение основного заболевания: Констриктивный перикардит. Хроническая сердечная недоста-

точность IIБ стадии, IV функционального класса по NYHA. Двусторонний гидроторакс.

Сопутствующее заболевание: Правосторонняя ТЭЛА низкого риска. Правосторонняя инфаркт-пневмония.

Поскольку радикальным методом лечения констриктивного перикардита является перикардэктомия, с целью решения вопроса о дальнейшей тактике ведения пациента был проведен кардиохирургический консилиум, однако от проведения оперативного лечения принято решение воздержаться по ряду причин. Во-первых, наличие в данный момент воспалительного синдрома, что наталкивало на мысль о возможной транзиторной констрикции на фоне подострого перикардита, хотя у пациента и имелись другие возможные причины воспаления (пневмония, пансинусит). Во-вторых, хороший клинический эффект от консервативного лечения. В-третьих, наличие иммунодефицита является серьезным фактором риска периоперационных инфекционных осложнений. Было принято решение о возобновлении заместительной терапии препаратами иммуноглобулина с последующей переоценкой клинического статуса пациента и показаний к хирургическому лечению.

Период госпитализации составил 21 день. Была проведена коррекция терапии — отменены бета-блокаторы, назначенные с симптоматической целью для купирования тахикардии, но вызывающие при констрикции уменьшение сердечного выброса, поскольку "запертый" в неподатливом перикарде ЛЖ не способен увеличить ударный объем. Проведена заместительная терапия препаратами иммуноглобулина в насыщающей дозе, симптоматическая терапия диуретиками, антикоагулянтная терапия согласно схеме лечения ТЭЛА, антибактериальная терапия. На фоне проводимой терапии состояние пациента с положительной динамикой за счет уменьшения одышки, регресса отеочного синдрома, а также восстановления лабораторных показателей: N-концевой промозговой натрийуретический пептид 2716→398 пг/мл, аспартатаминотрансфераза 470→22 Ед/л, аланинаминотрансфераза 1123→24 Ед/л.

При контрольном осмотре через 1 мес. у пациента отсутствовали жалобы, в связи с чем принято решение продолжить консервативную терапию. Через 5 мес. по результатам ЭхоКГ отсутствовали какие-либо признаки констрикции перикарда: нормализовалось движение МЖП, реакция трансмитрального потока наполнения на фазы дыхания была минимальной, а НПВ не была расширенной и нормально спадалась на вдохе.

Обсуждение

Молекулярной основой X-сцепленной агаммаглобулинемии является нарушение развития В-клеток в результате мутации гена тирозинкиназы Брутона,

расположенного на длинном плече (q) X-хромосомы (Xq21.3-Xq22) [3, 4]. Наследование данной мутации препятствует экспрессии белка ВТК, что приводит к остановке дифференцировки на стадии пре-В-клеток в костном мозге, вызывая глубокую нехватку зрелых В-лимфоцитов в периферической крови [5]. Без иммуноглобулинов пациенты становятся уязвимыми для инвазивных инфекций, вызванных инкапсулированными бактериями, такими как *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae* [6, 7].

У пациентов с X-сцепленной агаммаглобулинемией поражение сердца встречается редко и обусловлено рецидивирующими легочными инфекциями, приводящими к дилатации правых камер сердца и легочной гипертензии. На сегодняшний день в медицинской литературе описано лишь два случая развития гнойного перикардита у пациентов с данной врожденной патологией: один в сочетании с пневмонией, второй на фоне сепсиса вследствие менингита [8].

Представленный клинический случай демонстрирует развитие транзиторного констриктивного перикардита у пациента с болезнью Брутона. Учитывая клинические данные, дифференциальная диагностика проводилась прежде всего с другими причинами сердечной недостаточности с нормальной сократимостью ЛЖ: рестриктивная кардиомиопатия, правожелудочковая недостаточность, трикуспидальная недостаточность, тампонада сердца. Следует сказать и о ряде ограничений в нашей работе. При проведении ЭхоКГ мы не использовали в полной мере разработанные клиникой Майо диагностические критерии констриктивного перикардита, в частности, экспираторный поток реверсии в печеночной вене [9]. Кроме того, при проведении катетеризации сердца мы не воспользовались возможностью зафиксировать взаимозависимость желудочков, что является

гемодинамическим доказательством констрикции, а также не смогли задокументировать типичную для данной патологии кривую давления в ПЖ в виде квадратного корня ("западения и плато") [10].

Заключение

В представленном клиническом случае последовательно продемонстрирован диагностический путь, позволивший установить верный диагноз. Следует подозревать констриктивный перикардит при внесердечных синдромах: изолированном асците, полисерозите, поражении печени неясной этиологии, рецидивирующем плевральном выпоте. Это трудный диагноз ввиду того, что сопровождается неспецифическими клиническими проявлениями, непримечательным протоколом ЭхоКГ-исследования, если он не выполнен с прицелом на данный диагноз. Однако именно ЭхоКГ является ключевым инструментом верификации диагноза, поскольку важна не анатомия (кроме ярких случаев "панцирного сердца"), а гемодинамика, и как она меняется при дыхании. Клиническая настороженность в отношении констриктивного перикардита и целенаправленная оценка критериев клиники Майо позволит своевременно диагностировать данное заболевание. Также следует помнить о возможном транзиторном характере констрикции на фоне активного воспаления в перикарде и необходимости пробного консервативного лечения во избежание ненужного хирургического вмешательства.

Информация о полученном согласии у пациентов на проведение исследования: согласие на использование информации в научных целях получено.

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

Литература/References

- Arutyunov GP, Paleev FN, Tarlovskaya EI, et al. Pericarditis. Clinical Guidelines 2022. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(3):5398. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Палеев Ф.Н., Тарловская Е.И. и др. Перикардиты. Клинические рекомендации 2022. Российский кардиологический журнал. 2023;28(3):5398. doi:10.15829/1560-4071-2023-5398.
- Imazio M, Brucato A, Maestroni S, et al. Risk of constrictive pericarditis after acute pericarditis. Circulation. 2011;124(11):1270-5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.018580.
- Shillitoe B, Gennery A. X-Linked Agammaglobulinemia: Outcomes in the modern era. Clin Immunol. 2017;183:54-62. doi:10.1016/j.clim.2017.07.008.
- Khan WN. Regulation of B lymphocyte development and activation by Bruton's tyrosine kinase. Immunol Res. 2001;23(2-3):147-56. doi:10.1385/IR:23:2-3:147.
- Tanwar S, Dhar A, Varanasi V, et al. Mediation of transitional B cell maturation in the absence of functional Bruton's tyrosine kinase. Sci Rep. 2017;7:46029. doi:10.1038/srep46029.
- Pac M, Bernatowska EA, Kierkuś J, et al. Gastrointestinal disorders next to respiratory infections as leading symptoms of X-linked agammaglobulinemia in children — 34-year experience of a single center. Arch Med Sci. 2017;13(2):412-7. doi:10.5114/aoms.2016.60338.
- Kim W, Kim E, Min H, et al. Inositol polyphosphates promote T cell-independent humoral immunity via the regulation of Bruton's tyrosine kinase. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019;116(26):12952-7. doi:10.1073/pnas.1821552116.
- Martignani C, Massaro G, Bruno AG, et al. Acute primary purulent pericarditis in an adult patient with unknown X-linked agammaglobulinemia. Immunobiology. 2020;225(1):151861. doi:10.1016/j.jimbio.2019.10.010.
- Welch TD, Ling LH, Espinosa RE, et al. Echocardiographic diagnosis of constrictive pericarditis: Mayo Clinic criteria. Circ Cardiovasc Imaging. 2014;7(3):526-34. doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.001613.
- Okhotin AN, Osipov MA. Constrictive pericarditis: diagnostic challenges. Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya. 2020;13(5):403-12. (In Russ.) Охотин А.Н., Осипов М.А. Констриктивный перикардит: трудности диагностики. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2020;13(5):403-12. doi:10.17116/kardio202013051403.



Лечение фибромускулярной дисплазии почечной артерии посредством ангиопластики баллоном с лекарственным покрытием и внутрисосудистой визуализации: клинический случай

Шукуров Ф. Б., Талиуридзе М. Т., Харлап М. С., Кардашова М. А., Федотова Н. П., Васильев Д. К., Фещенко Д. А., Шаноян А. С.

Фибромускулярная дисплазия (ФМД) — сегментарная, невоспалительная и неатеросклеротическая болезнь гладких мышц сосудов неизвестной этиологии, которая приводит к стенозам артерий среднего и мелкого калибров. Выбор тактики хирургического лечения при ФМД почечных артерий (ПА) зависит от тяжести клинических проявлений и ответа на применяемое консервативное медикаментозное лечение. Молодой возраст, женский пол, высокое артериальное давление с недостижением целевых значений на фоне применяемой медикаментозной терапии, а также отсутствие атеросклероза в других артериальных бассейнах дает повод заподозрить ФМД ПА. По современным рекомендациям при инвазивном лечении гемодинамически значимых стенозов ПА предпочтение отдается транслюминальной баллонной ангиопластике ПА баллоном с лекарственным покрытием. Стентирование при данной патологии ПА не рекомендуется, однако к имплантации стента прибегают в случае недостижения оптимального результата баллонной ангиопластики или в результате развития перипроцедуральных осложнений, таких как диссекция артерии. Открытая реконструктивная операция показана при сложной анатомии пораженной артерии, макроаневризмах, при которых стентграфты неэффективны, при резистентном интимальном фибропластическом поражении, при повышенном риске эндоваскулярного лечения или после неудачного эндоваскулярного вмешательства.

В статье представлен клинический случай ведения молодой больной с ФМД ПА, вазоренальной артериальной гипертензией, которой успешно проведена транслюминальная баллонная ангиопластика ПА баллоном с лекарственным покрытием.

Ключевые слова: фибромускулярная дисплазия, почечные артерии, клинический случай, баллонная ангиопластика, внутрисосудистое ультразвуковое исследование.

Отношения и деятельность: нет.

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

Шукуров Ф. Б. — врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-7307-1502, Талиуридзе М. Т.* — клинический ординатор, ORCID: 0000-0002-5341-6275, Харлап М. С. — к.м.н., в.н.с. отдела нарушений сердечного ритма и проводимости, ORCID: 0000-0002-6855-4857, Кардашова М. А. — врач-кардиолог отделения РХМДЛ, ORCID: 0009-0001-8582-7693, Федотова Н. П. — к.м.н., врач-кардиолог отделения РХМДЛ, ORCID: 0009-0002-9607-6888, Васильев Д. К. — врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-2602-5006, Фещенко Д. А. — врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, зав. операционным блоком, ORCID: 0000-0003-3851-4544, Шаноян А. С. — к.м.н., отделение рентгенхирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-3119-6758.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
tali9800@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, ПА — почечная артерия, ППА — правая почечная артерия, ФМД — фибромускулярная дисплазия

Рукопись получена 31.01.2024

Рецензия получена 10.05.2024

Принята к публикации 29.05.2024



Для цитирования: Шукуров Ф. Б., Талиуридзе М. Т., Харлап М. С., Кардашова М. А., Федотова Н. П., Васильев Д. К., Фещенко Д. А., Шаноян А. С. Лечение фибромускулярной дисплазии почечной артерии посредством ангиопластики баллоном с лекарственным покрытием и внутрисосудистой визуализации: клинический случай. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(2S):5774. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5774. EDN TNKKHL

Treatment of renal artery fibromuscular dysplasia with drug-eluting balloon angioplasty and intravascular imaging: a case report

Shukurov F. B., Taliuridze M. T., Kharlap M. S., Kardashova M. A., Fedotova N. P., Vasiliev D. K., Feshchenko D. A., Shanoyan A. S.

Fibromuscular dysplasia (FD) is a segmental, non-inflammatory and non-atherosclerotic disease of vascular smooth muscle of unknown etiology, which leads to stenosis of small- and medium-sized arteries.

The choice of surgical treatment tactics for renal artery FD depends on the severity of clinical manifestations and the response to the conservative drug treatment used. Young age, female sex, high blood pressure with failure to achieve target values with therapy, as well as the absence of atherosclerotic involvement of other arterial systems gives reason to suspect renal artery FD. According to modern guidelines, the invasive treatment of hemodynamically significant renal artery stenoses includes transluminal drug-eluting balloon angioplasty. In this disease, renal artery stenting is not recommended. However, stent implantation is required if balloon angioplasty did not give the optimal result or in case of periprocedural complications, such as arterial dissection. Open reconstructive surgery is indicated for complex anatomy of the related artery, macroaneurysms in which stent grafts are ineffective, refractory intimal fibroplastic lesions, increased risk of endovascular treatment, or after unsuccessful endovascular intervention.

The article presents a case of a young patient with renal artery FD, renovascular arterial hypertension, who successfully underwent renal artery transluminal drug-eluting balloon angioplasty.

Keywords: fibromuscular dysplasia, renal arteries, clinical case, balloon angioplasty, intravascular ultrasound.

Relationships and Activities: none.

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

Shukurov F. B. ORCID: 0000-0001-7307-1502, Taliuridze M. T.* ORCID: 0000-0002-5341-6275, Kharlap M. S. ORCID: 0000-0002-6855-4857, Kardashova M. A. ORCID: 0009-0001-8582-7693, Fedotova N. P. ORCID: 0009-0002-9607-6888, Vasiliev D. K. ORCID: 0000-0003-2602-5006, Feshchenko D. A. ORCID: 0000-0003-3851-4544, Shanoyan A. S. ORCID: 0000-0003-3119-6758.

*Corresponding author:
tali9800@mail.ru

Received: 31.01.2024 Revision Received: 10.05.2024 Accepted: 29.05.2024

For citation: Shukurov F.B., Talluridze M.T., Kharlap M.S., Kardashova M.A., Fedotova N.P., Vasiliev D.K., Feshchenko D.A., Shanoyan A.S. Treatment of renal artery fibromuscular dysplasia with drug-eluting balloon angioplasty and intravascular

imaging: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(2S):5774. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5774. EDN TNKKHL

Ключевые моменты

- Фибромускулярная дисплазия почечных артерий поражает молодой организм, в частности, женского пола, приводит к развитию вторичной гипертензии с максимальными неконтролируемыми цифрами артериального давления и к снижению качества жизни пациентов.
- Данный клинический случай демонстрирует высокие показатели успешного эндоваскулярного лечения фибромускулярной дисплазии почечной артерии, преобладающие над показателями медикаментозного лечения.

Вазоренальная артериальная гипертензия (АГ) — наиболее часто встречающаяся форма симптоматической АГ, развивающаяся в следствии нарушения магистрального кровотока в почках без первичного повреждения их паренхимы и мочевыводящих путей [1]. В патогенезе АГ наибольшее значение имеет активация ренин-ангиотензивной системы вследствие гипоперфузии почки, что ведет к спазму сосудов, увеличению синтеза ренина и альдостерона, задержке ионов натрия и воды, увеличению внутрисосудистого объема и стимуляции симпатической нервной системы [1]. Системная АГ является главным фактором нахождения почки в длительно прогрессирующей гипоксии, что оказывает фиброгенное действие на ткань почек. Это приводит к нарушению функции почечных клеток, уменьшению массы функционирующих нефронов и в последствии к развитию почечной недостаточности [1]. Фибромускулярная дисплазия (ФМД) является второй по частоте причиной развития вазоренальной гипертензии, что составляет ~10-15% случаев [2]. Она представляет собой идиопатическое, не атеросклеротическое, не воспалительное поражение артерий мышечно-эластического типа, выявляемое преимущественно у молодых женщин [3]. Характерное поражение имеет типичную картину при контрастных исследованиях в виде "нити бус", что является патогномоничным признаком ФМД [4]. В 2017г нами было выполнено успешное лечение пациентки с ФМД почечной артерии (ПА) при помощи баллонной катетерной дилатации без последующего стентирования (согласно рекомендациям Европейской ассоциации кардиологов 2017г). С момента вмешательства прошло 7 лет, уровень артериального давления (АД) без антигипертензивной терапии 110-120/60-70 мм рт.ст. [5].

Key messages

- Renal artery fibromuscular dysplasia affects a young body, in particular women, leading to secondary hypertension with maximum uncontrolled blood pressure values and a decrease in the quality of life of patients.
- This case demonstrates high rates of successful endovascular treatment of renal artery fibromuscular dysplasia, which prevail over rates of drug treatment.

В 2019г был выпущен первый международный согласительный документ по диагностике и лечению ФМД с поражением различных сосудов: почечные, цереброваскулярные, коронарные и другие [3]. Согласно документу, первичным методом диагностики пациентов с подозрением на ФМД ПА является компьютерная томография с ангиографией, которые позволяют выявлять неравномерность артериального просвета или формирование вида артерии по типу "нити бус", что обусловлено стенозом ПА не атеросклеротического характера [3]. Дополнительные методы диагностики – внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) и оптическая когерентная томография позволяют дифференцировать ФМД и атеросклероз ПА, васкулиты и другие заболевания [6]. Выбор лечебной тактики при ФМД ПА зависит от тяжести клинических проявлений и ответа организма на применяемое консервативное медикаментозное лечение.

Клинический случай

Информация о пациенте. Пациентка Л., 25 лет, длительное время болеет АГ с максимальными цифрами АД до 200/150 мм рт.ст. с субъективно плохой переносимостью. Из анамнеза заболевания известно, что в 2011г была госпитализирована с диагнозом анемия тяжелой степени тяжести в стационар по месту жительства, где впервые была зарегистрирована АГ 3 степени. В ходе диагностического поиска выявлено изменение скорости кровотока в воротах правой ПА (ППА) до 156 мм/сек. Помимо терапии препаратами железа назначена антигипертензивная терапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента эналаприлом 5 мг/сут. Диагностические поиски не приводили к улучшению общего самочувствия пациентки. Ежегодные обследования заканчивались назначением различных комбинаций симпто-

Временная шкала

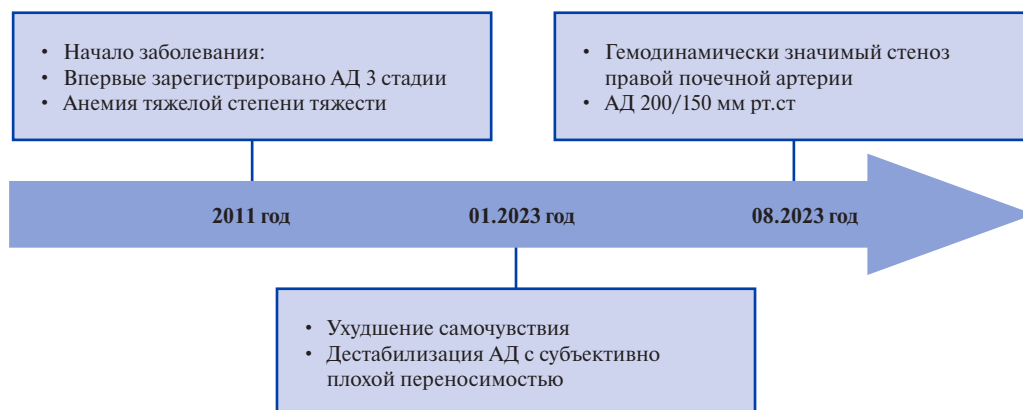


Рис. 1. Хронология заболевания.

Сокращение: АД — артериальное деление.

матического лечения АГ. По словам пациентки, спустя некоторое время на фоне назначенной терапии вовсе перестали достигаться целевые значения АД. По совету родственницы была направлена на консультацию кардиолога в НМИЦ ТПМ (рис. 1).

Росла и развивалась нормально, соответственно возрасту и полу. Аллергический анамнез не отягощен. Курение отрицает. Алкоголь не употребляет. Сахарный диабет отрицает. Наследственный анамнез не отягощенный.

Планово госпитализирована 08.2023г с жалобами на дестабилизацию цифр АД до 200/150 мм рт.ст. с субъективно плохой переносимостью. На момент госпитализации на терапии препаратами энalapрил и индапамид. Гемоглобин составлял 114 г/л на фоне раннее пройденного курса препаратом сорбифер дурулес.

Результаты физического осмотра. При физикальном осмотре кожные покровы обычной окраски и влажности. Лимфатические узлы не увеличены. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно. Периферических отеков нет. Варикозного расширения вен нет. Аускультация легких — дыхание везикулярное, проводится по всем легочным полям, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений 16 в минуту. Сатурация 98%. Сосуды шеи не изменены, видимых пульсаций нет. Аускультация сердца: тоны сердца ритмичные. Частота сердечных сокращений 68 уд./мин. Пульс 68 уд./мин, ритмичен. АД 180/120 мм рт.ст. на обеих руках. При аускультации выслушивается локальный "дующий" систолический шум в области проекции брюшного отдела аорты, в эпигастрии. В точках аускультации почечных, сонных, бедренных артерий патологические шумы не выслушиваются. Живот мягкий, безболезненный. Симптом раздражения брюшины отрицательный. Печень по краю реберной дуги. Стул оформленный, регулярный. Мочеиспускание безболезненное.

Симптом поколачивания отрицательный. Сознание ясное, пациентка контактна, ориентирована в пространстве и во времени.

Антропометрические данные: рост 165 см, вес 60 кг, индекс массы тела 22,04 кг/м².

Акушерско-гинекологический анамнез: менструация с 13 лет, по 5 дней, через 28-35 дней, умеренные, болезненные. Половая жизнь с 18 лет. Количество беременностей — 0. Родов — 0. Аборты — 0. Выкидыши — 0. Замершие беременности — 0. Операций не было.

Предварительный диагноз. Основное заболевание: АГ, неконтролируемая АГ. Фоновое заболевание: Стеноз ППА. Сопутствующие заболевания: Хроническая железодефицитная анемия легкой степени тяжести.

Диагностическая оценка

При осмотре состояние пациентки удовлетворительное, АД на правой руке 180/120 мм рт.ст., на левой руке 160/120 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 68 уд./мин, пульс на обеих руках 68 уд./мин.

По результатам эхокардиографии сократимость миокарда не нарушена, клапаны сердца интактны, гипертрофия миокарда не отмечена. Эндокринный генез АГ исключен. На электрокардиографии без отклонений от нормы.

По данным ультразвукового исследования почек отклонений нет. По результатам дуплексного сканирования почек и надпочечников диагностически значимых ультразвуковых изменений не выявлено. На дуплексном сканировании ПА: признаки гемодинамически значимого стеноза ППА (>65%) на уровне среднего сегмента. Кровоток при цветовом доплеровском картировании турбулентный, на уровне среднего и дистального сегментов значимое увеличение линейной скорости кровотока до 190 см/сек и 296 см/сек, соответственно. Левая ПА: без при-

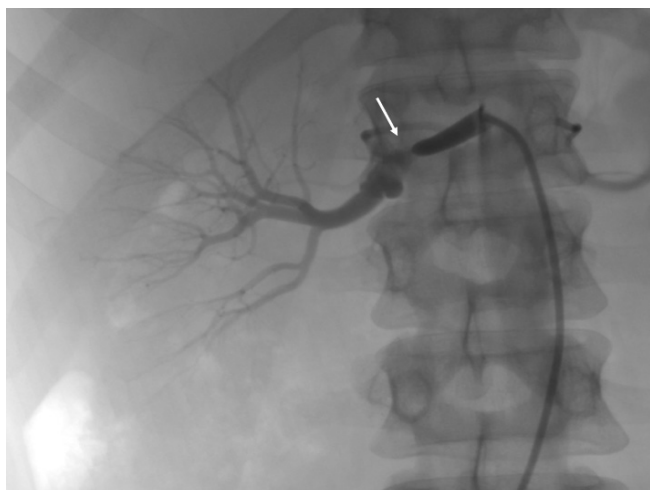


Рис. 2. ФМД РПА с 95% стенозом в среднем отделе.



Рис. 3. Ангиография левой ПА без гемодинамически значимых стенозов.

знаков гемодинамически значимого стенозирования в доступных визуализации сегментах.

В биохимическом анализе крови без отклонений от нормальных значений, креатинин составляет 56,0 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (по формуле СКД-ЕПІ): 125 мл/мин/1,73 м², общий холестерин 4 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности 1,75 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности 2 ммоль/л, липопротеиды очень низкой плотности 0,22 ммоль/л.

В общем анализе крови: гемоглобин 114 г/л, эритроциты 4,64 · 10¹²/л, гематокрит 35,3%.

Выполнена ангиография ПА, на которой отмечается наличие ФМД по мультифокальному типу ППА с наличием 95% стеноза в среднем отделе с характерной для ФМД цепью из аневризматических мешочков – симптом "нити бус", в левой ПА гемодинамически значимых стенозов не выявлено (рис. 2, 3).

Клинический диагноз. Основное заболевание: АГ, неконтролируемая АГ. Фоновое заболевание: ФМД ППА. Сопутствующие заболевания: Хроническая железодефицитная анемия легкой степени тяжести.

Дифференциальная диагностика

Диагностика ФМД ПА является сложной задачей, для решения которой необходимо учитывать результаты ангиографического исследования, анамнестические, клинические и лабораторные данные. Дифференциальную диагностику ФМД ПА проводят с атеросклеротическим поражением ПА, однако оно характерно для пациентов пожилого возраста и, как правило, имеет стеноз на коротком протяжении, без характерных структур по типу "нити бус".

Также дифференциальную диагностику могут проводить с воспалительными поражениями ПА — васку-

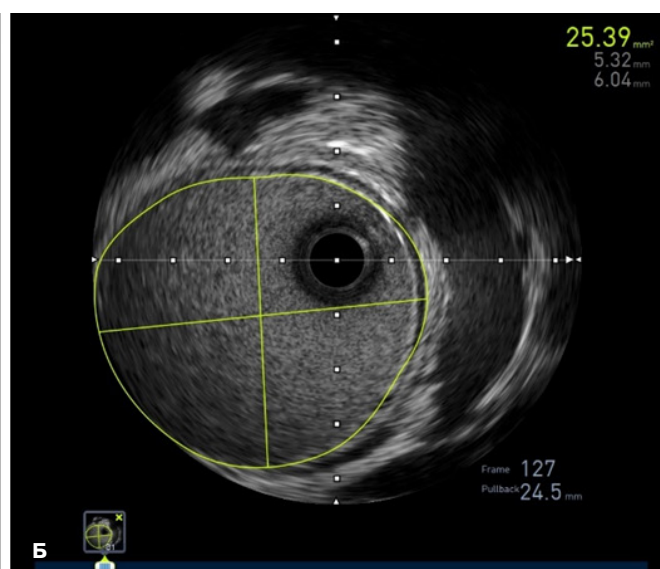
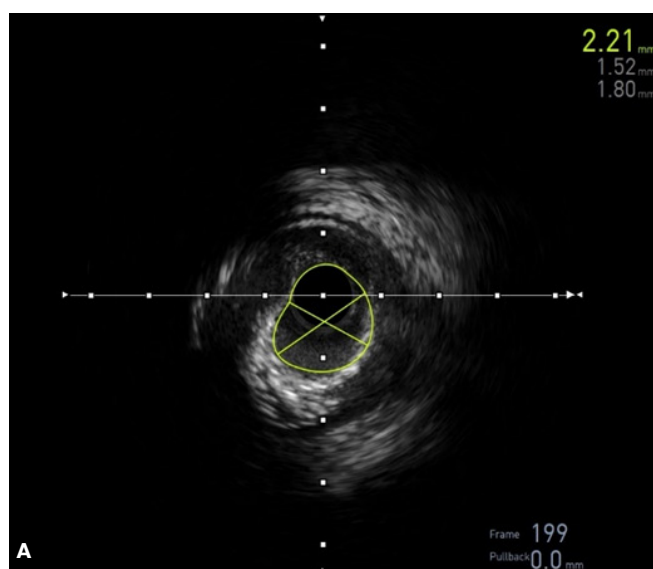


Рис. 4. А — участок артерии с ФМД, имеющий циркулярный фибротический тяж, Б — площадь просвета дистальной зоны здорового участка.



Рис. 5. Баллонная ангиопластика ППА некомплаентным баллоном.

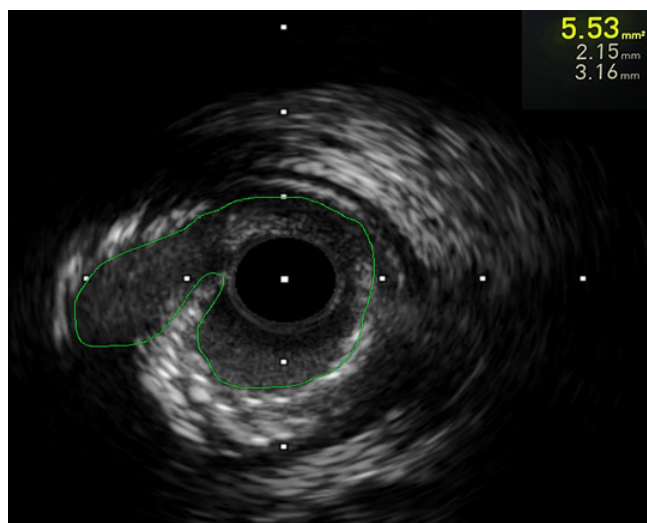


Рис. 6. Нарушение целостности фиброзного тяжа после дилатации баллоном высокого давления на ВСУЗИ.



Рис. 7. Баллонная ангиопластика ППА баллоном с лекарственным покрытием.

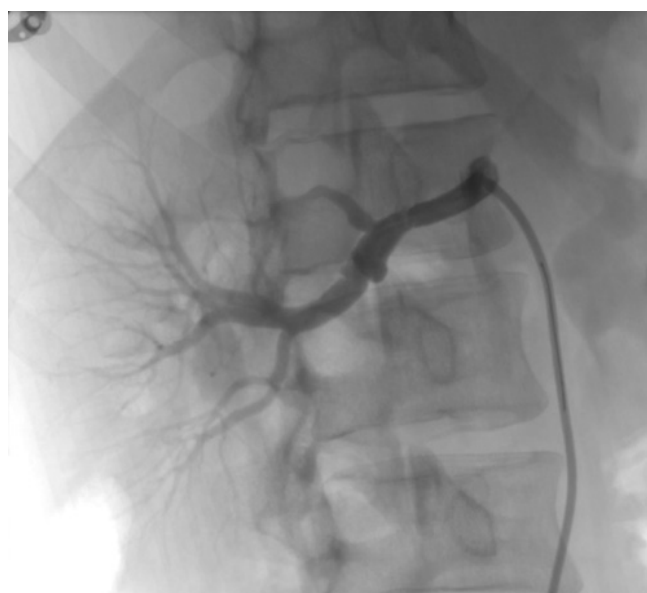


Рис. 8. Результат ангиопластики ППА.

литами, а именно с узелковым полиартериитом. Для данного заболевания характерна АГ, с выявлением стеноза ПА по результатам ультразвуковой доплерографии. На ангиографии могут выявляться аневризмы или окклюзии ПА, не обусловленные атеросклерозом. Узелковый полиартериит сопровождается снижением массы тела, слабостью, лихорадкой, хронической почечной недостаточностью, мышечно-скелетными изменениями и другими изменениями.

Медицинские вмешательства

Пациентке была выполнена баллонная ангиопластика ППА. Под контролем ультразвукового исследования под местной анестезией выполнен пра-

вый феморальный доступ, установлен интродьюсер размером 6F. Проводниковый катетер установлен в устье ППА. На контрольной ангиографии подтверждается 95% стеноз среднего отдела ППА с характерным симптомом "нити бус", слева артерия без гемодинамически значимого поражения (рис. 2, 3). Проводник проведен в дистальный отдел ППА. Для подтверждения ФМД было принято решение выполнить ВСУЗИ, по результатам которого подтверждается стенозированное поражение ПА неатеросклеротического характера с выраженным циркулярным фибротическим компонентом (рис. 4). Так же с помощью ВСУЗИ был рассчитан диаметр ПА и подо-

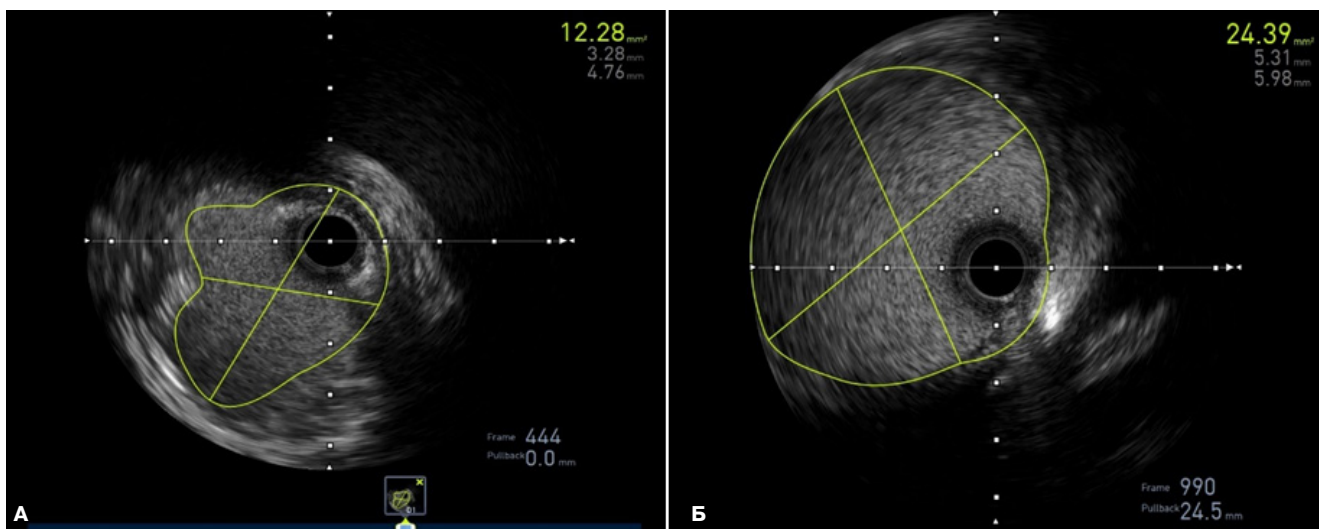


Рис. 9. ВСУЗИ после баллонной ангиопластики: А — дебалкинг циркулярного фибротического стеноза, Б — здоровый участок.

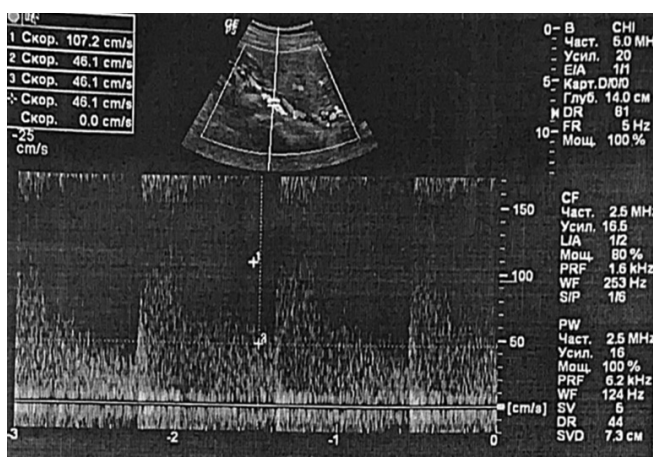


Рис. 10. Дуплексное сканирование ППА.

бран оптимальный размер баллонного катетера для планируемой ангиопластики. Выполнена предилатация пораженного участка ППА баллоном высокого давления 3,5×20 мм инфляцией 18 атмосфер (рис. 5). На контрольном ВСУЗИ определяется нарушение целостности фиброзного тяжа (рис. 6). Выполнена аппликация зоны ФМД баллонным катетером с лекарственным покрытием 6×40 мм инфляцией 12 атмосфер, экспозицией 60 сек (рис. 7). На контрольной съемке хороший ангиографический результат, признаков диссекции нет (рис. 8). По результатам финального ВСУЗИ достигнуты целевые показатели раскрытия, хороший результат баллонной ангиопластики (рис. 9).

Во время проведения операции пациентка находилась в сознании, активно жалоб не предъявляла, гемодинамические показатели оставались стабильными. Больная была выписана на 2-е сутки после-

операционного периода. АД на фоне продолженной антигипертензивной терапии стабилизировалось на уровне 120-130/75-85 мм рт.ст.

Динамика и исходы

У пациентов с ФМД через 1 мес. после реваскуляризации обычно отмечается нормализация АД, при которой возможно сокращение или полное прекращение гипотензивной терапии [7]. Поскольку рестенозы в основном происходят в первые 6 мес. [8], рекомендуется выполнять дуплексное сканирование ПА в течение этого периода времени. Если в течение 6 мес. нет отрицательной динамики, то в дальнейшем пациенты наблюдаются так же, как при ФМД без стенозирования ПА [7].

Через 2 нед. после вмешательства кардиологом по месту жительства полностью отменена антигипертензивная терапия в связи с снижением и нормализацией уровня АД, через 4 мес. после баллонной вазодилатации ППА у пациентки сохраняется АД на уровне 110-120/70-80 мм рт.ст. без приема антигипертензивной терапии. Выполнено контрольное дуплексное сканирование ПА. Левая ПА без гемодинамически значимых стенозов, ППА имеет неровности контуров в среднем отделе, линейная скорость кровотока в стволе ППА 82 см/сек (рис. 10).

Обсуждение

ФМД — редкое неатеросклеротическое и невоспалительное заболевание артерий, характеризующееся фиброзной или мышечной гиперплазией в одном и более слоях (интима, медиа, адвентиция) стенки артерии [9]. Ранняя диагностика ФМД сложна. Это связано с несколькими факторами: не специфичностью симптоматики и с тем, что ФМД не участвует в дифференциальной диагностике, поскольку является редким заболеванием. Данные из реестра США

показали среднее время между началом симптомов и постановкой диагноза ФМД $3,6 \pm 7,4$ года [10]. Фактором задержки постановки диагноза являлось наличие АГ и назначение комбинированной медикаментозной терапии [10].

Контрастная ангиография остается "золотым стандартом" в подтверждение диагноза ФМД [11]. Традиционная ангиография используется для определения локализации и протяженности поражения ПА. Классическими ангиографическими признаками ФМД ПА является чередование стенозов и дилатаций, симптом "нити бус" и аневризмы [12, 13]. Симптом "нити бус" представляет собой цепь из аневризматических мешочков, похожих на бусы [13].

Помимо ангиографии, дополнительным методом инвазивной диагностики является ВСУЗИ, которое предоставляет возможность дифференцировать ФМД от атеросклеротического поражения ПА, дает понимание о степени стеноза и повышает точность определения остаточного стеноза после баллонной ангиопластики. В данном клиническом случае результаты ВСУЗИ, а именно наличие циркулярного фибротического гиперэхогенного компонента в месте стеноза ППА, позволили подтвердить неатеросклеротический характер пораженного участка.

Согласно Европейскому консенсусу по диагностике и лечению ФМД у пациентов с АГ скрининг на наличие стеноза ПА, связанного с ФМД, рекомендуется проводить в любом из следующих случаев [7]:

- Возраст <30 лет, особенно у женщин,
- АГ степень 3 (180/110 мм рт.ст.), злокачественное течение,
- Резистентная АГ,
- Маленькая почка без уропатии в анамнезе,
- Абдоминальные шумы без явного атеросклероза,
- ФМД по меньшей мере в одном сосудистом бассейне.

ФМД является хроническим заболеванием, не имеющим патоморфологического медикаментозного лечения. План лечения для каждого пациента основывается на тяжести клинической картины, локализации и значимости поражения в сосудистом бассейне, а также от наличия аневризм и диссекций ПА.

Реваскуляризация почек рекомендована пациентам с гемодинамически значимым стенозом ПА, ишемии почки и неконтролируемой АГ [9]. Традиционная баллонная ангиопластика является методом выбора первой линии у пациентов с ФМД, однако, как показывает практика, рестеноз неизбежен, что ограничивает его применение. До настоящего времени, ни в одном рандомизированном исследовании не было представлено доказательных данных по лечению ФМД ПА баллонном с лекарственным покрытием. Баллон с лекарственным покрытием был разработан для предотвращения повторных рестенозов за счет на-

личия на своей поверхности антипролиферативного вещества (паклитакселя), имеющего доказательную эффективность в профилактике рестеноза у пациентов с поражением поверхностной бедренной артерии [14, 15]. Представлены единичные случаи успешного лечения молодых пациентов с ФМД с использованием баллона с лекарственным покрытием [16]. Такой метод улучшил состояния пациентов с АГ в 60-90% [9, 16]. Стентирование используется при осложнениях, связанных с транслюминальной баллонной ангиопластикой, а именно травме или разрыве артерии, когда невозможно устранить дефект, применив только баллонную ангиопластику [17]. Открытое хирургическое вмешательство рассматривают в первую очередь при макроаневризмах, при резистентности поражения интимы ПА к баллонной ангиопластике или при сложной анатомии поражения [17].

Восстановление просвета ПА с использованием баллонного катетера с лекарственным покрытием, а также модификация медикаментозной терапии, учитывая анамнез, способствовало улучшению качества жизни пациентки и показало свою эффективность и хороший отдаленный результат спустя 4 мес.

Рекомендации. Пациентке на момент выписки рекомендуется наблюдаться у кардиолога по месту жительства. Выполнение дуплексного сканирования ПА через 3 мес. с последующей консультацией кардиолога. Контроль общего самочувствия и АД. Постоянный прием ацетилсалициловой кислоты 100 мг 1 раз/сут., клопидогрел 75 мг 1 раз/сут. минимум 1 мес.

Заключение

Данный пример является иллюстрацией того, что правильный подход к лечению позволяет добиться максимально эффективного результата. Улучшение координации междисциплинарной команды позволит уменьшить время постановки верного диагноза, назначить правильную тактику наблюдения и лечения пациента. Стентирование не является методом выбора в лечении ФМД ПА. ВСУЗИ является дополнительным методом инвазивной диагностики, позволяющая дифференцировать ФМД от атеросклеротического поражения ПА. Оптимизация методов диагностики и лечения позволит достигнуть наиболее оптимальных результатов.

Информированное согласие. От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая, на использование медицинских данных в научных целях (дата подписания 26.12.2023).

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

Литература/References

- Mukhina NA. Internal diseases. Ed. Mukhin NA, Moiseev VS, Martynov AI. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 1264 p. (In Russ.) Мухина Н.А. Внутренние болезни. Под ред. Н.А. Мухина, В.С. Моисеева, А.И. Мартынова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 1264 с. ISBN: 978-5-9704-1421-7.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Gornik HL, Persu A, Adlam D, et al. First International Consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *Vascular Medicine*. 2019;24(2):164-89. doi:10.1177/1358863X1882181.
- Grishkevich AA, Revishvili AS, Zotikov AE, et al. Renal Vascular Surgery. M.: Fund 'Russian Knights', 2021. 300 p. (In Russ.) Гришкевич А.А., Ревিশвили А.Ш., Зотиков А.Е. и др. Хирургия почечных сосудов. М.: Фонд "Русские витязи", 2021. 300 с. ISBN: 978-5-907245-46-4.
- Chigidinova DS, Shanoyan AS, Shukurov FB, et al. Endovascular Treatment of Renal Artery Stenosis Caused by Fibromuscular Dysplasia. A Clinical Case Report. *Creative Surgery and Oncology*. 2019;9(3):223-8. (In Russ.) Чигидинова Д.С., Шаноян А.С., Шукуров Ф.Б. и др. Эндоваскулярное лечение стеноза почечной артерии, вызванного фибромускулярной дисплазией. Клинический случай. Креативная хирургия и онкология. 2019;9(3):223-8. doi:10.24060/2076-3093-2019-9-3-223-228.
- Idrisov IA, Khafizov TN, Khafizov RR, et al. Renal Artery Stenosis, Diagnosis and Management: a Literature Review. *Creative surgery and oncology*. 2021;11(3):235-43. (In Russ.) Идрисов И.А., Хафизов Т.Н., Хафизов Р.Р. и др. Стеноз почечных артерий. Диагностика и тактика лечения пациентов (обзор литературы). Креативная хирургия и онкология. 2021;11(3):235-43. doi:10.24060/2076-3093-2021-11-3-235-243.
- Persu A, Giavarini A, Touzé E, et al. European consensus on the diagnosis and management of fibro-muscular dysplasia. *J Hypertens*. 2014;32(7):1367-78. doi:10.1097/HJH.0000000000000213.
- Iwashima Y, Fukuda T, Yoshihara F, et al. Incidence and risk factors for restenosis, and its impact on blood pressure control after percutaneous transluminal renal angioplasty in hypertensive patients with renal artery stenosis. *J Hypertens*. 2016;34(7):1407-15. doi:10.1097/HJH.0000000000000928.
- Baradhi KM, Bream P. Fibromuscular Dysplasia. 2023 Jul 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
- Sharma AM, Kline B. The United States registry for fibromuscular dysplasia: new findings and breaking myths. *Techniques in vascular and interventional radiology*. 2014;17(4):258-63. doi:10.1053/j.tvir.2014.11.007.
- Bloch MJ, Basile J. Clinical insights into the diagnosis and management of renovascular disease. An evidence-based review. *Minerva medica*. 2004;95(5):357-73.
- Mousa AY, Gill G. Renal fibromuscular dysplasia. *Seminars in vascular surgery*. 2013;26(4):213-8. doi:10.1053/j.semvascsurg.2014.06.006.
- Arutiunova NK, Araslanova LV, Riabchenko VA, et al. Vascular abnormalities visualized by multislice computed tomography of the abdomen: accidental findings or immediate causes of pain syndrome? (topic review). *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(4):36-45. (In Russ.) Арутюнова Н.К., Арасланова Л.В., Рябченко В.А. и др. Сосудистые аномалии, визуализированные при мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости, случайные находки или непосредственные причины возникновения болевого синдрома? Тематический обзор. Медицинский вестник Юга России. 2021;12(4):36-45. doi:10.21886/2219-8075-2021-12-4-36-45.
- Anantha-Narayanan M, Shah SM, Jelani QU, et al. Drug-coated balloon versus plain old balloon angioplasty in femoropopliteal disease: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Catheterization and cardiovascular interventions: official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2019;94(1):139-48. doi:10.1002/ccd.28176.
- Shukurov FB, Rudenko BA, Taliuridze MT, et al. JET+PCB strategy in the treatment of superficial femoral artery occlusion: a case report. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(7):3593. (In Russ.) Шукуров Ф.Б., Руденко Б.А., Талиуридзе М.Т. и др. Использование стратегии JET+PCB в лечении окклюзии поверхностной бедренной артерии. Клинический случай. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(7):3593. doi:10.15829/1728-8800-2023-3593.
- Song X, Fu Y, Lai Z, et al. Drug-coated balloon for treatment of non-atherosclerotic renal artery stenosis — a multi-center study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023;23:510. doi:10.1186/s12872-023-03484-5.
- Meuse MA, Turba UC, Sabri SS, et al. Treatment of renal artery fibromuscular dysplasia. *Techniques in vascular and interventional radiology*. 2010;13(2):126-33. doi:10.1053/j.tvir.2010.02.007.



Четвертая подряд экстренная тромбэктомия с последующим бедренно-дистальноподколенным шунтированием у пациента с синдромом подколенной ловушки VI типа: клиническое наблюдение

Казанцев А. Н.^{1,2,3}, Чориев А. А.¹, Заболотный В. Н.¹, Мухторов О. Ш.¹, Уроков Д. А.¹, Лидер Р. Ю.⁴, Коротких А. В.⁵, Унгуриян В. М.³

В статье описано клиническое наблюдение четвертой подряд экстренной тромбэктомии при тромбозе подколенной и большеберцовых артерий с последующим бедренно-дистальноподколенным шунтированием реверсированной веной у пациента с 2B степенью острой ишемии конечности по И. И. Затевахину. Причиной неоднократных тромбозов стало наличие синдрома подколенной ловушки VI типа.

Ключевые слова: синдром подколенной ловушки, бедренно-дистальноподколенное шунтирование, бедренно-подколенное шунтирование, острая ишемия конечности.

Отношения и деятельность: нет.

¹ОГБУЗ Костромская областная клиническая больница им. Королева Е. И., Кострома; ²ФГБНУ Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского, Москва; ³ОГБУЗ Костромской онкологический диспансер, Кострома; ⁴ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, Кемерово; ⁵Клиника кардиохирургии ФГБОУ ВО Амурской ГМА Минздрава России, Благовещенск, Россия.

Казанцев А. Н.* — зав. отделением сосудистой хирургии, главный внештатный сердечно-сосудистый хирург Костромской области, ORCID: 0000-0002-1115-609X, Чориев А. А. — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0009-0002-2991-0369, Заболотный В. Н. — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0009-0005-9533-3565, Мухторов О. Ш. — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-3650-7677, Уроков Д. А. — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0009-0009-1823-4191, Лидер Р. Ю. — студент, ORCID: 0000-0002-3844-2715,

Коротких А. В. — главный врач, ORCID: 0000-0002-9709-1097, Унгуриян В. М. — к.м.н., главный врач, ORCID: 0000-0003-2094-0596.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
dr.antonio.kazantsev@mail.ru

ББА — большеберцовая артерия, БПВ — большая подкожная вена, ЗББА — задняя большеберцовая артерия, КТ АГ — компьютерная томография с ангиографией, МБА — малая большеберцовая артерия, ОБА — общая бедренная артерия, ПББА — передняя большеберцовая артерия, ПКА — подколенная артерия, СПЛ — синдром подколенной ловушки, ЦДС — цветное дуплексное сканирование, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 10.01.2024

Рецензия получена 16.02.2024

Принята к публикации 30.04.2024



Для цитирования: Казанцев А. Н., Чориев А. А., Заболотный В. Н., Мухторов О. Ш., Уроков Д. А., Лидер Р. Ю., Коротких А. В., Унгуриян В. М. Четвертая подряд экстренная тромбэктомия с последующим бедренно-дистальноподколенным шунтированием у пациента с синдромом подколенной ловушки VI типа: клиническое наблюдение. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(2S):5756. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5756. EDN CUAQAW

Fourth consecutive emergency thrombectomy followed by femoral distal popliteal bypass in a patient with type VI popliteal artery entrapment syndrome: a case report

Kazantsev A. N.^{1,2,3}, Choriev A. A.¹, Zabolotniy V. N.¹, Mukhtorov O. Sh.¹, Urokov D. A.¹, Leader R. Yu.⁴, Korotkikh A. V.⁵, Unguryan V. M.³

The article describes a case of the fourth consecutive emergency thrombectomy for popliteal and tibial artery thrombosis, followed by femoral distal popliteal bypass with a reversed vein in a patient with I. I. Zatevakhin grade 2B acute limb ischemia. The cause of repeated thrombosis type VI popliteal artery entrapment syndrome.

Keywords: popliteal artery entrapment syndrome, femoral distal popliteal bypass, femoral popliteal bypass, acute limb ischemia.

Relationships and Activities: none.

¹Korolev Kostroma Regional Clinical Hospital, Kostroma; ²Petrovsky Russian Research Center of Surgery, Moscow; ³Kostroma Oncology Center, Kostroma; ⁴Kemerovo State Medical University, Kemerovo; ⁵Cardiac Surgery Clinic of the Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia.

Kazantsev A. N.* ORCID: 0000-0002-1115-609X, Choriev A. A. ORCID: 0009-0002-2991-0369, Zabolotniy V. N. ORCID: 0009-0005-9533-3565, Mukhtorov O. Sh. ORCID: 0000-0002-3650-7677, Urokov D. A. ORCID: 0009-0009-1823-4191, Leader R. Yu. ORCID: 0000-0002-3844-2715, Korotkikh A. V. ORCID: 0000-0002-9709-1097, Unguryan V. M. ORCID: 0000-0003-2094-0596.

*Corresponding author: dr.antonio.kazantsev@mail.ru

Received: 10.01.2024 **Revision Received:** 16.02.2024 **Accepted:** 30.04.2024

For citation: Kazantsev A. N., Choriev A. A., Zabolotniy V. N., Mukhtorov O. Sh., Urokov D. A., Leader R. Yu., Korotkikh A. V., Unguryan V. M. Fourth consecutive emergency thrombectomy followed by femoral distal popliteal bypass in a patient with type VI popliteal artery entrapment syndrome: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(2S):5756. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5756. EDN CUAQAW

Наиболее распространенными причинами острой ишемии нижней конечности являются тромбоз или тромбоземболия артерий, которые являются итогом таких заболеваний, как атеросклероз, фибрилляция предсердий, новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и т.д. [1, 2]. Данная проблема хорошо

изучена в современной литературе¹. Однако встречаются более редкие состояния, информация о которых резко ограничена из-за трудностей диагно-

¹ Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. 2019г. (Источник: https://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf).

Ключевые моменты

- При развитии острой ишемии нижней конечности необходимо обязательное выполнение компьютерной томографии с контрастом артерий нижних конечностей для установки причины развития патологии.
- При визуализации артерий нижних конечностей необходимо особое внимание в оценке связок и мышц подколенной области для верификации синдрома подколенной ловушки VI типа.
- При неоднократном ретромбозе подколенной артерии следует исключить наличие синдрома подколенной ловушки.

Key messages

- In acute lower limb ischemia, lower extremity contrast-enhanced computed tomography should be performed to establish its cause.
- In lower limb imaging, special attention is required in assessing the popliteal ligaments and muscles to verify type VI popliteal artery entrapment syndrome.
- In case of recurrent rethrombosis of the popliteal artery, popliteal artery entrapment syndrome should be ruled out.

стики. Одним из них является синдром подколенной ловушки (СПЛ) [3-7]. Под этим термином понимают нетипичное расположение подколенной артерии (ПКА) относительно окружающих мышц и сухожилий, которые сдавливают ее [8-10].

Целью настоящей статьи стала демонстрация варианта оперативного лечения пациента с СПЛ VI типа.

Клиническое наблюдение

Мужчина, 64 года, не курит, наличие перемежающейся хромоты в анамнезе не отмечает. В течение нескольких месяцев активно занимается физическим трудом на лесопилке. Во время выполнения работы (не исключает подошвенного сгибания стопы) почувствовал резкую боль в икроножной мышце и стопе слева. Болевой синдром не купировался анальгетиками. Мужчина был госпитализирован в Центральную районную больницу по месту жительства. По данным цветного дуплексного сканирования (ЦДС) был установлен тромбоз ПКА слева. Выполнен доступ к ПКА выше щели коленного сустава, через поперечную артериотомию катетером Фогарти 5F выполнена тромбэктомия, получен удовлетворительный антеградный и ретроградный кровоток. Артерия была ушита первичным швом. В послеоперационном периоде пациент получал дезагрегантную терапию и антикоагулянтную терапию в полном объеме. Наутро после операции, при активизации и хождении по отделению, пациент снова почувствовал острую боль в голени и стопе слева. По данным ЦДС был диагностирован ретромбоз ПКА. Вызван сосудистый хирург санитарной авиации, которым была выполнена ретромбэктомия из ПКА катетером Фогарти 5F, получен удовлетворительный антеградный и ретроградный кровоток. Однако через 3 ч после ретромбэктомии был снова диагностирован ре-

тромбоз ПКА. Было принято решение о транспортировке пациента в ОГБУЗ КОКБ им. Е. И. Королева, г. Кострома (расстояние от Центральной районной больницы — 360 км, 6 ч езды).

После прибытия пациента в приемное отделение (ночные часы), он осмотрен сосудистым хирургом. Отмечается острая нестерпимая боль в голени и стопе слева. *Status localis*: голень и стопа отечны, бледные, холодные, активные движения в стопе крайне слабые, пассивные движения сохранены, чувствительность на пальцах снижена, пальпация безболезненная, пульс на общей бедренной артерии (ОБА) слева удовлетворительный, на ПКА и большеберцовых артериях (ББА) слева отсутствует. По данным электрокардиографии: синусовый ритм. По результатам эхокардиографии: патологических изменений не выявлено. По результату экспресс теста на COVID-19 получен отрицательный результат, клинически признаков наличия COVID-19 не отмечалось.

По данным ЦДС и далее компьютерной томографии с ангиографией (КТ АГ) выявлен тромбоз ПКА слева (рис. 1).

Выполнена экстренная реваскуляризация: ниже щели коленного сустава произведен доступ к ПКА, задней большеберцовой (ЗББА), передней большеберцовой (ПББА) и малой большеберцовой (МБА) артериям. Артерии не пульсируют. Выполнена продольная артериотомия ПКА перед бифуркацией, в ее просвете тромботические массы, стенка атеросклеротически не изменена. Катетером Фогарти 5F выполнена тромбэктомия из ПКА в проксимальном направлении, получен удовлетворительный магистральный антеградный кровоток. Катетером Фогарти 3F выполнена тромбэктомия из ПББА, ЗББА, МБА, получен удовлетворительный ретроградный кровоток. Выделен участок большой подкожной вены (БПВ), из которого сформирована заплата. Полипропиленовой нитью 6/0 выполнена имплантация заплаты в артериотомное отверстие.

Пуск кровотока, артерии пульсируют удовлетворительно.

В послеоперационном периоде болевой синдром регрессировал, проводилась терапия: нефракционированный гепарин 7,5 тыс. ЕД 4 раза/сут. п/к, ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз/сут., пентоксифиллин 10,0 мл + 200,0 мл физ. р-ра в/в капельно. Однако через 1 ч после операции у пациента отмечается острая боль в голени и стопе. *Status localis* левой н/к: голень и стопа холодные, стопа мраморная, пальцы синие, выраженная отечность голени и стопы, активные движения отсутствуют, пассивные движения в стопе сохранены, чувствительность на пальцах отсутствует, пальпация безболезненная, пульс на ОБА удовлетворительный, пульс на ПКА и ББА отсутствует.

Пациенту выполнена КТ АГ артерий нижних конечностей, по данным которой определяется тромбоз ПКА, ББА (рис. 2). По данным ЦДС отмечается тромбоз ЗББА до конечных отделов стопы, по ПББА определяется слабый коллатеральный кровоток.

Ввиду наличия пассивных движений в стопе, сохранения венозного кровотока и коллатерального кровотока по ПББА принято решение о четвертой экстренной реваскуляризации левой нижней конечности. Выполнен доступ к ПКА выше щели коленного сустава, она не пульсирует. Произведена тщательная мобилизация в дистальном направлении, установлено ее выраженное сдавление мышечными пучками, что расценено как наиболее вероятная причина повторных тромбозов. Выполнен доступ к ПКА и ББА ниже щели коленного сустава, артерии не пульсируют. Мышечные ткани выражено отечные, что создает технические трудности в доступе к артериям. Выполнено продольное рассечение аутовенозной заплаты (без ее удаления), имплантированной в ПКА во время предыдущей операции. В просвете артерии свежие тромботические массы. Катетером Фогарти 5F выполнена тромбэктомия из ПКА в проксимальном направлении, получен удовлетворительный магистральный антеградный кровоток. Катетером Фогарти 3F выполнена тромбэктомия из ББА, из ПББА и МБА получен слабый ретроградный кровоток, из ЗББА кровоток не получен. Выполнен доступ к ЗББА в области медиальной лодыжки, артерия не пульсирует. Произведена ее поперечная артериотомия, катетером Фогарти 3F выполнена тромбэктомия из ЗББА в проксимальном и дистальном направлении, получен крайне слабый ретроградный кровоток. Артерия ушита первичным швом. Затем в области бедра выделена БПВ. Полипропиленовой нитью 6F выполнен анастомоз между реверсированной БПВ и ПКА выше щели коленного сустава по типу "конец-в-бок". БПВ проведена медиальнее ПКА в область раны ниже щели коленного сустава. Полипропиленовой нитью 6F выполнен анастомоз между реверсированной БПВ и рассеченной запла-

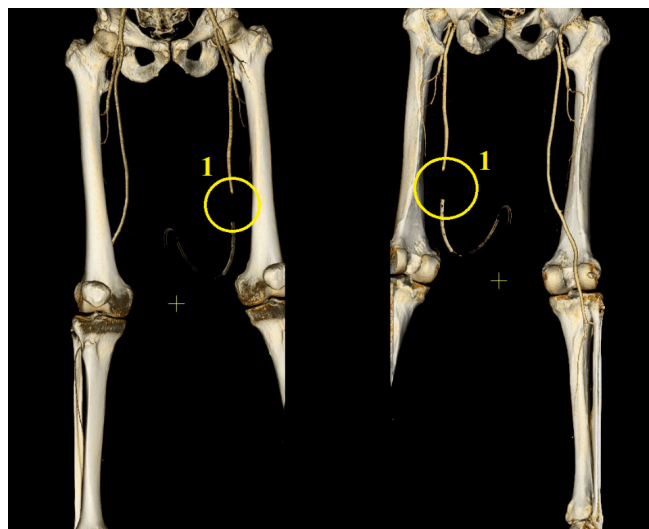


Рис. 1. КТ АГ артерий нижних конечностей перед третьей тромбэктомией из артерий левой нижней конечности.

Примечание: 1 — тромбоз подколенной артерии.

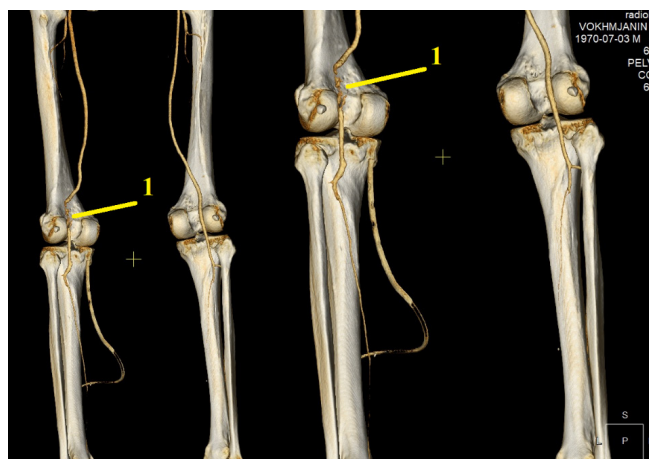


Рис. 2. КТ АГ артерий нижних конечностей перед четвертой тромбэктомией.

Примечание: 1 — тромбоз подколенной артерии.

той в стенке ПКА по типу "конец-в-бок". Пуск кровотока, ПКА, аутовена, ББА, а также ЗББА в области лодыжки пульсируют удовлетворительно. Затем из отдельных разрезов длиной 1 см выполнена фасциотомия голени в латеральной и задней области; фасциотомия по медиальной поверхности выполнена в зоне операции. Швы на раны с установкой дренажей.

В раннем послеоперационном периоде сохранялся болевой синдром в стопе и голени, тем не менее по данным ЦДС кровотоки на ПКА и ББА определялись. Инъекции трамадола и промедола не давали регресса боли. На 3 сут. был установлен эпидуральный катетер, через который производилась анальгезия путем введения в него Морфия. Проводилась терапия: нефракционированный гепарин 7,5 тыс. ЕД 4 раза/сут. п/к,

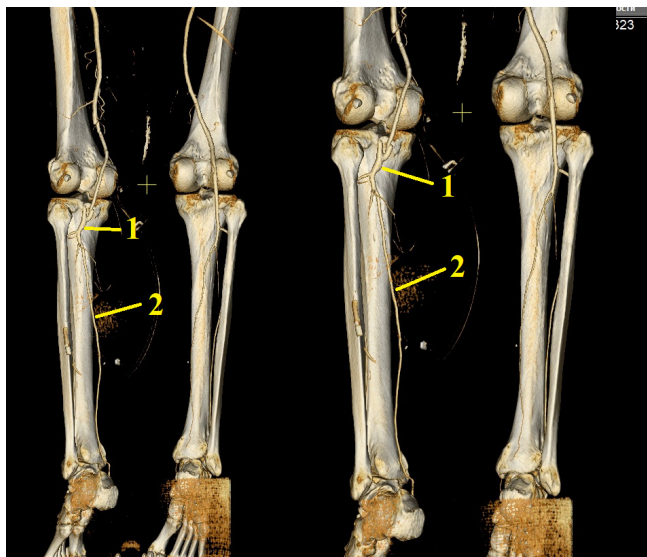


Рис. 3. КТ АГ артерий нижних конечностей в первый сутки после четвертой тромбэктомии и бедренно-дистальноподколенного шунтирования реверсированной аутовены.

Примечание: 1 — аутовенозный шунт, 2 — задняя большеберцовая артерия.

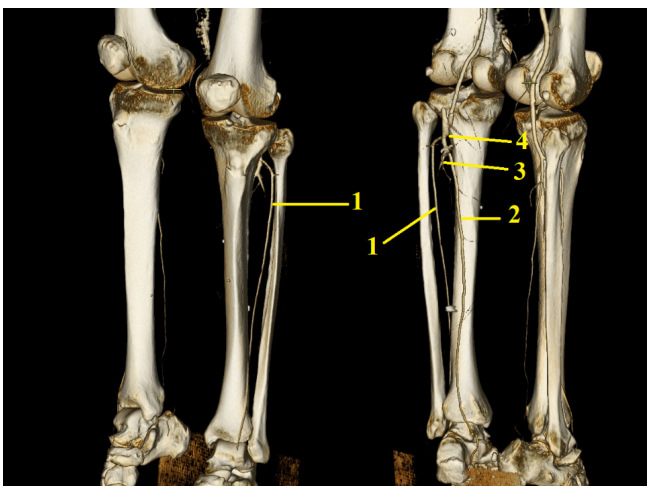


Рис. 4. КТ АГ артерий нижних конечностей на 10 сут. после четвертой тромбэктомии и бедренно-дистальноподколенного шунтирования реверсированной аутовены.

Примечание: 1 — передняя большеберцовая артерия, 2 — задняя большеберцовая артерия, 3 — малая большеберцовая артерия, 4 — аутовенозный шунт.

ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз/сут., пентоксифиллин 10,0 мл + 200,0 мл физ. р-ра в/в капельно, антибиотикотерапия (цефтриаксон, амикацин).

На утро после операции выполнена контрольная КТ АГ, по данным которой аутовенозный шунт, ЗББА проходима, определяется тромбоз ПКА, тромбоз/вазоспазм? ПББА и МБА (рис. 3).

На протяжении 7 сут. в зоне операции определялись выраженный отек голени и стопы, гематома, формирование эпидермальных пузырей.

На 10 сут. после операции отек частично регрессировал. Выполнена контрольная КТ АГ, по данным которой аутовенозный шунт, ЗББА, МБА, ПББА слева проходима, определяется тромбоз ПКА (рис. 4).

На 21 сут. после операции *status localis* левой нижней конечности: кожные покровы теплые, розовые, пульсация на ОБА, ББА удовлетворительная, сохраняется легкий отек, чувствительность на пальцах снижена, на стопе сохранена, активные и пассивные движения сохранены, пальпация безболезненная. Пациент выписан из учреждения в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

СПЛ встречается в 0,17% случаев на 20 тыс. человек [3-7]. 80% являются представителями мужского пола. Наиболее часто данное заболевание определяется у больных до 30 лет ввиду врожденных анатомических аномалий мышечно-сухожильного аппарата [7-12]. Реже определяется VI тип СПЛ, который диагностируется после подошвенного сгибания стопы у физически активных людей с развитой мускулатурой подколенной области [4-8]. В настоящем клиническом примере сложность диагностики причин ретромбоза заключалась в том, что мужчина был гораздо старше 30 лет (64 года), что расценивалось как исключаящий фактор СПЛ. Однако сбор анамнеза (активный физический труд на лесопилке), осмотр пациента (гипертрофия мышц нижних конечностей), отсутствие признаков окклюзионно-стенозных изменений артерий нижних конечностей по данным КТ АГ, отсутствие фибрилляции предсердий и изменений клапанов/полостей сердца по данным эхокардиографии позволили сделать вывод в пользу СПЛ как основной причины четвертого ретромбоза подряд. Таким образом, выбранная тактика реваскуляризации в четвертый раз позволила добиться успешного результата лечения с регрессом острой ишемии и выпиской пациента на 21 сут. после операции.

Заключение

При развитии тромбоза ПКА, обусловленного VI типом СПЛ, операцией выбора может быть тромбэктомия с бедренно-дистальноподколенным шунтированием реверсированной веной.

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

Литература/References

1. Kazantsev AN, Korotkikh AV, Unguryan VM, Belov Yu V. Acute thrombosis of the lower limb arteries on the background of the XBB.1.5 ("Kraken") subvariant of omicron SARS-COV-2 — medical or surgical treatment? *Indian J Thorac Cardiovasc Surg.* 2023; 39(6):601-7. doi:10.1007/s12055-023-01551-2.
2. Kazantsev AN, Devlikamova AA, Dmitrieva IO, et al. Arterial thrombosis: a paradigm shift in the era of covid-19 (literature review). I. I. Grekov *Bulletin of surgery.* 2022;181(1):112-6. (In Russ.) Казанцев А. Н., Девликамова А. А., Дмитриева И. О. и др. Артериальные тромбозы: смена парадигмы в эру covid-19 (обзор литературы). *Вестник хирургии им. И. И. Грекова.* 2022;181(1):112-6. doi:10.24884/0042-4625-2022-181-1-112-116.
3. Wady H, Badar Z, Farooq Z, et al. Avoiding the Trap of Misdiagnosis: Valuable Teaching Points Derived from a Case of Longstanding Popliteal Artery Entrapment Syndrome. *Case Rep Med.* 2018;2018:3214561. doi:10.1155/2018/3214561.
4. Vicq P, Brissiaud JC, Mianne D, et al. Les thromboses artérielle poplitée sur piège anatomique. Plaidoyer pour la voie d'abord postérieure. *Ann Chir.* 1988;42(3):203-8.
5. Rignault DP, Pailler JL, Lunel F. The "functional" popliteal entrapment syndrome. *Int Angiol.* 1985;4(3):341-3.
6. Simon JJ, Soppelsa A. Le syndrome de l'artère poplitée piégée. A propos d'un cas bilatéral. *J Chir (Paris).* 1981;118(3):179-83.
7. Gaunder C, McKinney B, Rivera J. Popliteal Artery Entrapment or Chronic Exertional Compartment Syndrome? *Case Rep Med.* 2017;6981047. doi:10.1155/2017/6981047.
8. Corneloup L, Labanère C, Chevalier L, et al. Presentation, diagnosis, and management of popliteal artery entrapment syndrome: 11 years of experience with 61 legs. *Scand J Med Sci Sports.* 2018;28(2):517-23. doi:10.1111/sms.12918.
9. Clemens MS, Watson JD, Scott DJ, et al. Magnetic resonance imaging: occult popliteal artery entrapment syndrome in a young soldier. *Ann Vasc Surg.* 2014;28(7):1796.e1-4. doi:10.1016/j.avsg.2014.04.014.
10. Jarraya M, Simmons S, Farber A, et al. Uncommon Diseases of The Popliteal Artery: A Pictorial Review. *Insights Imaging.* 2016;7(5):679-88. doi:10.1007/s13244-016-0513-6.
11. Kazantsev AN, Chernykh KP, Bagdavadze GSh, et al. Express isolation of the popliteal artery along a.n. Kazantsev for acute thrombosis during COVID-19. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(5):4413. (In Russ.) Казанцев А. Н., Черных К. П., Багдавадзе Г. Ш. и др. Экспресс-выделение подколенной артерии по а.н. казанцеву при остром тромбозе на фоне течения COVID-19. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(5):4413. doi:10.15829/1560-4071-2021-4413.
12. Chernykh KP, Kazantsev AN, Andreychuk KA, Bagdavadze GSh. Dislocation of the knee joint, complicated by thrombosis of the popliteal artery and acute ischemia of the third degree. *Cardiology and cardiovascular surgery.* 2020;13(5):463-7. (In Russ.) Черных К. П., Казанцев А. Н., Андрейчук К. А., Багдавадзе Г. Ш. Вывих коленного сустава, осложненный тромбозом подколенной артерии и острой ишемией III степени. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2020;13(5):463-7. doi:10.17116/kardio202013051463.



Тромбоз правых отделов сердца у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии: серия клинических случаев

Тетерина М. А., Убайдуллаева Д. А., Фарзалиева Н. А., Назырова А. Р., Джаясингхе Хавпаге М. Г., Лапшин А. А., Мерай И., Кобалава Ж. Д.

В настоящее время разработаны рекомендации по лечению больных с тромбоэмболией легочной артерии, однако оптимальная тактика ведения таких пациентов при наличии тромбоза правых камер сердца остается предметом дискуссий. Своевременное выявление тромбоза правых камер сердца может повлиять на выбор тактики лечения, что поможет снизить риск неблагоприятных исходов. В статье приведены три клинических случая с различными вариантами клинического течения и стратегиями ведения, учитывающими факторы риска и прогноз.

Ключевые слова: тромбоз полости правых отделов сердца, тромбоэмболия легочной артерии.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Выражаем благодарность Демченко Анне Юрьевне за помощь в интерпретации и описании результатов компьютерной томографической ангиопульмонографии.

ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия.

Тетерина М. А.* — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева, ORCID: 0000-0002-0723-6994, Убайдуллаева Д. А. — аспирант кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева, ORCID: 0000-0003-1624-8134, Фарзалиева Н. А. — аспирант кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева, ORCID: нет, Назырова А. Р. — студентка, ORCID: нет, Джаясингхе Хавпаге М. Г. — студентка, ORCID: нет, Лапшин А. А. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева, ORCID: 0000-0002-4308-4764, Мерай И. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии для кардиологических больных ФГБУЗ "КБ им. В. В. Виноградова", ORCID: 0000-0001-6818-8845,

Кобалава Ж. Д. — д.м.н., член-корр. РАН, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева, ORCID: 0000-0002-5873-1768.

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

АД — артериальное давление, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ИМТ — индекс массы тела, КТ АПГ — компьютерная томографическая ангиопульмонография, ЛА — легочная артерия, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, НПВ — нижняя полая вена, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, TAPSE — систолическая экскурсия трехстворчатого клапана, TAPSE/СДЛА — правожелудочковое артериальное сопряжение, ТЛТ — тромболитическая терапия, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ТПО — тромбоз правых отделов, УЗАС — ультразвуковое ангиосканирование, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЧДД — частота дыхательных движений, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, SpO₂ — насыщение крови кислородом.

Рукопись получена 27.02.2024

Рецензия получена 28.04.2024

Принята к публикации 29.05.2024



Для цитирования: Тетерина М. А., Убайдуллаева Д. А., Фарзалиева Н. А., Назырова А. Р., Джаясингхе Хавпаге М. Г., Лапшин А. А., Мерай И., Кобалава Ж. Д. Тромбоз правых отделов сердца у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии: серия клинических случаев. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(2S):5797. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5797. EDN LSOEAA

Right heart thrombosis in patients with pulmonary embolism: a case series

Teterina M. A., Ubaydullaeva D. A., Farzalieva N. A., Nazyrova A. R., Jayasinghe Havpage M. G., Lapshin A. A., Meray I., Kobalava Zh. D.

Currently, recommendations have been developed for the treatment of patients with pulmonary embolism. However, the optimal management tactics for such patients in the presence of right heart thrombosis remains a matter of argument. Timely detection of right heart thrombosis can influence the choice of treatment tactics, which will help reduce the risk of adverse outcomes. The article presents three clinical cases with different clinical course options and management strategies that take into account risk factors and prognosis.

Keywords: right heart thrombosis, pulmonary embolism.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgements. We express our gratitude to Anna Yu. Demchenko for her help in interpreting and describing the results of computed tomography angiopulmonography.

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia.

Teterina M. A.* ORCID: 0000-0002-0723-6994, Ubaydullaeva D. A. ORCID: 0000-0003-1624-8134, Farzalieva N. A. ORCID: none, Nazyrova A. R. ORCID: none, Jayasinghe Havpage M. G. ORCID: none, Lapshin A. A. ORCID: 0000-0002-4308-4764, Meray I. ORCID: 0000-0001-6818-8845, Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0002-5873-1768.

*Corresponding author:

tetmarina@mail.ru

Received: 27.02.2024 **Revision Received:** 28.04.2024 **Accepted:** 29.05.2024

For citation: Teterina M. A., Ubaydullaeva D. A., Farzalieva N. A., Nazyrova A. R., Jayasinghe Havpage M. G., Lapshin A. A., Meray I., Kobalava Zh. D. Right heart thrombosis in patients with pulmonary embolism: a case series. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(2S):5797. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5797. EDN LSOEAA

Ключевые моменты

- Своевременное выявление тромбоза правых отделов сердца у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии может повлиять на выбор оптимальной тактики лечения и снизить риск неблагоприятных исходов.
- Представленные случаи демонстрируют различные варианты клинического течения и стратегии ведения пациентов, учитывающие факторы риска и прогноз.

Key messages

- Timely detection of right heart thrombosis in patients with pulmonary embolism may affect the choice of optimal treatment tactics and reduce the risk of adverse outcomes.
- The presented cases demonstrate various clinical course options and patient management strategies that take into account risk factors and prognosis.

Тромбоз правых отделов (ТПО) сердца может быть следствием венозной эмболии, распространения тромбоза глубоких вен, или развиваться в связи со снижением скорости кровотока на фоне фибрилляции предсердий, тяжелой дисфункции правого желудочка (ПЖ) или легочной гипертензии (ЛГ), а также вследствие развития гиперкоагуляционного синдрома при первичных опухолях сердца или его метастатическом поражении [1, 2]. Повышенный риск тромбообразования имеют также пациенты с механическими клапанами, кардиостимуляторами, центральными венозными катетерами и эндокардитом [3, 4]. Частота встречаемости ТПО сердца среди пациентов с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) составляет ~4% всех случаев, возможно выше у пациентов с массивной ТЭЛА [5].

По локализации различают тромбоз в правом предсердии (ПП), ПЖ, пролабирующие тромбы легочной артерии (ЛА) или проксимальной части нижней полой вены (НПВ) [2].

Диагностика ТПО сердца осуществляется с помощью трансторакальной или чреспищеводной эхокардиографии (ЭхоКГ) и компьютерной томографической ангиопульмонографии (КТ-АПГ), при этом основным диагностическим критерием является обнаружение тромботических масс в правых камерах сердца. Особое значение имеет выявление тромбов с признаками флотации, что ассоциировано с высокой ранней смертностью, особенно у пациентов с дисфункцией ПЖ [5, 6]. Хотя, по мнению некоторых зарубежных авторов, худший прогноз у пациентов с сочетанием ТЭЛА и ТПО прежде всего связан с гемодинамическими нарушениями, а не с характеристиками тромба, такими как размер, подвижность и форма [6-9].

Ведение пациентов с ТПО и ТЭЛА является сложной задачей из-за повышенного риска неблагоприятных исходов, более высоких показателей смертности и отсутствия установленных рекомендаций и стандартизированных данных по лечению [5, 7-9].

Представляем вам три клинических наблюдения, демонстрирующих возможную тактику ведения па-

циентов с ТПО и ТЭЛА с различными факторами риска.

Клинический случай 1

Пациентка 32 лет, курящица, с избыточной массой тела (индекс массы тела (ИМТ) 28,7 кг/м²), из анамнеза известно, что состоит на диспансерном учете у психиатра по поводу биполярного расстройства, ведет малоподвижный образ жизни ввиду постоянного чувства беспокойства, перенесла коронавирусную инфекцию 1,5 года назад в легкой форме. Госпитализирована экстренно в стационар в связи с жалобами на выраженную одышку в течение трех дней. Была заподозрена ТЭЛА, доставлена напрямую в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), на догоспитальном этапе вводился гепарин внутривенно 80 ЕД/кг.

При осмотре общее состояние тяжелое. Сознание ясное, очаговой неврологической симптоматики нет. Кожные покровы обычной окраски, цианоза нет, периферических отеков нет. Видимые слизистые розовые, влажные. Дыхание самостоятельное, частота дыхательных движений (ЧДД) — 30/мин. SpO₂ — 89% (fiO₂ = 21%). Аускультативно в легких дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах, хрипов нет. Тоны сердца — приглушены, ритмичны, артериальное давление (АД) — 87/57 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) — 112 уд./мин. Язык влажный, чистый. Живот — симметричный, мягкий, не вздут, при пальпации безболезненный во всех отделах, выслушивается активная перистальтика.

По данным электрокардиографии (ЭКГ): синусовая тахикардия, отклонение электрической оси вправо, отрицательный зубец Т в отведениях V₁-V₂ (рис. 1 А). При трансторакальной ЭхоКГ выявлены признаки перегрузки ПЖ: D-образный левый желудочек (ЛЖ), систолическое давление в ЛА (СДЛА) 55 мм рт.ст., расширение ПП 4,0*4,6 см, расширение ПЖ и нормальные показатели систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана (TAPSE) — 17 мм, TAPSE/СДЛА 0,3, НПВ 1,5 см с коллабированием >50%, в ПП выявлено гиперэхогенное образование 3,2*2,0 см, пролабирующее в полость ПЖ — тромб

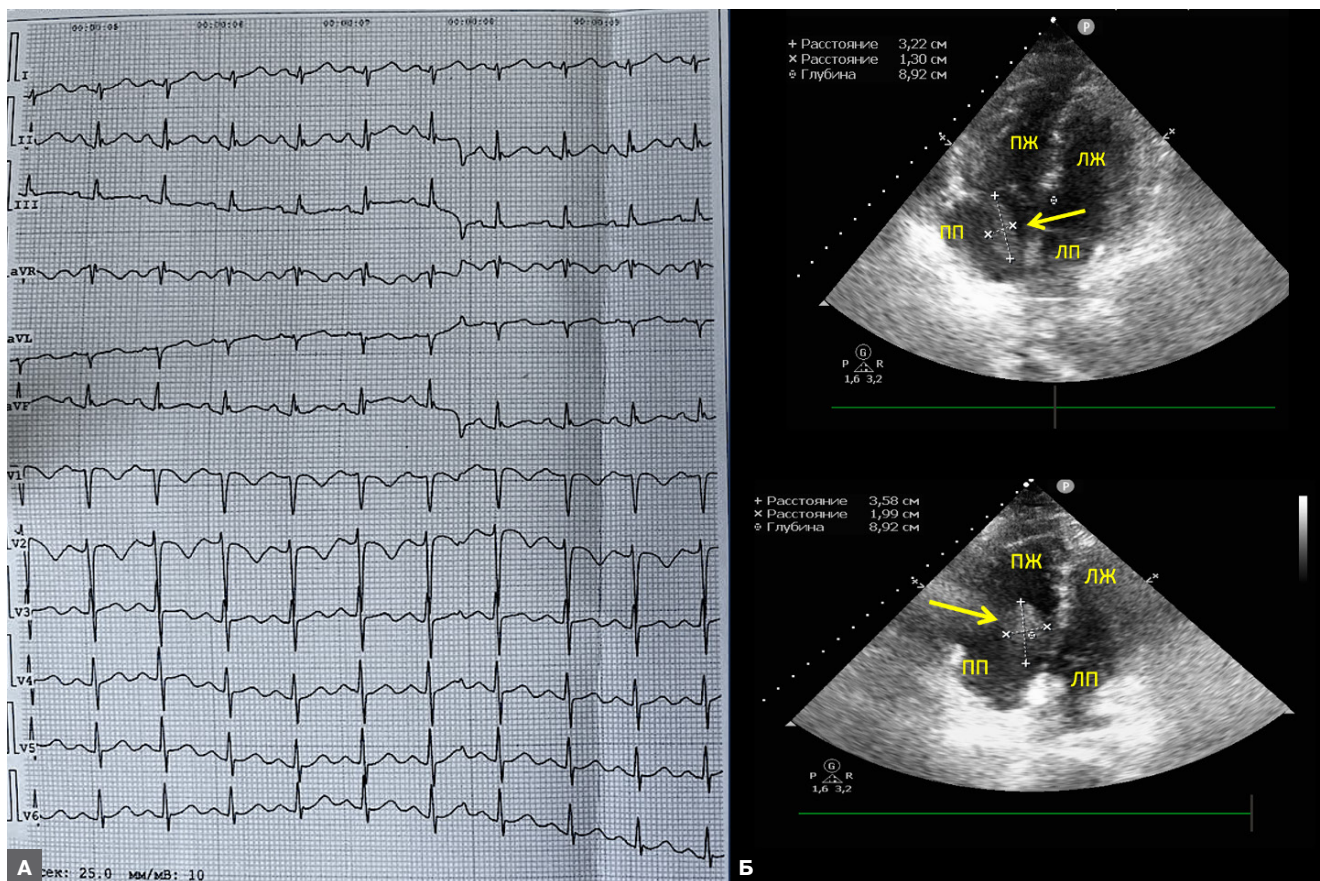


Рис. 1. Пациент 1.

Примечание: А — ЭКГ при поступлении в отделение: синусовая тахикардия, отклонение электрической оси вправо, отрицательный зубец Т V₁-V₂. Б — трансторакальная ЭхоКГ, четырехкамерная позиция: тромб в полости ПП (желтая стрелка). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

(рис. 1 Б). При проведении ультразвукового ангиосканирования (УЗАС) вен нижних конечностей признаков тромбоза не выявлено.

По результатам КТ-АПГ (рис. 2), выполненной при поступлении: в левой ЛА видны тромботические массы с субокклюзией ее просвета, частичным переходом на ствол ЛА, распространяющиеся на нижнедолевую артерию, практически все сегментарные и субсегментарные артерии с полной окклюзией их просвета, за исключением сегментарных артерий A1,3; справа тромботические массы в верхне- и нижнедолевых артериях, большинстве сегментарных и субсегментарных артерий с различной степенью окклюзии их просвета; на фоне выраженных артефактов от контрастного вещества в полости ПП нельзя исключить наличие тромба; косвенных признаков ЛГ и признаков перегрузки правых отделов сердца не выявлено (ствол ЛА 27 мм, правая ЛА 23 мм, левая ЛА 24 мм, соотношение ПЖ/ЛЖ <1); в паренхиме обоих легких признаки "мозаичной перфузии", а также единичные мелкие участки по типу

"матового стекла", расположенные в субплевральных отделах, вероятно, формирующие зоны инфаркт-пневмонии (рис. 3).

В общем анализе крови: гемоглобин 184 г/л (120-160 г/л), эритроциты $5,4 \cdot 10^{12}/л$ ($3,9-5 \cdot 10^{12}/л$), лейкоциты $6,6 \cdot 10^9/л$ ($4-9 \cdot 10^9/л$), тромбоциты $123 \cdot 10^9/л$ ($150-400 \cdot 10^9/л$). В биохимическом анализе крови: креатинин 83 мкмоль/л (72-127 мкмоль/л), скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 92,5 мл/мин/1,73 м², калий 4,4 ммоль/л (3,5-5,1 ммоль/л), глюкоза 5,4 ммоль/л (4,1-6,1 ммоль/л), С-реактивный белок 101,9 мг/л (0-5 мг/л), Д-димер 803 нг/мл (0-500 нг/мл), тропонин I <0,006 нг/мл (0,00001-0,04 нг/мл), N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) 1098 пг/мл (0-200 пг/мл).

Диагностирована массивная ТЭЛА с высоким риском смерти по шкале PESI (класс IV, 122 балла). Учитывая нестабильную гемодинамику (стойкое снижение систолического АД <90 мм рт.ст.), высокий риск смерти по критериям ESC, было принято решение о проведении системного тромболизиса рекомби-

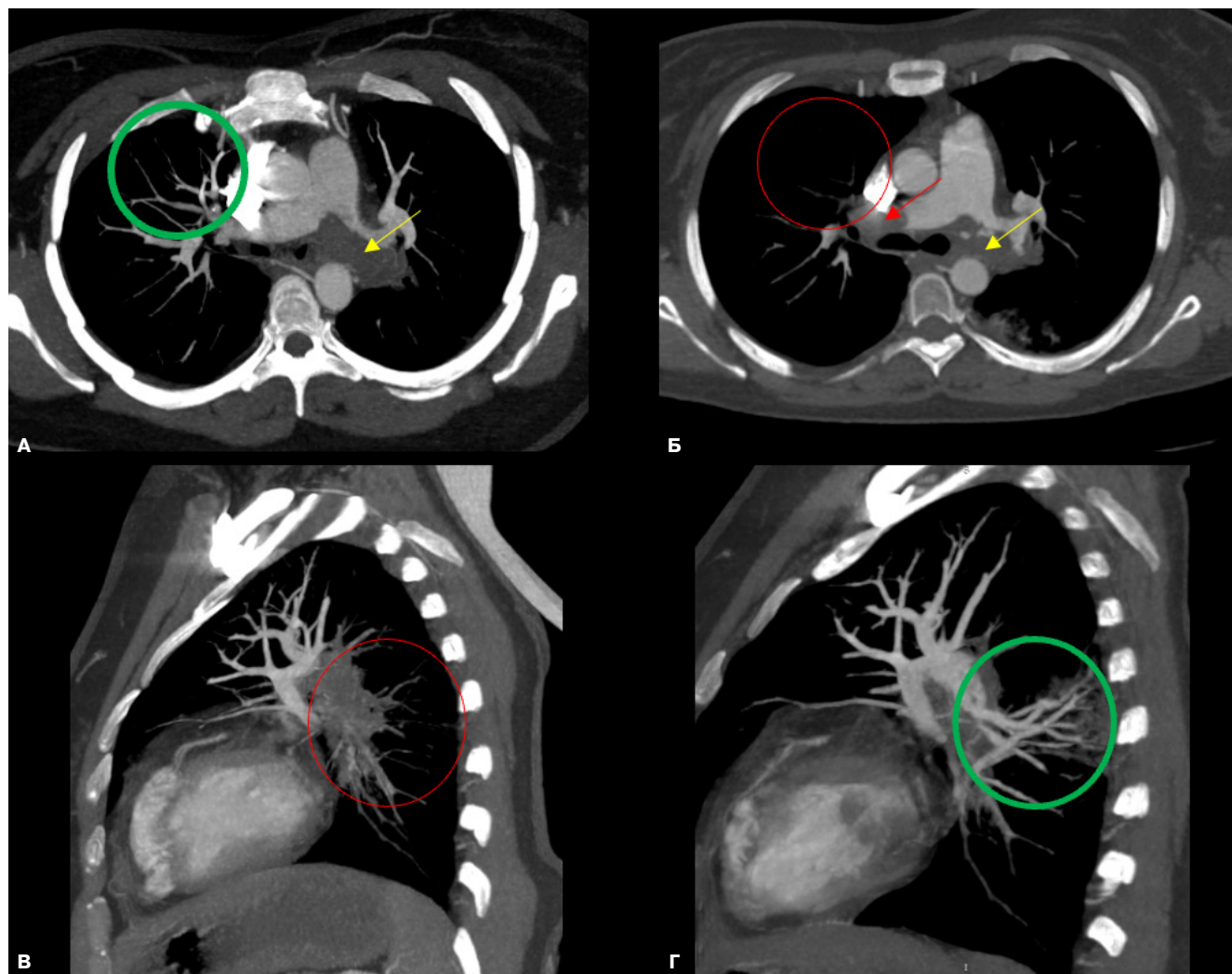


Рис. 2. Пациент 1. КТ-АПГ в динамике — при поступлении (А, В) и после тромболиза (Б, Г), МРР-реконструкции в аксиальной (А, Б) и сагиттальной (В, Г) плоскостях.

Примечание: А — в левой ЛА видны тромботические массы с субокклюзией ее просвета и частичным переходом на ствол, распространяющиеся на левую нижнедолевую артерию и ее ветви (желтая стрелка); сохранено контрастирование сегментарных артерий верхней доли правого легкого (зеленый круг). Б — в правой ЛА появился тромб (красная стрелка); отсутствует контрастирование сегментарных артерий верхней доли правого легкого (красный круг); уменьшились размеры тромба в левой ЛА (желтая стрелка). В — полная окклюзия левой нижнедолевой артерии и ее ветвей (красный круг). Г — уменьшение степени тромбоза нижнедолевой артерии, появление контрастирования сегментарной артерии А6 и ее ветвей с появлением в прилежащей паренхиме инфильтрации — кровоизлияние/реперфузионный отек (зеленый круг). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: КТ-АПГ — компьютерная томографическая ангиопульмонография, ЛА — легочная артерия.

нантным человеческим тканевым активатором плазминогена по стандартной схеме (альтеплаза, 100 мг), начата инфузия гепарина. Риск кровотечений по шкале VTE-BLEED низкий (0 баллов).

На фоне проведенной терапии через сутки гемодинамические показатели нормализовались, одышка в покое уменьшилась, были достигнуты и сохранялись целевые значения активированного частично-го тромбопластинового времени (АЧТВ).

При повторном ЭхоКГ (через 24 ч) признаков тромбоза в полости ПП не выявлено, однако сохранялись признаки дисфункции ПЖ: D-образный ЛЖ, парадоксальное движение межжелудочковой перего-

родки, TAPSE 13 мм, TAPSE/СДЛА 0,3, и признаки ЛГ — СДЛА 43 мм рт.ст., при этом НПВ 1,5 см с коллабированием >50%, расчетное давление в ПП в норме (5 мм рт.ст.).

При повторной КТ-АПГ на вторые сутки наблюдения (рис. 2) отмечалась разнонаправленная динамика: появление тромба в правой ветви ЛА с частичной окклюзией ее просвета и распространением тромботических масс на верхнедолевую артерию и сегментарные артерии А1-3 с полной окклюзией их просвета; уменьшение степени тромбоза левой ветви ЛА и появление контрастирования сегментарной и некоторых субсегментарных артерий А6;

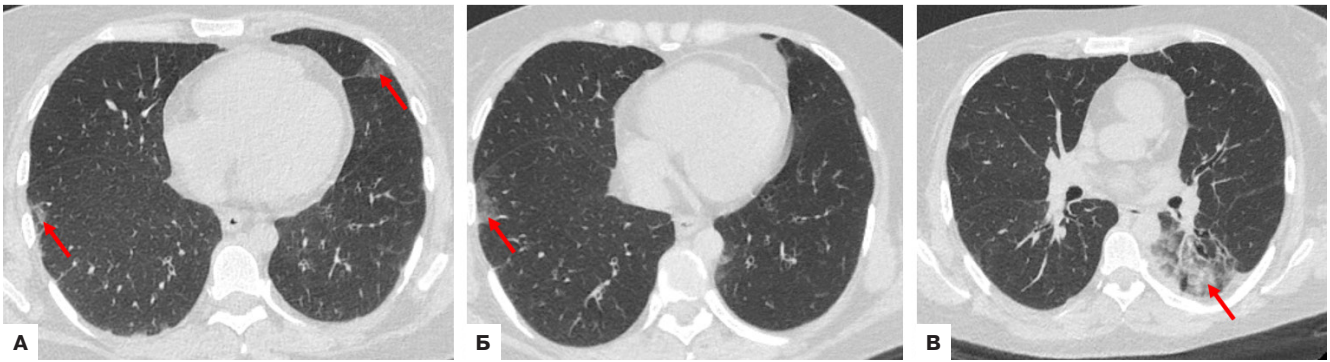


Рис. 3. Пациент 1. КТ грудной клетки в динамике — при поступлении (А) и после тромболизиса на 2 сут. (Б, В), аксиальная плоскость.

Примечание: в субплевральных отделах обоих легких видны единичные мелкие участки по типу "матового стекла", вероятно, формирующиеся зоны инфаркт-пневмонии (А, стрелки); уплотнение и некоторое увеличение размеров участка по типу "матового стекла", характерного для инфаркт-пневмонии в S8 правого легкого (Б, стрелка); появление зоны инфильтрации преимущественно по типу консолидации (В, стрелка).

степень тромбоза в остальных ветвях ЛА прежняя; отмечается некоторое расширение просвета ствола ЛА до 29 мм, соотношение ЛА/восх. отд. >1 , что может указывать на косвенные признаки ЛГ; появился следовой плевральный выпот слева; ранее описанные участки характерные для инфаркт-пневмонии по типу "матового стекла" в левом легком практически регрессировали, участок "матового стекла" в S8 правого легкого стал плотнее, несколько увеличился в размерах; в S6 левого легкого (в зоне, где улучшилось кровоснабжение) появилась обширная зона инфильтрации преимущественно по типу консолидации — следует дифференцировать между кровоизлиянием и реперфузионным отеком (рис. 3).

Учитывая наличие пневмонии, пациентке назначена антибактериальная терапия цефотаксимом 2 г/сут. с положительным эффектом (в динамике С-реактивный белок снизился до 8,3 мг/л, положительная рентгенологическая картина). На 4 сут. пациентка была переведена в отделение сосудистой хирургии, назначен ривароксабан 30 мг/сут. Проводилось дообследование, данных за наличие онкологического заболевания не получено.

На 13 сут. (перед выпиской) выполнено повторное ЭхоКГ: тромбов в полостях сердца не выявлено, СДЛА 45 мм рт.ст., других признаков дисфункции ПЖ не выявлено. Уровень NT-proBNP на момент выписки составил 1000 пг/мл. Учитывая молодой возраст пациентки и отсутствие провоцирующих факторов, было рекомендовано амбулаторное дообследование с целью исключения тромбофилии, даны рекомендации по дальнейшему образу жизни и профилактике тромбоэмболических осложнений.

При повторном телефонном визите через 6 мес. пациентка сообщила, что спустя 2 мес. после выписки повторно была госпитализирована с рецидивом ТЭЛА, а также была направлена в центр наблюдения пациентов с хронической тромбоэмболической ЛГ

(ХТЭЛГ), отмечает одышку при умеренной физической нагрузке. В связи с рецидивом ТЭЛА на фоне приема ривароксабана с хорошим комплаенсом была проведена смена терапии на апиксабан.

Клинический случай 2

Пациент 77 лет с ожирением (ИМТ 30,4 кг/м²), длительным анамнезом гипертонической болезни, хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной фракцией выброса ЛЖ на уровне II функционального класса по NYHA, доставлен экстренно в приемное отделение стационара с жалобами на одышку в покое и при незначительной физической нагрузке в течение трех дней, выраженную слабость и дискомфорт за грудиной.

При осмотре общее состояние тяжелое. Сознание ясное, очаговой неврологической симптоматики нет. Кожные покровы: бледной окраски, акроцианоз, периферических отеков нет. Видимые слизистые розовые, влажные. Дыхание самостоятельное, ЧДД — 26 дых. дв./мин. SpO₂ — 92% (FiO₂ = 21%). Аускультативно в легких дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца — приглушены, ритмичны, АД — 122/75 мм рт.ст., ЧСС — 116 уд./мин. Язык влажный, чистый. Живот — симметричный, мягкий, не вздут, при пальпации безболезненный во всех отделах, выслушивается активная перистальтика.

По данным ЭКГ: синусовая тахикардия, ЧСС 140 уд./мин, признак SI QIII.

Госпитализирован в кардиологическое отделение с декомпенсацией ХСН. В ходе обследования не выявлено признаков застоя по данным рентгенографии грудной клетки и ультразвукового исследования легких, отмечено повышение уровня Д-димера до 9420 нг/мл (норма 0–500 нг/мл), в связи с чем заподозрена ТЭЛА (промежуточная клиническая вероятность по шкале Geneva — 6 баллов и Wells — 1,5 балла). Подкожно введен эноксапарин 1,0 мг/кг.

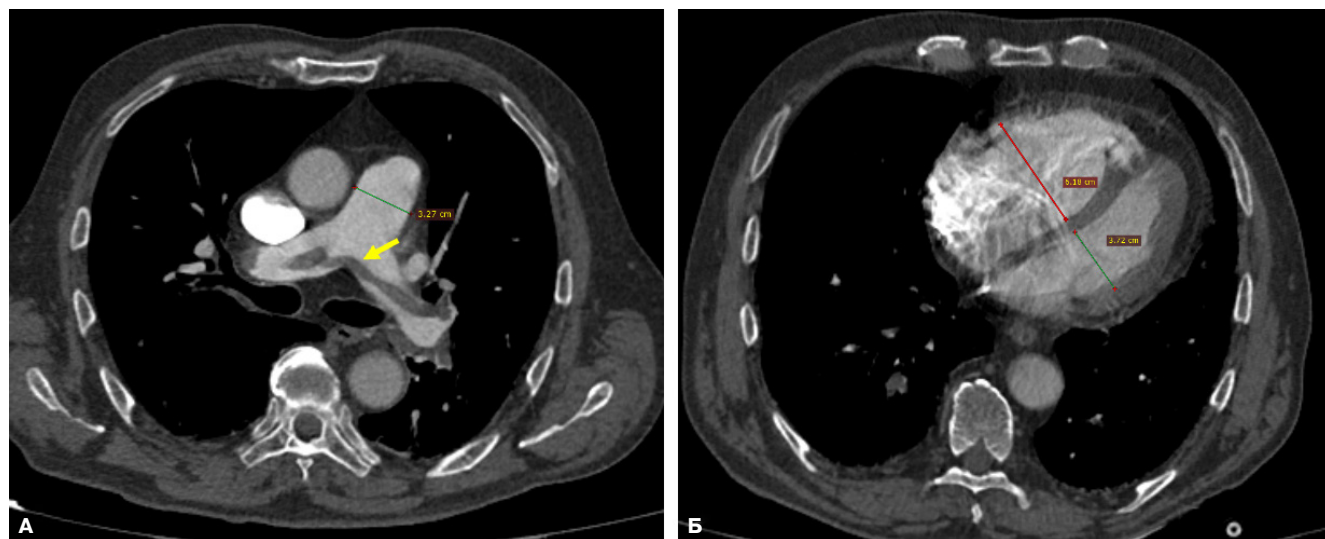


Рис. 4. Пациент 2. КТ-АПГ, MPR-реконструкции в аксиальной плоскости.

Примечание: седловидный тромб в бифуркации ствола ЛА с переходом на ее главные ветви (**А**, стрелка); признаки высокой ЛГ с перегрузкой правых отделов сердца: расширение ствола ЛА, ПП и ПЖ, соотношение ПЖ/ЛЖ >1 (**А**, **Б**). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: ЛА — легочная артерия, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие.

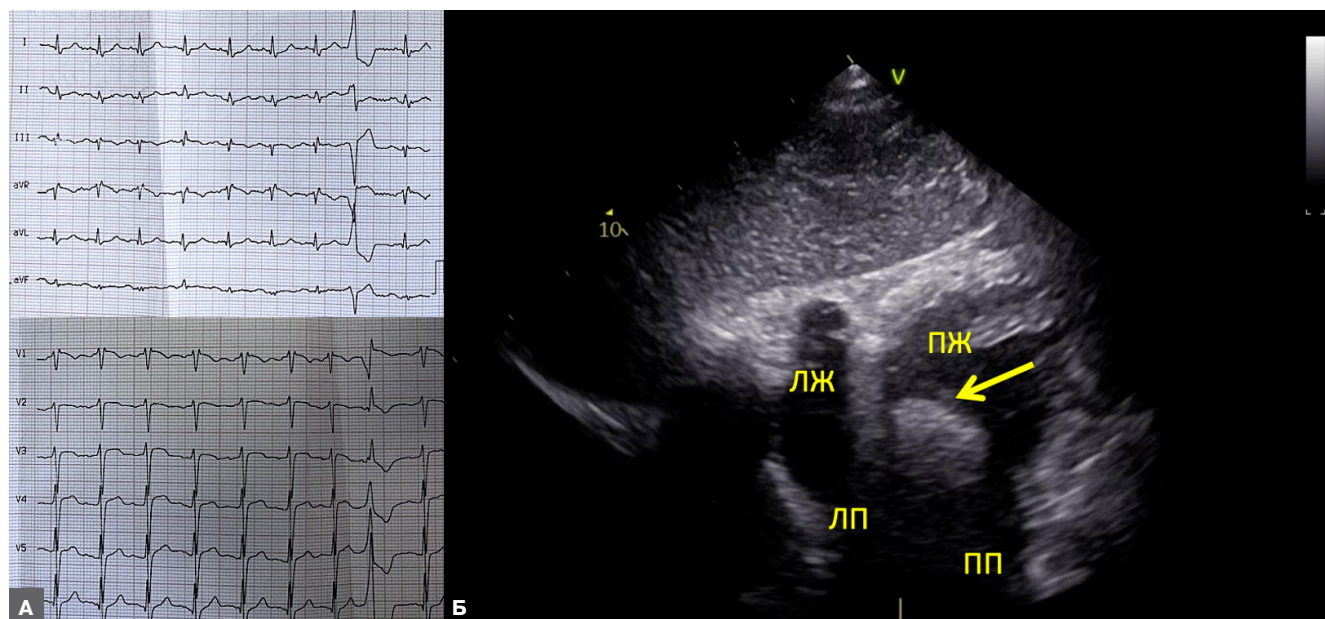


Рис. 5. Пациент 2.

Примечание: **А** — ЭКГ на вторые сутки: ритм синусовый, ЧСС 108 в мин, SI QIII, единичная ЖЭС. **Б** — трансторакальная ЭхоКГ, субкостальная позиция: тромб в полости ПЖ (желтая стрелка). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Выполнена КТ-АПГ (рис. 4): в области бифуркации ствола ЛА с переходом на ее правую и левую ветви определяется седловидный тромб, распространяющийся на все долевые, сегментарные и большинство субсегментарных ветвей с обеих сторон с различной степенью окклюзии их просвета; признаков тромбоза правых камер сердца достоверно не выявлено; выяв-

лены косвенные признаки ЛГ и признаки перегрузки правых отделов сердца (ствол ЛА 33 мм, правая ЛА 26 мм, левая ЛА 32 мм, соотношение ПЖ/ЛЖ >1).

При проведении УЗАС вен нижних конечностей выявлены признаки тромбоза глубоких вен слева до уровня нижней трети бедра без флотации, сегментарного тромбоза большой подкожной вены слева.

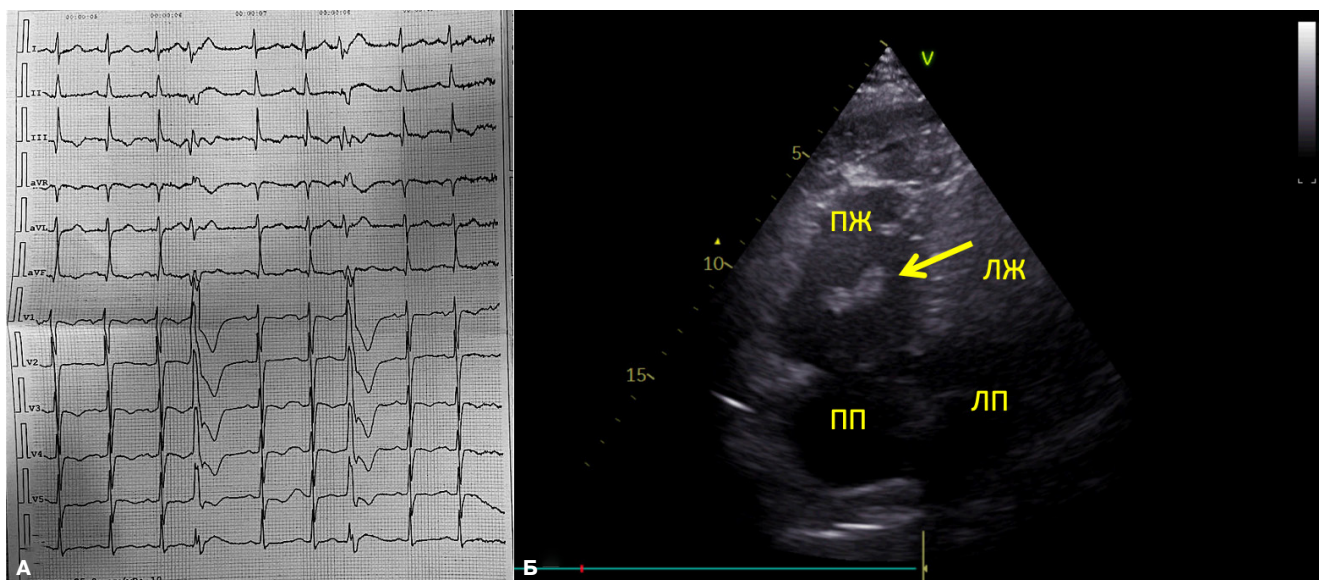


Рис. 6. Пациент 3.

Примечание: А — ЭКГ при поступлении: синусовый ритм с ЧСС 106 в мин, инверсия зубца Т в отведениях V₁-V₅, единичные ЖЭС. Б — трансторакальная ЭхоКГ, четырехкамерная позиция: тромб в полости ПЖ (желтая стрелка). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Диагностирована массивная ТЭЛА, с высоким риском смерти по шкале PESI (класс IV, 117 баллов).

После проведения компьютерной томографии в отделении кардиологии состояние пациента ухудшилось, отмечалась дезориентация, выраженное беспокойство, тахипноэ до 28 в мин, снижение SpO₂ до 86%, ЧСС 135 уд./мин, при этом сохранялась стабильная гемодинамика (АД 118/76 мм рт.ст.). В связи с ухудшением состояния был переведен в ОРИТ, где была начата неинвазивная вентиляция легких через лицевую маску в режиме СРАР. С учетом стабильной гемодинамики принято решение воздержаться от проведения тромболитической терапии (ТЛТ), начала инфузия гепарина.

В отделении ОРИТ выполнена трансторакальная ЭхоКГ: фракция выброса ЛЖ 55%, D-образный ЛЖ, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, расширение ПЖ (переднезадний размер — 3,8 см, базальный размер — 5,4 см, средний размер 4,3 см) и ПП 5,4*5,7 см, TAPSE 24 мм, S' 0,10 см/с, TAPSE/СДЛА 0,3, расширение НПВ — 2,6 см с коллабированием <50%, СДЛА 64 мм рт.ст. В полости ПЖ выявлено гиперэхогенное образование (тромб) лентовидной формы, прикрепляющийся к хордам трикуспидального клапана, максимальный размер ~2,6 см (рис. 5 Б).

В общем анализе крови: гемоглобин 159 г/л (120-160 г/л), эритроциты $4,9 \cdot 10^{12}$ /л ($3,9-5 \cdot 10^{12}$ /л), лейкоциты $9,3 \cdot 10^9$ /л ($4-9 \cdot 10^9$ /л), тромбоциты $256 \cdot 10^9$ /л ($150-400 \cdot 10^9$ /л). В биохимическом анализе крови: креатинин 99 мкмоль/л (72-127 мкмоль/л), СКФ 63,1

мл/мин/1,73 м², калий 4,2 ммоль/л (3,5-5,1 ммоль/л), глюкоза 6,8 ммоль/л (4,1-6,1 ммоль/л), С-реактивный белок 9,8 мг/л (0-5 мг/л), тропонин I 0,16 нг/мл (0,00001-0,04 нг/мл).

На фоне проводимой терапии на 2 сут. отмечалась положительная динамика в виде нормализации психического статуса, отсутствия дезориентации, уменьшения одышки в покое, сохранялась стабильная гемодинамика, АД 112/74 мм рт.ст., ЧСС 108 в мин, ЭКГ представлена на рисунке 5 А. Пациент переведен на инсуффляцию увлажненного кислорода, продолжена инфузия гепарина с достижением целевых значений АЧТВ. На 3 сут. по стабилизации состояния пациент был переведен в отделение сосудистой хирургии, назначен ривароксабан в дозировке 30 мг/сут.

На 11 сут. госпитализации (перед выпиской) проведено ЭхоКГ, отмечалась положительная динамика в виде регресса признаков перегрузки правых отделов сердца: уменьшились размеры ПЖ (переднезадний размер — 3,2 см базальный размер — 5,1 см, средний размер — 3,9 см) и ПП 4,7*5,5 см, TAPSE 23 мм, S' 0,19 см/с, TAPSE/СДЛА 0,4, НПВ 1,8 см с коллабированием >50%; сохранялись признаки ЛГ — СДЛА 55 мм рт.ст., тромб выявленный ранее в полости ПЖ не обнаружен.

Через 2 мес. после выписки пациент пришел на консультацию: жалоб на одышку не предъявляет, увеличилась толерантность к физической нагрузке, постоянно принимает ривароксабан 20 мг/сут. При осмотре кожные покровы обычной окраски, отмечается варикозное расширение вен левой нижней ко-

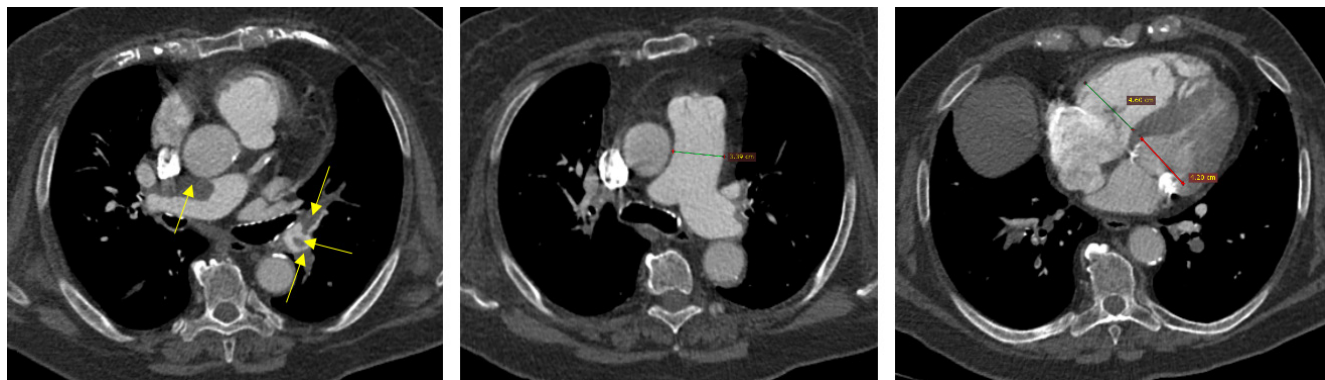


Рис. 7. Пациент 3. КТ-АПГ, MPR-реконструкции в аксиальной плоскости.

Примечание: тромбы в правой ЛА, левой нижнедолевой артерии и в отходящих от нее сегментарных ветвях (А, стрелки); признаки ЛГ, начальные признаки перегрузки правых отделов сердца: небольшое расширение ствола ЛА, ПП и ПЖ, соотношение ПЖ/ЛЖ >1 (Б, В). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: ЛА — легочная артерия, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие.

нечности, асимметричная отечность 1+, цианоза нет, АД 110/72 мм рт.ст., ЧДД 16 в мин, SpO₂ 97%. При проведении УЗАС вен нижних конечностей определяется тромбоз подколенной, задней большеберцовой вены без признаков реканализации и флотации. При ЭхоКГ: переднезадний размер ПЖ 3,4 см базальный 5,1 см, средний размер 4,3 см, ПП 4,1*5,1 см, TAPSE 25 мм, S' 0,14 см/с, TAPSE/СДЛА 0,7, НПВ 2,0 см с коллабированием >50%, СДЛА 34 мм рт.ст., тромбоза в ПЖ/ПП нет.

Клинический случай 3

Пациентка 84 лет, с ожирением 2 степени (ИМТ 37,3 кг/м²), длительным анамнезом гипертонической болезни, маломобильная в связи с артритом коленных суставов (последние 6 дней иммобилизована), перенесла коронавирусную инфекцию 1,5 года назад в легкой форме. Госпитализирована экстренно в приемное отделение с жалобами на выраженную одышку до степени удушья, нарастающую в течение 2 нед.

При осмотре общее состояние тяжелое. Сознание ясное, очаговой неврологической симптоматики нет. Кожные покровы: нормальной окраски, периферических отеков нет. Видимые слизистые розовые, влажные. Дыхание самостоятельное, ЧДД — 22 дых. дв./мин. SpO₂ — 87% (fiO₂ =21%). Аускультативно в легких дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца — приглушены, ритмичны, АД — 140/92 мм рт.ст., ЧСС — 110 уд./мин. Язык влажный, чистый. Живот — симметричный, мягкий, не вздут, при пальпации безболезненный во всех отделах, выслушивается активная перистальтика.

По данным ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 106 уд./мин, инверсия зубца Т в отведениях V₁-V₅ (рис. 6 А). При трансторакальной ЭхоКГ определялись признаки перегрузки ПЖ: TAPSE 10 мм, S' 0,10 см/с, TAPSE/СДЛА 0,16, переднезадний размер

ПЖ 3,4 см, базальный 3,5 см, средний 3,4 см, ПП 3,1 см*4,1 см, НПВ не расширена 2,1 см с коллабированием >50%, СДЛА 63 мм рт.ст. Выявлен тромб в полости ПЖ округлой формы размером 2,8*1,8 см. При УЗАС вен нижних конечностей признаки окклюдированного тромбоза передней большеберцовой вены, подколенной вены и медиальной группы суральных вен справа без признаков флотации, стадия начальной реканализации.

По результатам КТ-АПГ, выполненной при поступлении (рис. 7): в правой ЛА определяются тромботические массы с частичной окклюзией ее просвета, распространяющиеся на ее долевые, сегментарные и субсегментарные ветви с различной степенью окклюзии их просвета; тромботические массы в нижнедолевой ветви левой ЛА, большинстве сегментарных и субсегментарных ветвей слева с различной степенью окклюзии их просвета; признаков тромбоза правых камер сердца достоверно не выявлено; косвенные признаки ЛГ и признаки перегрузки правых отделов сердца (ствол ЛА 34 мм, правая ЛА 27 мм, левая ЛА 31 мм, соотношение ПЖ/ЛЖ >1).

В общем анализе крови: гемоглобин 156 г/л (120-160 г/л), эритроциты 5,3*10¹²/л (3,9-5*10¹²/л), лейкоциты 10,5*10⁹/л (4-9*10⁹/л), тромбоциты 203*10⁹/л (150-400*10⁹/л). В биохимическом анализе крови: креатинин 83,9 мкмоль/л (72-127 мкмоль/л), СКФ 55,3 мл/мин/1,73 м², калий 4,4 ммоль/л (3,5-5,1 ммоль/л), глюкоза 6,8 ммоль/л (4,1-6,1 ммоль/л), С-реактивный белок 11,2 мг/л (0-5 мг/л), Д-димер 2873 нг/мл (0-500 нг/мл), тропонин I 0,28 нг/мл (0,00001-0,04 нг/мл), NT-proBNP 741 пг/мл (0-200 пг/мл).

Диагностирована массивная ТЭЛА с высоким риском смерти по шкале PESI (IV класс, 124 балла), промежуточно-высоким риском смерти по критериям ESC и стабильной гемодинамикой. Пациентка госпитализирована в ОРИТ, проводилась оксигеноте-

Таблица 1

Характеристика пациентов

	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3
Характеристика	женщина 32 лет	мужчина 77 лет	женщина 84 лет
Факторы риска	-	ХСН	иммобилизация
Гемодинамическая нестабильность	+	-	-
PESI класс	IV	V	IV
Дисфункция ПЖ по данным ЭхоКГ/признаки перегрузки правых отделов сердца по КТ-АПГ	+/-	+/+	+/+
Повышение уровня кардиомаркеров	-	+	+
Риск смерти по критериям ESC	высокий	промежуточно-высокий	промежуточно-высокий
Тромболитическая терапия	+	-	-
Антикоагулянтная терапия	инфузия гепарина → ривароксабан	инфузия гепарина → ривароксабан	инфузия гепарина → ривароксабан
Изменение тромба при ЭхоКГ на момент выписки из стационара	полное растворение тромба	полное растворение тромба	сохранение тромба в полости ПЖ
Динамика состояния	рецидив ТЭЛА с формированием ХТЭЛГ	положительная динамика	положительная динамика

Сокращения: КТ-АПГ — компьютерная томографическая ангиопульмонография, ПЖ — правый желудочек, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография.

рапия 5 л/мин, в качестве антикоагулянтной терапии начата инфузия гепарина под контролем АЧТВ.

На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика в виде уменьшения одышки в покое, сохранялась стабильная гемодинамика, АД 135/79 мм рт.ст., ЧСС 79 уд./мин, ЧДД 19 в мин, SpO₂ на воздухе 95%, на 4 сут. переведена в отделение сосудистой хирургии, назначен ривароксабан 30 мг/сут.

На 8 сут. проведена ЭхоКГ в динамике, сохранялись признаки дисфункции ПЖ: TAPSE 11 мм, TAPSE/СДЛА 0,17; признаки ЛГ: расширение НПВ 2,4 см с коллабированием <50%, повышение СДЛА 67 мм рт.ст.; сохранялся тромб в полости ПЖ размером 2,5*1,2 см. Пациентка была выписана по собственному желанию и настоянию родственников.

При повторном телефонном контакте через месяц пациентка отказалась от повторного визита в связи с маломобильностью, принимает ривароксабан 20 мг/сут., одышка при незначительной физической нагрузке сохраняется.

Обсуждение

В настоящее время разработаны рекомендации по выбору стратегии лечения больных ТЭЛА, однако оптимальная тактика ведения таких пациентов в сочетании с ТПО сердца остается предметом дискуссий и в ряде случаев требует незамедлительного принятия решения и командной работы. Своевременное выявление у этих больных факторов риска внутрисердечного тромбоза и непосредственно тромбоза правых камер сердца может повлиять на тактику лечения, что позволит снизить вероятность неблагоприятных исходов и улучшить прогноз.

Согласно данным регистров ICOPER, RIETE и крупного метаанализа, у пациентов с ТПО сердца и ТЭЛА среди предрасполагающих факторов чаще встречались: ХСН, активные онкологические заболевания, иммобилизация, а также чаще регистрировалась артериальная гипотония и гипоксемия [8-10]. У двух из представленных пациентов встречались предрасполагающие факторы к ТПО сердца: в 3-м случае — иммобилизация, во 2-м случае — ХСН (табл. 1); у 1-ой пациентки при поступлении была зарегистрирована артериальная гипотония и гипоксемия, у двух других пациентов были признаки гипоксемии при нормальном уровне АД.

Имеется ряд зарубежных публикаций, посвященных вопросам повышенного риска тромбообразования и ТЭЛА у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в остром и отдаленном (постковидном) периоде [11]. Однако по последним данным перенесенная COVID-19 в легкой форме не ассоциирована с высоким риском ТЭЛА, в т.ч. в отдаленном периоде [11, 12]. В первом и третьем представленном случае пациенты перенесли COVID-19 в легкой форме более чем за год до возникновения ТЭЛА, вероятно, COVID-19 не является причиной возникновения ТПО и ТЭЛА в представленных случаях.

По данным регистров ICOPER и RIETE, у пациентов с ТЭЛА и ТПО чаще выявляются признаки дисфункции ПЖ и повышение уровня сердечных биомаркеров [8, 10]. У представленных нами пациентов были выявлены признаки дисфункции ПЖ по данным ЭхоКГ, а во 2-м и 3-м случаях признаки дисфункции также выявлялись при КТ-АПГ и сочетались с повышением уровня тропонина (табл. 1).

В настоящее время нет достоверных данных о связи морфологии тромба и прогноза пациентов, в Европейском регистре RiNTER с участием 138 пациентов было продемонстрировано отсутствие влияния размера, локализации и формы тромба на 30-дневную летальность [6]. Другие авторы подчеркивают важность определения типа тромбов [2, 14]: тип А — крупные и подвижные, с высокой склонностью к дистальной эмболизации, и тип В — небольшие и неподвижные тромбы ПП, отмечая различия в тактике ведения пациентов с двумя различными типами [2]. При этом исследователи едины во мнении, что важно выявить наличие ТПО сердца, т.к. это связано с худшим прогнозом и различием в терапевтических подходах [5, 7, 9, 13]. У первой пациентки в ПП был выявлен крупный, подвижный тромб с пролабированием в полость ПЖ, у второго и третьего пациентов тромб был меньшего размера и с фиксацией к стенке ПЖ.

Стратификация риска на основании гемодинамической стабильности, шкалы PESI, признаков дисфункции ПЖ и повышения уровня кардиомаркеров является обязательным для решения вопроса о тактике ведения пациентов с ТЭЛА согласно действующим рекомендациям [5]. Первая пациентка с учетом нестабильной гемодинамики относилась к высокому риску по критериям ESC, в связи с чем ей была проведена ТЛТ, второй и третий пациенты относились к промежуточно-высокому риску и получали только антикоагулянты, всем пациентам проводилась терапия гепарином с последующим переводом на прямые пероральные антикоагулянты.

Оптимальное лечение ТПО сердца с сопутствующей ТЭЛА в настоящее время не определено и варьируется от монотерапии антикоагулянтами и системного тромболизиса до современных методов, которые включают эндоваскулярные методы лечения, такие как механическая тромбэктомия и хирургическая эмболэктомия. В ретроспективном анализе ICOPER среди включенных 2454 пациентов с ТЭЛА смерть от всех причин была выше у пациентов с ТПО, чем без ТПО через 14 дней (21 и 11%, $p=0,032$) и через 3 мес. (29 и 16%, $p=0,036$). Не было получено достоверных различий в отношении частоты смерти от всех причин через 3 мес. наблюдения в группе пациентов с ТПО, получавших только гепарин (23,5%), и у пациентов с ТПО, которым был проведен тромболизис (20,8%) [8]. В другом крупном проспективном регистре RIETE смертность от ТЭЛА в течение 30 дней была выше у пациентов с ТПО, чем без ТПО (5,2 и 0,9%; $p<0,001$). У пациентов с ТПО ($n=325$) не было выявлено статистических различий в частоте смерти от всех причин (6,2% vs 14%; $p=0,15$) или частоте смерти, связанной с ТЭЛА (4,7% vs 7,8%; $p=0,47$) при проведении реперфузионной терапии (ТЛТ — 58 пациентов, тромбэктомия — 12 пациентов)

по сравнению с применением только антикоагулянтов [10]. Однако следует отметить, что эти данные получены из регистров, поэтому диагностическое обследование, оценка риска и назначенная терапия не были заслеплены и не были контролируемы.

В то же время несколько ретроспективных исследований показали, что пациенты, получавшие только антикоагулянты, имеют более высокий уровень смертности по сравнению с пациентами, получавшими системный тромболизис или хирургическую эмболэктомию [14, 15]. Athappan G, et al. ретроспективно проанализировали данные 328 пациентов с ТПО и ТЭЛА, общая краткосрочная смертность для всей когорты составила 23,2%. Смертность, связанная с применением только антикоагулянтов, была значительно выше, чем при выборе хирургической эмболэктомии или ТЛТ (37,1, 18,3 и 13,7%, соответственно), при этом значительного увеличения риска осложнений при ТЛТ не наблюдалось [14].

В настоящее время продолжается изучение эффективности и безопасности различных эндоваскулярных методик (катетерный тромболизис, фармакомеханический тромболизис, катетерная фрагментация тромбов, аспирационная и ротационная тромбэктомия) у пациентов высоко и промежуточно-высоко риска смерти, однако количество пациентов с сочетанием ТПО и ТЭЛА в этих исследованиях крайне мало [2, 16].

Khosla A, et al. предлагают следующую тактику лечения для пациентов с ТЭЛА и выявленным ТПО сердца, основанную на действующих рекомендациях ESC и данных клинических исследований и регистров: вне зависимости от гемодинамической стабильности пациента немедленную активацию междисциплинарной команды, состоящей из реаниматолога, эндоваскулярного хирурга, кардиоторакального хирурга и кардиолога (Pulmonary Embolism Response Team — PERT). Пациентам с нестабильной гемодинамикой рекомендована реперфузионная терапия: проведение системного тромболизиса (при отсутствии противопоказаний), катетерная или хирургическая эмболэктомия. Авторы подчеркивают недостаток данных рандомизированных клинических исследований у гемодинамически стабильных пациентов с тяжелой дисфункцией ПЖ и подвижными или пролабирующими тромбами, однако, учитывая высокий риск дестабилизации гемодинамики в этой когорте пациентов, рекомендуют в дополнение к антикоагулянтной терапии рассмотреть возможность проведения катетерной эмболэктомии, учитывая благоприятный профиль безопасности, минимально инвазивную технику и меньшее количество противопоказаний по сравнению с системными тромболитиками или хирургическими подходами. У пациентов с открытым овальным окном, тромбозом открытого овального окна, подозрением на первичную опухоль

сердца, очень крупным тромбом или ранее неудачными попытками эндоваскулярного вмешательства авторами рекомендуется отдать предпочтение хирургическому подходу, если пациент является подходящим кандидатом на хирургическое вмешательство. Остальным пациентам низкого риска, без дисфункции ПЖ, с неподвижными тромбами, тромбами небольшого размера или хроническим ТПО сердца авторы рекомендуют антикоагулянтную терапию и мониторинг гемодинамических параметров [2].

Во всех представленных нами случаях в междисциплинарную команду по принятию решений и определения тактики ведения пациента были включены реаниматолог, кардиолог, специалист ультразвуковой диагностики и рентгенолог. У первой представленной пациентки с нестабильной гемодинамикой, дисфункцией ПЖ по данным ЭхоКГ и крупным тромбом ПП (3,2*2,0 см), пролабирующим в полость ПЖ, была выбрана тактика проведения реперфузионной терапии с использованием системного тромболизиса. Терапия оказала положительное влияние с лизированием тромба в полости ПП и регрессом признаков дисфункции ПЖ на момент выписки. Несмотря на это, в последующем у пациентки был рецидив ТЭЛА с формированием ХТЭЛГ при правильном приеме антикоагулянтной терапии. Второй и третий пациенты были гемодинамически стабильны, оба с дисфункцией ПЖ, определенной по ЭхоКГ и КТ, неподвижным тромбом ПЖ (2,6 и 2,8 см, соответственно). Согласно рекомендациям Khosla A, et al., таким пациентам в дополнение к антикоагулянтной терапии можно рассмотреть возможность проведения катетерной эмболэктомии [2]. Однако это потребовало бы перевода пациентов в другой стационар, что могло быть сопряжено с высоким риском дестабилизации гемодинамики. Выбранная тактика антикоагулянтной терапии гепарином у второго пациента оказала положительное влияние с лизированием тромба и восстановлением функции ПЖ на момент выписки. Однако у третьей пациентки сохранялись признаки тромбоза и дисфункция ПЖ на момент выписки. Следует отметить различие в сроках наблюдения пациентов, во втором случае пациент выписан на 11 сут., в третьем случае пациентка отказалась от дальнейшего нахождения в стационаре и была выписана на 8 сут.

В ретроспективном исследовании с участием 97 пациентов с ТПО было показано, что разрешение

тромбов было связано с большей выживаемостью [17]. У третьей представленной пациентки на момент выписки сохранялся тромб в полости ПЖ, несмотря на проведенную антикоагулянтную терапию. Возможно, проведение катетерной эмболэктомии могло бы привести к снижению степени дисфункции ПЖ в динамике, однако пациентка отказалась от дальнейшего стационарного лечения и обследования.

По данным регистра RIETE пациенты с ТЭЛА и ТПО имеют риск повторной ТЭЛА в 2,5 раза выше, чем пациенты без ТПО [10]. У первой представленной пациентки через 2 мес. был зарегистрирован рецидив ТЭЛА, подтвержденный данными КТ-АПГ, при этом ТЭЛА была не массивная, ее источник не был определен, пациентке была рекомендована пожизненная антикоагулянтная терапия.

Заключение

Лечение пациентов с ТЭЛА и ТПО требует учета многих факторов, в первую очередь важна оценка гемодинамики для решения вопроса об экстренном проведении реперфузии, так же как у пациентов без ТПО. Степень дисфункции ПЖ, характеристики тромба, так же как наличие открытого овального окна или опухоли сердца могут повлиять на выбор тактики лечения в пользу эндоваскулярных или хирургических методов лечения. Представленные случаи демонстрируют различные варианты клинического течения и необходимость комплексного и мультидисциплинарного подхода, совместно со смежными специалистами.

Необходимы последующие исследования с целью оптимизации стратегии лечения пациентов с ТПО и ТЭЛА, особенно с учетом потенциальной пользы новых эндоваскулярных методов лечения.

Заявление о получении информированного добровольного согласия у пациентов. Согласие на использование информации в научных целях получено.

Благодарности. Выражаем благодарность Демченко Анне Юрьевне за помощь в интерпретации и описании результатов компьютерной томографической ангиопульмонографии.

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

Литература/References

- De Divitiis M, Omran H, Rabahieh R, et al. Right atrial appendage thrombosis in atrial fibrillation: its frequency and its clinical predictors. *Am J Cardiol.* 1999;84(9):1023-8. doi:10.1016/s0002-9149(99)00492-0.
- Khosla A, Mojibian H, Assi R, et al. Right heart thrombi (RHT) and clot in transit with concomitant PE management: Approach and considerations. *Pulm. circ.* 2022;12:e12080. doi:10.1002/pul2.12080.
- Yilmaz M, Gurlertop Y, Erdogan F. Right atrial thrombus following closure of an atrial septal defect. *Heart.* 2003;89:726. doi:10.1136/heart.89.7.726.
- Burns KE, McLaren A. Catheter-related right atrial thrombus and pulmonary embolism: a case report and systematic review of the literature. *Can Respir J.* 2009;16(5):163-5. doi:10.1155/2009/751507.
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405.
- Koć M, Kostrubiec M, Elikowski W, et al.; RIHTER Investigators. Outcome of patients with right heart thrombi: the Right Heart Thrombi European Registry. *Eur Respir J.* 2016;47(3):869-75. doi:10.1183/13993003.00819-2015.
- Muramoto H, Niwa A, Satoh Y, et al. Clinical Significance and Prognosis of Right Heart Thrombi Associated With Acute Pulmonary Thromboembolism — Results of a Multicenter Registry of Thrombolysis in Japan. *Circ J.* 2021;85(4):353-60. doi:10.1253/circj.CJ-20-0501.
- Torbicki A, Galié N, Covezzoli A, et al.; ICOPER Study Group. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(12):2245-51. doi:10.1016/s0735-1097(03)00479-0.
- Barrios D, Rosa-Salazar V, Morillo R, et al. Prognostic Significance of Right Heart Thrombi in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *Chest.* 2017;151(2):409-16. doi:10.1016/j.chest.2016.09.038.
- Barrios D, Rosa-Salazar V, Jiménez D, et al.; RIETE investigators. Right heart thrombi in pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2016;48(5):1377-85. doi:10.1183/13993003.01044-2016.
- Sjoland H, Lindgren M, Toska T, et al. Pulmonary embolism and deep venous thrombosis after COVID-19: long-term risk in a population-based cohort study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023;7(5):100284. doi:10.1016/j.rpth.2023.100284.
- Shah B, Ahmad MN, Khalid M, et al. Long COVID and Wavering Incidence of Pulmonary Embolism: A Systematic Review. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2023;13(5):23-31. doi:10.55729/2000-9666.1233.
- Koc M, Kostrubiec M, Meneveau N, et al. Right heart thrombi European registry. *Journal of the American College of Cardiology.* 2015;65:A1553. doi:10.1016/S0735-1097(15)61553-4.
- Athappan G, Sengodan P, Chacko P, et al. Comparative efficacy of different modalities for treatment of right heart thrombi in transit: a pooled analysis. *Vasc Med.* 2015;20(2):131-8. doi:10.1177/1358863X15569009.
- Burgos LM, Costabel JP, Galizia Brito V, et al. Floating right heart thrombi: A pooled analysis of cases reported over the past 10 years. *Am J Emerg Med.* 2018;36(6):911-5. doi:10.1016/j.ajem.2017.10.045.
- Göttinger F, Lauder L, Sharp ASP, et al. Interventional therapies for pulmonary embolism. *Nat Rev Cardiol.* 2023;20(10):670-84. doi:10.1038/s41569-023-00876-0.
- Goh FQ, Leow AS, Ho JS, et al. Clinical characteristics, treatment and long-term outcomes of patients with right-sided cardiac thrombus. *Hellenic J Cardiol.* 2022;68:1-8. doi:10.1016/j.hjc.2022.07.008.



Новые концепции в вариабельности артериального давления

Горбунов В. М.¹, Посохов И. Н.²

В обзоре литературы последних лет рассмотрены новые концепции в вариабельности артериального давления (ВАД), их возможное клиническое значение. По нашему мнению, перспективны два подхода, в которых патофизиологические процессы, лежащие в основе, рассматриваются как в виде простой линейной модели, так и в виде более сложной, нелинейной. При этом оба подхода имеют конкретное практическое воплощение: первый — в виде шкалы, второй — в виде новых показателей ВАД. Шкала предназначена для оценки выраженности так называемого системного гемодинамического атеротромботического синдрома, являющегося результатом накапливающегося в течение длительного времени синергетического взаимодействия поражения сосудов и "гемодинамического стресса", а новые показатели описывают меру сложности ВАД "от удара к удару", отражающей сохранность регуляторных механизмов. Анализ литературы позволил нам также предположить возможные пути совершенствования указанных концепций.

Ключевые слова: вариабельность артериального давления, системный гемодинамический атеротромботический синдром, вариабельность "от удара к удару", артериальная гипертензия.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²Государственный научный центр РФ — Федеральный медико-биологический центр им. Бурназяна ФМБА, Москва, Россия.

Горбунов В. М. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-5195-8997, Посохов И. Н.* — д.м.н., профессор кафедры терапии университета ИНО, ORCID: 0000-0002-2381-0351.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): igor@posohov.ru

АФБТ — анализ флуктуаций без тренда, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВАД — вариабельность артериального давления, ВУУ — вариабельность "от удара к удару", ДМАД — домашнее мониторирование артериального давления, ЛЖ — левый желудочек, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, СН — сердечная недостаточность, СГАСС — системный атеротромботический синдром, En — энтропия, MSE — Multiscale entropy.

Рукопись получена 12.03.2024

Рецензия получена 05.04.2024

Принята к публикации 15.04.2024



Для цитирования: Горбунов В. М., Посохов И. Н. Новые концепции в вариабельности артериального давления. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(2S):5827. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5827. EDN GPHOIF

Novel concepts in blood pressure variability

Gorbunov V. M.¹, Posokhov I. N.²

A review of the recent literature examines novel concepts in blood pressure variability (BPV) and their possible clinical significance. In our opinion, two approaches are promising, in which the underlying pathophysiological processes are considered in the form of a simple linear and more complex nonlinear model. Moreover, both approaches have a specific practical implementation as follows: the first — in the form of a scale, the second — in the form of new BPV parameters. The scale is intended to assess the severity of systemic hemodynamic atherothrombotic syndrome, which is the result of the synergistic interaction of vascular damage and hemodynamic stress accumulating over a long time. Novel indicators describe the beat-to-beat BPV, reflecting the preservation of regulatory mechanisms. The literature analysis also allowed us to suggest possible ways to improve these concepts.

Keywords: blood pressure variability, systemic hemodynamic atherothrombotic syndrome, beat-to-beat variability, hypertension.

Relationships and Activities: none.

¹National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow; ²Burnasyan Federal Medical and Biological Center, Moscow, Russia.

Gorbunov V. M. ORCID: 0000-0001-5195-8997, Posokhov I. N.* ORCID: 0000-0002-2381-0351.

*Corresponding author: igor@posohov.ru

Received: 12.03.2024 **Revision Received:** 05.04.2024 **Accepted:** 15.04.2024

For citation: Gorbunov V. M., Posokhov I. N. Novel concepts in blood pressure variability. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(2S):5827. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5827. EDN GPHOIF

Вот уже несколько десятилетий вариабельность артериального давления (ВАД) привлекает внимание исследователей в области артериальной гипертензии (АГ). Результаты их работы подкрепляют представление о том, что ВАД является отдельным фактором риска сердечно-сосудистой и общей смертности, коронарной болезни, сердечной недостаточности (СН), конечной стадии хронической болезни почек, инсультов и деменции [1-3].

Ценный материал об этом, опубликованный в последние годы, стимулировал возникновение нового Консенсуса, посвященного этой, сравнительно узкой области "гипертензиологии". Примечательно, что авторы не дают четкого определения понятия ВАД, ограничиваясь "количественным" указанием. "Более специфические определения основаны на продолжительности наблюдения: очень краткосрочная (very-short-term) ВАД (от сокращения к сокращению

Таблица 1

Методологические отличия рассмотренных концепций

Характеристика	СГАТС	Нелинейная модель
Вид variability (по классификации ESH)	от краткосрочной до сезонной	очень краткосрочная, "от удара к удару"
Период, за который анализируется АД	от суток до лет, прерывистые измерения. Дополнительную информацию имеет "траектория" АД в течение жизни	сотни ударов сердца подряд
Функциональная область ("домен") показателей ВАД	дисперсия, временная область, циркадный профиль	область сложности (рис. 1)
Учёт сосудистых гемодинамических показателей	да	нет

Сокращения: АД — артериальное давление, ВАД — вариабельность артериального давления, СГАТС — системный атеротромботический синдром, ESH — European Society of Hypertension.

и даже в пределах одного сокращения (within beat), краткосрочная (в течение 24-х часов, от изменений артериального давления (АД) в течение нескольких минут до циркадных колебаний и величины утреннего подъема АД), среднесрочная (в течение нескольких дней), долгосрочная (изменения в течение недель, месяцев, сезонные колебания, а также ВАД в пределах нескольких визитов в клинику) [3]. Согласно консенсусу, "сверхдолгосрочные" (в течение нескольких лет) колебания АД отражают, скорее, процесс старения организма и не относятся к ВАД.

Надо отметить, что в отечественной литературе ВАД определяют как "множественные отклонения от систематического тренда АД" [4] или применительно к 24-х часовому профилю, — "отклонения от суточного ритма АД" [5]. При таком подходе некоторые описанные в консенсусе параметры — циркадные изменения АД (specific patterns), а также минимальные и максимальные значения АД за определенный период и их соотношения (instability), к ВАД не относятся.

Однако материалы консенсуса убедительно подтверждают то, что представления о ВАД (как в "узком", так и в более широком понимании термина) не являются чем-то устоявшимся, а претерпевают не только количественные, но и качественные изменения, что выразилось в появлении новых концепций, в определённой степени переосмысливающих клиническое значение ВАД [6, 7].

В настоящем обзоре мы рассмотрели два новых перспективных подхода, в которых патофизиологические процессы, лежащие в основе, рассматриваются как в виде простой линейной модели, так и в виде более сложной, нелинейной. Первая концепция названа авторами "системным гемодинамическим атеротромботическим синдромом" (СГАТС). Он, по их мнению, является результатом накапливающегося в течение длительного времени синергетического взаимодействия поражения сосудов и "гемодинамического стресса", связанного с ВАД. Вторая концепция предполагает соответствие сохранности ре-

гуляторных механизмов, ответственных за АД, мере сложности "очень краткосрочной" ВАД — вариабельности "от удара к удару" (ВУУ), выражающейся в показателях, связанных с энтропией.

Краткая сравнительная характеристика концепций представлена в таблице 1. Разделение на две концепции может показаться несколько искусственным с клинических позиций, но может быть оправдано с методических: оба подхода имеют конкретное практическое воплощение, первый — в виде шкалы, второй — в виде новых показателей variability.

Концепция системного гемодинамического атеротромботического синдрома

Концепция СГАТС развита из предложенной ранее Kazuomi Kario гипотезы резонанса, приводящего к выраженному острому повышению АД [8], и поддержана затем крупными исследователями из США и Японии [6]. Концепция описывает порочный круг сосудистых заболеваний и "гемодинамического стресса", влияющих друг на друга синергически. Kario K, et al. предположили, что оценка ВАД, выражающей "гемодинамический стресс", в сочетании с диагностикой поражения артерий могли бы быть основой для раннего вмешательства при АГ, что уменьшило бы её прогрессирование, и, соответственно, количество сердечно-сосудистых событий в дальнейшем.

Описание "порочного круга" в СГАТС является синтезом современных представлений о ВАД и о гемодинамических явлениях [3, 9, 10]. Согласно авторам концепции, влияния, запускающие развитие разнообразных клинических видов СГАТС, в основном механистические. К ним относятся увеличение постнагрузки на левый желудочек (ЛЖ), усиление напряжения сдвига в артериях и повреждение атеросклеротической бляшки при критичном повышении АД [11]. Хронически повышенная постнагрузка способствует гипертрофии и диастолической дисфункции ЛЖ, связана с повышенным риском СН, в т.ч. острой. К другим влияниям относятся артериоскле-

Таблица 2

Шкала СГАТС

Компонент	Баллы
A. Оценка АД	Всего 10 баллов
1. Офисное АД	Максимум 2 балла
Офисное САД ≥ 140 мм рт.ст.	1 балл
Офисная ВАД _{сис} ^{†e}	1 балл
2. Домашнее АД	Максимум 3 балла
Домашнее САД [†] (утром или вечером ≥ 135 мм рт.ст. или ночью ^a ≥ 120 мм рт.ст.)	2 балла
Домашняя ВАД _{сис} ^{†f}	1 балл
3. СМАД ^b	Максимум 3 балла
Амбулаторное САД [†] (дневное/утреннее ≥ 135 мм рт.ст., ночное ^a ≥ 120 мм рт.ст. или 24-часовое ≥ 130 мм рт.ст.)	2 балла
Амбулаторная ВАД _{сис} ^{†g}	1 балл
4. Суточный профиль ^c	Максимум 2 балла
Ночной подъем	2 балла
Экстремальное ночное снижение или утренний подъем [†]	1 балл
5. Мерцательная аритмия	5 баллов ^d
B. Сосудистая оценка	Всего 10 баллов
1. ССЗ ^h	Максимум 5 баллов
Одно сердечно-сосудистое заболевание	2 балла
Два ССЗ	4 балла
Три и более ССЗ	5 баллов
2. Бессимптомные ССЗ	Максимум 3 балла
Одна аномальная находка	1 балл
Две аномальных находки	2 балла
Три и более аномальных результата	3 балла
3. Микрососудистые заболевания	Максимум 2 балла
ХБП, связанная с диабетом (альбуминурия, рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²)/ретинопатия мелких артерий	2 балла

Примечания: таблица воспроизводится с любезного разрешения Kazuomi Kario.

Показатели АД и сосудистых показателей рассчитываются отдельно, каждый из которых может иметь оценку от 0 до 10 баллов. Эти баллы затем умножаются для расчета тяжести СГАТС (0-100). Для диагностики СГАТС требуется оценка ≥ 5 баллов, при этом тяжесть СГАТС увеличивается параллельно со значением шкалы.

^a — САД в ночное время можно измерить с помощью СМАД или домашнего мониторинга АД; ^b — если СМАД не выполняется, общий балл по СМАД и суточной вариации равен 1; ^c — суточные колебания оцениваются с помощью СМАД; ^d — при наличии мерцательной аритмии (оценка =5) баллы ВАД_{сис} и суточного профиля равны 0; ^e — определяется как максимальное САД ≥ 180 мм рт.ст., стандартное отклонение от визита к визиту [SD] ≥ 20 мм рт.ст., ортостатическое изменение (увеличение или снижение) ≥ 20 мм рт.ст. или сезонные колебания (САД зимой минус САД летом) < 0 мм рт.ст. или ≥ 20 мм рт.ст.; ^f — определяется как максимальное утреннее/вечернее САД ≥ 180 мм рт.ст., максимальное ночное САД ≥ 160 мм рт.ст., утренне-вечерняя разница ≥ 20 мм рт.ст., или межсуточный коэффициент вариации $\geq 6,1\%$, или сезонная вариация (САД зимой минус САД летом) < 0 мм рт.ст. или $\geq 9,1$ мм рт.ст.; ^g — определяется как максимальное дневное САД ≥ 180 мм рт.ст., максимальное ночное САД ≥ 160 мм рт.ст. или средневзвешенное САД ≥ 20 мм рт.ст.; ^h — ССЗ = инсульт, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, аортальный стеноз, когнитивная дисфункция или заболевание периферических артерий/расслоение аорты; ⁱ — оценка бессимптомного ССЗ — это количество аномальных результатов, основанных на следующих четырех тестах: Тест 1 (пульсовое давление) — офисное, домашнее или амбулаторное пульсовое давление ≥ 70 мм рт.ст.; Тест 2 (ЛПИ/каротидная бляшка) — лодыжечно-плечевой индекс $< 0,9$ или $\geq 1,3$ (или межплечевая разница САД ≥ 15 мм рт.ст.) или наличие каротидной бляшки (максимальная толщина интима-медия $\geq 1,1$ мм); Тест 3 (артериальная жесткость) — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI) ≥ 9 (или скорость плече-лодыжечной пульсовой волны ≥ 18 м/с, или скорость каротидно-фemorальной пульсовой волны ≥ 10 м/с); Тест 4 — патологические изменения со стороны сердца (гипертрофия левого желудочка, определяемая на электрокардиографии или эхокардиографии, или уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида ≥ 125 пг/мл). Другие специфические аномалии, такие как опосредованное потоком расширение плечевой артерии $< 4\%$, пиковая систолическая скорость почечной артерии ≥ 220 см/с, поражение белого вещества, бессимптомный церебральный инфаркт или микрокровоизлияния, оцениваемые с помощью магнитно-резонансной томографии головного мозга, объединяются в один балл, если был обнаружен положительный результат (Тест 5). Однако они необязательны и не всегда необходимы.

Сокращения: АД — артериальное давление, ВАД_{сис} — вариабельность систолического артериального давления, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, САД — систолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХБП — хроническая болезнь почек.

роз и следующая за ним потеря способности крупных артерий гасить гидродинамическую энергию, что ведёт к широкому спектру нарушений в мелких артериях: от микроциркуляторных заболеваний, таких как хроническая болезнь почек, микроваскулярная

стенокардия, до церебральных кровоизлияний и инфарктов или повреждений афферентных артериол клубочков юкстамедуллярных нефронов. Однако к СГАТС относятся не только артериосклероз при АГ или естественном процессе старения, но и атеро-

склероз, инициированный повреждением эндотелия на фоне метаболических изменений, с возникновением бляшек; а также, кроме коронарной болезни сердца, инсультов, СН, и другие болезни артерий: расслоения, аневризмы аорты [6]. Заболевания артерий усиливают "гемодинамический стресс" через нейрогуморальные звенья, включающие изменения барорефлекса [8, 11].

Краеугольным камнем концепции СГАТС является гипотеза "резонанса". Авторы описывают ВАД в разных временных интервалах: от краткосрочных до годовых (сезонных). Так, одним из примеров "резонанса" является увеличение реактивности АД зимой [12]. Как одну из форм ВАД рассматривают также отличающиеся формы пульсовой волны при каждом сердечном сокращении, что согласуется с современными представлениями о так называемом "форм-факторе" волн [13]. Вследствие ремоделирования мелких артерий и изменений барорефлекса выраженность каждой ВАД увеличивается, и предполагается, что "резонанс" любой формы ВАД с каждым годом может с возрастающей вероятностью генерировать большие динамические "всплески" АД, которые, в свою очередь, ускоряют или даже вызывают наступление сердечно-сосудистых событий [8].

Конечно, применение термина "резонанс" достаточно условно; тем не менее оно вполне пригодно для того, чтобы показать, что происходит не простое суммирование колебаний, а их усиление. Синергетическое взаимодействие накапливающейся сосудистой патологии и АД, имеющего "всплески" по причине вышеописанного "резонанса", определило и принцип оценки тяжести СГАТС, с использованием недавно предложенной шкалы (табл. 2) [14]. Как видно из таблицы 2, компонентами шкалы СГАТС являются оценка АД и оценка сосудов. Вес, присвоенный каждому компоненту двух оценок, основан на относительных рисках, определенных с использованием существующей литературы. Чтобы отразить синергетическое взаимодействие, для расчета тяжести СГАТС суммарные баллы, выражающие вес компонентов, не суммируются, а умножаются.

Имея практическое воплощение, новая концепция ВАД обладает также потенциалом для дальнейшего развития, и при глубоком анализе концепции СГАТС можно предложить пути её совершенствования.

Так, например, поздняя систолическая постнагрузка на ЛЖ, как одно из проявлений сосудистого компонента СГАТС, в работах Karjo K, et al. объясняется уменьшенным временем прохождения "отраженных" пульсовых волн по жесткой аорте и попаданием их в систолу желудочка. Можно отметить, что понятием "отраженных" волн до сих пор оперирует ряд научных коллективов, объясняя поражение органов-мишеней [15]. Однако гипотеза "отражений" пульсовых волн критиковалась уже довольно давно

[16], и выглядит слабой по сравнению с гипотезой, описывающей входной импеданс и резервуарное давление в аорте и крупных артериях [17, 18]. Не исключено, что дальнейшая работа в этом направлении сможет привести к уточнению раздела "сосудистая оценка" шкалы СГАТС при помощи показателей, например, ультразвуковых, которые четко отражали бы постнагрузку ЛЖ.

Возможно, повысить практическую ценность шкалы удастся с помощью модификации, учитывающей применение дополнительных показателей домашнего мониторинга АД (ДМАД), получивших существенное развитие в последнее время. В недавнем масштабном исследовании обнаружилось, что показатели ВАД (не использованные в таблице 2) при ДМАД имеют превосходство в прогнозировании сердечно-сосудистого риска по сравнению с ВАД при суточном мониторинге АД [19]. Хорошая воспроизводимость показателей ДМАД, наличие целевых значений домашнего АД [20], простота расчета ВАД [21] и, кроме этого, очень важная для практики возможность оперативного подбора терапии, а также возрастание приверженности пациентов к лечению [22], являются дополнительными аргументами, которые могут быть использованы в работе по методологическому совершенствованию шкалы. Весьма перспективно также ночное ДМАД [20].

Усовершенствовать подход можно также выбирая сосудистые показатели с более высокой диагностической ценностью. Так, авторы предлагают использовать лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), который вносит вклад в шкалу как в случае его низких значений ($<0,9$), так и высоких ($>1,3$). Однако известно, что высокий ЛПИ не считается подходящим инструментом для диагностики, а исследования, которые сделали выводы на основе ЛПИ $>1,3$, скорее всего, неправильно оценивали обнаруженные эффекты [23]. Крупными научными сообществами в таких случаях рекомендуется использовать метод, основанный на обычной плоскостной рентгенографии стопы в двух проекциях [24]. Еще одним предлагаемым сосудистым показателем является CAVI [25], определение которого относится к так называемым "прокси"-методам оценки жесткости аорты. Приставка "прокси" обозначает, что, кроме аорты, являющейся зоной интереса, волны дополнительно проходят еще и другие участки сосудистого русла, и вследствие большого расстояния от точек измерения до аорты это приводит к "неоднозначной интерпретации пройденного волной пути вдоль эластичных и мышечных артерий, и поэтому практически невозможно эффективное согласование полученных значений с реальной жесткостью аорты" [26]. Вместо таких "прокси"-методов, научные сообщества рекомендуют использовать магнитно-резонансную томографию или, по крайней мере, методы с более близким к аорте располо-

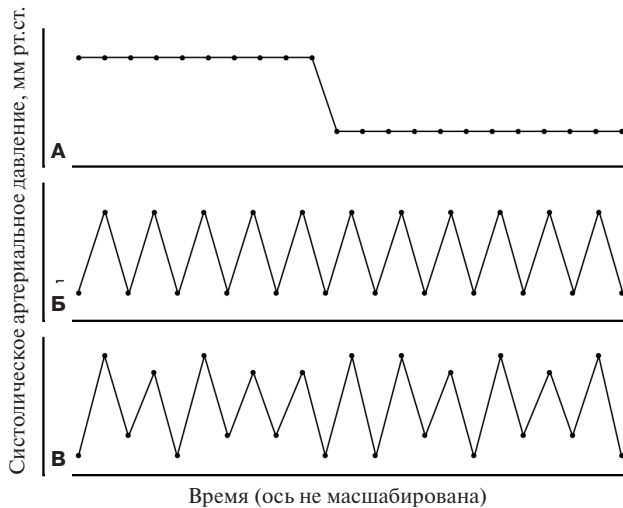


Рис. 1. Примеры ВАД в виде упрощённых схем.

Примечание: линейные параметры ВАД, не учитывающие временной ряд, демонстрируют одинаковое значения в примерах А, Б и В; линейные параметры ВАД, относящиеся ко временной области, отличаются в примерах А и Б, но могут быть одинаковы в примерах Б и В; нелинейные параметры ВАД (относящиеся к области сложности) отличаются во всех примерах. Примеры А и Б адаптированы из [34]. См. также объяснения в тексте.

жением точек и расчётом каротидно-феморальной скорости пульсовой волны [27].

Таким образом, как шкала, так и концепция СГАТС в целом весьма перспективны, их развитие может быть связано с усовершенствованием теории и, в большей степени, с выбором наиболее диагностически и/или клинически ценных методик.

Концепция нелинейного взаимодействия пато- и физиологических влияний

Автор концепции СГАТС раскрывает систему патофизиологических взаимодействий через понимание подкомпонентов этой системы. Как известно, полностью описать и понять какую-либо систему с помощью разложения на подкомпоненты возможно лишь в том случае, если она линейная (а именно, не имеет информационной неопределённости или непредсказуемости). Нелинейные же системы таким свойством не обладают по причине "конструктивного" или "деструктивного" взаимодействия между этими подкомпонентами, что делает, в частности, возможными непредвиденные эффекты, когда небольшие изменения на "входе" могут вызвать серьезные изменения на "выходе" (так называемый "эффект бабочки"). В последние годы развилось также и более сложное понимание, чем в концепции СГАТС, происхождения и характеристик спонтанных изменений АД, относящихся именно к области "сложности", что выразилось в появлении новых, так называемых нелинейных показателей, пришедших к нам из теории информации, среди инструментов которой есть и оценка неопределённости.

Давно известно, что ВУУ связана с постоянной модуляцией сосудистого тонуса нейрогуморальными влияниями, например, симпатическими и парасимпатическими, меняющимися в ответ на барорецепторные и кардиореспираторные рефлексy. В ВУУ вовлечены ренин-ангиотензиновая система, катехоламины, эндотелин-1 и оксид азота, и даже, косвенным образом, инсулин [28]. Эндотелиально-зависимый синтез оксида азота влияет на АД с частотой, аналогичной респираторным процессам [29], а миогенный ответ сосудов на повышенное перфузионное давление вызывает возмущения в виде очень низкочастотных колебаний [10, 30].

Благодаря этой постоянной модуляции, оценка ВУУ может иметь независимую способность различать патологические изменения даже при состояниях, в которых средние значения АД идентичны, а также фиксировать детали и тонкости, которые могут быть упущены при периодических измерениях АД [7].

Современный анализ ВУУ позволяет надёжно проводить количественную её оценку с использованием как линейных, так и нелинейных параметров [31]. К линейным параметрам относятся уже давно известные показатели двух категорий. К первой категории относятся параметры, которые рассчитываются как функция средних уровней и не учитывают временной ряд значений АД (рис. 1, пример А); к этим параметрам относятся стандартное отклонение, коэффициент дисперсии и вариабельность, независимая от среднего [3]. Индексы второй категории (средняя реальная вариабельность, остаточная последовательная разность и последовательная дисперсия) учитывают временной порядок точек данных АД (рис. 1, пример Б) и рассчитываются на основе линейной функции времени. Многочисленные работы отмечают связь линейных показателей ВУУ со структурой и функцией артерий, цереброваскулярными событиями, вегетативным контролем, метаболическими нарушениями [1-4, 32, 33].

Нелинейные индексы учитывают и временную структуру и организацию серии измерений (рис. 1, пример В). Эти параметры основаны на постулате о том, что неустойчивое поведение биологических систем происходит из-за конкурентных и, что важно, нелинейных взаимодействий сердечно-сосудистых влияний, поступающих в систему из множества подкомпонентов.

Нелинейные параметры включают вычисление энтропии (E_n) и анализ флуктуаций без тренда (АФБТ) [3, 31]. Под энтропией имеется в виду информационная энтропия как мера неопределённости какой-либо системы, либо как мера скорости производства информации. К вычислениям энтропии первоначально относилась аппроксимационная энтропия (ApE_n) [35], затем, чтобы преодолеть её недостатки, включающие зависимость от длины записи, разработан расчёт

выборочной энтропии (SamEn) [36], а в последующем и энтропии, "измеряемых в нескольких шкалах" (Multiscale entropy, MSE) [37]. Имеются сообщения об использовании так называемой энтропии компрессии (CompEn) для изучения ВАД [38]. Необходимо отметить, что сложность отражает степень надежности или устойчивости механизмов контроля АД и снижается с возрастом или с наличием патологии [7].

В противоположность этому, корреляции между подкомпонентами временных рядов ВУУ при АФБТ, наоборот, повышаются. Корреляционный анализ дает количественную оценку самоподобия этих рядов, являющегося результатом вклада ее фрактальных сосудистых подсетей, а также нервных и гуморальных путей в регуляцию кровотока и установление гомеостаза [39]. Временной ряд называется самоподобным, если его можно разделить на подкомпоненты, колебания которых статистически подобны общей динамике глобальной системы. АФБТ обладает способностью обнаруживать долгосрочные корреляции в нерегулярном внешнем тренде. В таком анализе показатель отражает как бы "шероховатость" данного временного ряда, так что большее значение указывает на более сглаженный набор данных с более высокой степенью корреляции [40].

Возрастает количество публикаций, оценивающих значение нелинейных параметров ВУУ в клинике. Так, есть сведения об изучении совместно с традиционными оценками влияния показателей сложности (En и АФТБ) в предоперационной ВУУ на периоперационный риск у пациентов при плановом аортокоронарном шунтировании. Между MSE ДАД и оценками риска смертности и заболеваемости по клинической шкале общества торакальных хирургов присутствовала значительная обратная связь [31]. При изучении связей между вегетативной дисфункцией, вызывающей потерю гемодинамической адаптивности к стрессорам, влияющим на физиологические резервы, и сложностью АД, у ослабленных пациентов была значительно более низкая MSE по сравнению с пациентами без дисфункции. Изучение сложности АД было способно предсказать продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии в степени, сравнимой со шкалой риска общества торакальных хирургов [41]. Кроме исследований в клинике с оценками различных сердечно-сосудистых рисков, имеется также ряд публикаций, указывающий на хорошие диагностические характеристики нелинейных показателей ВУУ при использовании их у пациентов с ожирением, сахарным диабетом 1 типа, при различных терапевтических вмешательствах [7].

Следует также отметить исследование возможных механизмов, лежащих в основе вегетативных расстройств, в которых продемонстрирована способность параметров сложности различать эффекторы динамики АД в ответ на запрокидывание головы

вверх и на решение арифметических задач в уме. Обнаружено, что при запрокидывании головы сложность снижается, что можно объяснить повышенным симпатическим тонусом, непосредственно влияющим на резистивные артерии в отрыве от других систем, т.е. сердечной и дыхательной. Однако при наличии психического стресса условная энтропия как систолического АД, так и диастолического АД увеличивается и зависит от участия высших отделов мозга в регуляции АД [42].

Анализ литературы показывает, что перспективы развития нелинейной модели и соответствующих показателей ВАД хорошо определены научным медицинским сообществом. Нелинейные показатели оценивались в клинике с использованием безманжеточных методов измерения АД. Эти методы до недавнего времени были не стандартизированы и представляли собой широкую и разнородную группу техник, которые могли иметь известные потенциальные проблемы с точностью, связанные, например, с необходимостью индивидуальной калибровки и стабильностью этих измерений после калибровки [43]. Это ограничение было преодолено недавно принятыми основополагающими стандартами для валидации необходимых устройств¹ [44]. Таким образом, ближайшие перспективы концепции заключаются в накоплении стандартизированных эпидемиологических и в первую очередь клинических данных валидированными должным образом устройствами, а также в обобщении полученного опыта.

Нерешенные проблемы и перспективы

Как показывает анализ литературы, большинство источников не противоречат друг другу, и это является аргументом для учета ВАД в современном ведении больных АГ. К сожалению, остаётся актуальным, в т.ч. и для отечественной медицины, применение аппаратуры хорошего качества, т.к. в противном случае значения ВАД могут быть сильно переоценены [45]. Сильное влияние на оценку ВАД может оказать "ручное" редактирование записей, что делает полученные результаты слабо воспроизводимыми. Ещё одним "минусом" является отсутствие взаимозаменяемости индексов: например, краткосрочная, среднесрочная и долгосрочная ВАД могут быть связаны с исходами в одинаковой степени, но слабо коррелировать между собой [46].

Среди многих вопросов, обсуждаемых экспертами в настоящее время, важное значение имеет так называемая "добавочная прогностическая ценность". Не до конца решён вопрос, достаточна ли дополнительная прогностическая ценность ВАД для того, чтобы сделать её клинически полезным маркером сердечно-

¹ Non-invasive sphygmomanometers — Part 3: Clinical investigation of continuous automated measurement type [Internet]. International Organization for Standardization (ISO) 81060-3:2022. [Accessed 19 July 2023] Available from: <https://www.iso.org/standard/71161.html>.

сосудистого риска. Поэтому полезные практические указания, предложенные в последнем консенсусом документе, пока практически не нашли отражения в современных клинических рекомендациях по АД [47]. Однако самые современные публикации [1, 48] дают надежду, что это — дело недалёкого будущего.

Заключение

При рассмотрении двух новых патофизиологических концепций мы можем убедиться, что различные типы колебаний АД могут раскрывать различные механизмы контроля деятельности сердечно-сосудистой системы. Это подтверждает заявления в новом консенсусе специалистов по ВАД о том, что данное явление представляет собой не "физиологический шум", который необходимо удалить для точной оценки уровней АД, а является ценным источником сердечно-сосудистой информации.

Несомненным "плюсом" в согласительном документе европейских экспертов по ВАД является

попытка создать ориентиры для практического использования показателей ВАД. В частности, при повышенной ВАД рекомендуется предпочтительное применение антигипертензивных препаратов длительного действия (в т.ч. в составе комбинированной терапии) для достижения более равномерного эффекта и во избежание ятрогенного повышения ВАД. При отсутствии клинических показаний для выбора других конкретных классов препаратов, рекомендованы блокаторы кальциевых каналов длительного действия и диуретики (препараты с доказанным позитивным эффектом в отношении ВАД). Предложены примерные пороговые значения для основных показателей ВАД. Превышение этих значений потенциально означает принадлежность пациента к группе более высокого риска ССЗ.

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

Литература/References

- Gupta A, Whiteley WN, Godec T, et al. Legacy benefits of blood pressure treatment on cardiovascular events are primarily mediated by improved blood pressure variability: the ASCOT trial. *Eur Heart J*. 2024;ehad814. doi:10.1093/eurheartj/ehad814.
- Rodionov AV. High Blood Pressure Variability is an Additional Cardiovascular Risk Factor. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(1):94-8. (In Russ.) Родионов А.В. Высокая вариабельность артериального давления — дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(1):94-8. doi:10.20996/1819-6446-2020-02-02.
- Parati G, Bilo G, Kollias A, et al. Blood pressure variability: methodological aspects, clinical relevance and practical indications for management — a European Society of Hypertension position paper. *J Hypertens*. 2023;41(4):527-44. doi:10.1097/HJH.0000000000003363.
- Gorbunov VM. Ambulatory BP monitoring: Modern aspects. Moscow, 2015., 240 p. (In Russ.) Горбунов В.М. Суточное мониторирование АД: Современные аспекты. М., 2015., 240 с. ISBN 978-5-98567-051-8.
- Rogoza AN, Nikolsky VP, Oshchepkova EV, et al. Ambulatory blood pressure monitoring for hypertension (methodological issues). Moscow, 1996, 36 p. (In Russ.) Порожа А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. и др. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии (методические вопросы). М., 1996 г., 36 с.
- Kario K, Chirinos JA, Townsend RR, et al. Systemic hemodynamic atherothrombotic syndrome (SHATS) — Coupling vascular disease and blood pressure variability: Proposed concept from pulse of Asia. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(1):22-32. doi:10.1016/j.pcad.2019.11.002.
- Bakkar NZ, El-Yazbi AF, Zouein FA, Fares SA. Beat-to-beat blood pressure variability: an early predictor of disease and cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2021;39(5):830-45. doi:10.1097/HJH.0000000000002733.
- Kario K. New Insight of Morning Blood Pressure Surge Into the Triggers of Cardiovascular Disease-Synergistic Resonance of Blood Pressure Variability. *Am J Hypertens*. 2016; 29(1):14-6. doi:10.1093/ajh/hpv114.
- Lukitasari M, Liaw ST, Jalaludin B, Jonnagaddala J. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability in Cardiovascular Disease. *Stud Health Technol Inform*. 2024;310:1358-9. doi:10.3233/SHTI231193.
- Tsyrlin VA, Kuzmenko NV, Pliss MG. Blood pressure variability — regular and irregular waves. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2020;26(6):612-9. (In Russ.) Цырлин В.А., Кузьменко Н.В., Плисс М.Г. Вариабельность артериального давления — регулярные и нерегулярные волны. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(6): 612-9. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-6-612-619.
- Kario K. Hemodynamic arteriosclerotic syndrome - A vicious cycle of hemodynamic stress and vascular disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(6):1073-7. doi:10.1111/jch.13313.
- Gorbunov VM, Smirnova MI, Koshelyaevskaya YN, et al. The "Inverse" Seasonal Blood Pressure Variability Phenotype. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(3):470-5. (In Russ.) Горбунов В.М., Смирнова М.М., Кошеляевская Я.Н. и др. Фенотип "инвертированной" сезонной вариабельности артериального давления. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(3):470-5. doi:10.20996/1819-6446-2021-06-13.
- Izzo JL, Mukhopadhyay D, Nagpal S, Osmond P. Impact of arterial location, pressure wave indicators, and measurement devices on arterial form factor and mean and central arterial pressure. *J Hum Hypertens*. 2023;37(10):891-7. doi:10.1038/s41371-022-00791-w.
- Kario K. Systemic hemodynamic atherothrombotic syndrome (SHATS): Diagnosis and severity assessment score. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019;21(7):1011-5. doi:10.1111/jch.13542.
- Gurevich AP, Emelyanov IV, Boyarinova MA, et al. Arterial stiffness and central aortic blood pressure in patients with hypertension and abdominal aortic aneurysm. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2022;28(3):243-52. (In Russ.) Гуревич А.П., Емельянов И.В., Бояринова М.А. и др. Жесткость сосудистой стенки и центральное аортальное давление у пациентов с артериальной гипертензией и аневризмой брюшной аорты. *Артериальная гипертензия*. 2022;28(3):243-52. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-3-243-252.
- Westerhof BE, van den Wijngaard JP, Murgo JP, Westerhof N. Location of a reflection site is elusive: consequences for the calculation of aortic pulse wave velocity. *Hypertension*. 2008;52(3):478-83. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.116525.
- Li W, Ahn AC. Pulsatile hemodynamics of hypertension: systematic review of aortic input impedance. *J Hypertens*. 2012;30(8):1493-9. doi:10.1097/HJH.0b013e328354e81d.
- Gimblett CJ, Armstrong MK, Nuckols VR, et al. Sex-specific associations of reservoir-excess pressure parameters with age and subclinical vascular remodeling. *J Hypertens*. 2023;41(4):624-31. doi:10.1097/HJH.0000000000003378.
- Narita K, Hoshida S, Kario K. Comparison of Ambulatory and Home Blood Pressure Variability for Cardiovascular Prognosis and Biomarkers. *Hypertension*. 2023;80:2547-55. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.20897.
- Posokhov IN. Home blood pressure monitoring. In: Beresten NF, Sandrikov VA, Fedorova SI, editors. *Functional diagnostics: National guidelines. Brief edition*. GEOTAR-Media, 2023 p. 388-92. (In Russ.) Посохов И.Н. Домашнее мониторирование артериального давления. В: Берестень Н.Ф., Сандриков В.А., Федорова С.И. (ред.) *Функциональная диагностика: Национальное руководство. Краткое издание*. ГЭОТАР-Медиа, 2023 г. с. 388-92.
- Posokhov IN, Orlova OS, Borodulina TA, Vasilishin DV. Calculation of Common Home Blood Pressure Variability Using Spreadsheets. A. I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2023;(4):43-7. (In Russ.) Посохов И.Н., Орлова О.С., Бородулина Т.А., Васишлин Д.В. Расчёт распространённых показателей вариабельности артериального давления при домашнем мониторировании с использованием электронных таблиц. *Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна*. 2023;(4):43-7. doi:10.33266/2782-6430-2023-4-43-47.
- Parati G, Stergiou GS, Bilo G, et al. Home blood pressure monitoring: methodology, clinical relevance and practical application: a 2021 position paper by the Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2021;39(9):1742-67. doi:10.1097/HJH.0000000000002922.
- Hoek AG, Zwakenberg SR, Elders PJM, et al. An elevated ankle-brachial index is not a valid proxy for peripheral medial arterial calcification. *Atherosclerosis*. 2021;323:13-9. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.010.
- Lanzer P, Hannan FM, Lanzer JD, et al. Medial Arterial Calcification: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(11):1145-65. doi:10.1016/j.jacc.2021.06.049.

25. Vasyutin IA, Leon K, Safronova TA, et al. Comparison of the novel START vascular stiffness index with the CAVI index, assessment of their values and correlations with clinical parameters. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1):5272. (In Russ.) Васютин И.А., Леон К., Сафронова Т.А. и др. Сравнение нового индекса жесткости сосудистой стенки START с индексом CAVI, оценка их значений и корреляций с клиническими показателями. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1):5272. doi:10.15829/1560-4071-2023-5272.
26. Segers P, Rietzschel ER, Chirinos JA. How to Measure Arterial Stiffness in Humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(5):1034-43. doi:10.1161/ATVBAHA.119.313132.
27. Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-Artery Stiffness in Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(9):1237-63. doi:10.1016/j.jacc.2019.07.012.
28. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Blood pressure variability: assessment, predictive value, and potential as a therapeutic target. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(4):537. doi:10.1007/s11906-015-0537-1.
29. Stauss HM. Identification of blood pressure control mechanisms by power spectral analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34(4):362-8. doi:10.1111/j.1440-1681.2007.04588.x.
30. Bayliss WM. On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. *J Physiol*. 1902;28(3):220-31. doi:10.1113/jphysiol.1902.sp000911.
31. Gibson LE, Henriques TS, Costa MD, et al. Comparison of Invasive and Noninvasive Blood Pressure Measurements for Assessing Signal Complexity and Surgical Risk in Cardiac Surgical Patients. *Anesth Analg*. 2020;130(6):1653-60. doi:10.1213/ANE.0000000000003894.
32. Brazhnik VA, Minushkina LO, Galyavich AS, et al. Visit-to-visit blood pressure variability in patients after acute coronary syndrome. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2021;27(2):206-15. (In Russ.) Бражник В.А., Минушкина Л.О., Галевич А.С. и др. Межвизитная вариабельность артериального давления и риск неблагоприятных исходов у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца. *Артериальная гипертензия*. 2021;27(2):206-15. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-2-206-215.
33. Ostroumova OD, Kochetkov AI, Arabinckiy NA, et al. What do we Mean by "Ideal" Blood Pressure Control? *Kardiologiya*. 2021;61(7):68-78. (In Russ.) Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Араблинский Н.А. и др. Что мы понимаем под "идеальным" контролем артериального давления? *Кардиология*. 2021;61(7):68-78. doi:10.18087/cardio.2021.7.n1662.
34. Mena LJ, Felix VG, Melgarejo JD, Maestre GE. 24-Hour Blood Pressure Variability Assessed by Average Real Variability: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10):e006895. doi:10.1161/JAHA.117.006895.
35. Pincus SM, Goldberger AL. Physiological time-series analysis: what does regularity quantify? *Am J Physiol*. 1994;266(4 Pt 2):H1643-56. doi:10.1152/ajpheart.1994.266.4.H1643.
36. Richman JS, Moorman JR. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;278(6):H2039-49. doi:10.1152/ajpheart.2000.278.6.H2039.
37. Costa M, Goldberger AL, Peng CK. Multiscale entropy analysis of complex physiologic time series. *Phys Rev Lett*. 2002;89(6):068102. doi:10.1103/PhysRevLett.89.068102.
38. Reulecke S, Charleston-Villalobos S, Voss A, et al. Orthostatic stress causes immediately increased blood pressure variability in women with vasovagal syncope. *Comput Methods Programs Biomed*. 2016;127:185-96. doi:10.1016/j.cmpb.2015.12.005.
39. Castiglioni P, Parati G, Faini A. Multifractal and Multiscale Detrended Fluctuation Analysis of Cardiovascular Signals: how the Estimation Bias Affects Short-Term Coefficients and a Way to mitigate this Error. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2021;2021:257-60. doi:10.1109/EMBC46164.2021.9629623.
40. Peng CK, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos*. 1995;5(1):82-7. doi:10.1063/1.166141.
41. Rangasamy V, Henriques TS, Xu X, Subramaniam B. Preoperative Blood Pressure Complexity Indices as a Marker for Frailty in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020;34(3):616-21. doi:10.1053/j.jvca.2019.09.035.
42. Valente M, Javorka M, Porta A, et al. Univariate and multivariate conditional entropy measures for the characterization of short-term cardiovascular complexity under physiological stress. *Physiol Meas*. 2018;39(1):014002. doi:10.1088/1361-6579/aa9a91.
43. Ionov MV, Zvartau NE, Konradi AO, Shlyakhto EV. Blood pressure telemonitoring and remote counseling of hypertensive patients: pros and cons. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4066. (In Russ.) Ионов М.В., Звартау Н.Э., Конради А.О., Шлякто Е.В. Телемониторинг артериального давления и дистанционное консультирование пациентов с артериальной гипертензией: "за" и "против". *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):4066. doi:10.15829/1560-4071-2020-4066.
44. Stergiou GS, Avolio AP, Palatini P, et al. European Society of Hypertension recommendations for the validation of cuffless blood pressure measuring devices: European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. *J Hypertens*. 2023;41(12):2074-87. doi:10.1097/HJH.0000000000003483.
45. Omboni S, Ballatore T, Rizzi F, et al. Feasibility of 24-h blood pressure telemonitoring in community pharmacies: the TEMPLAR project. *J Hypertens*. 2021 Oct 1;39(10):2075-81. doi:10.1097/HJH.0000000000002895.
46. Omboni S. Estimates of blood pressure variability obtained in different contexts are not interchangeable. *Hypertens Res*. 2021;44(12):1678-80. doi:10.1038/s41440-021-00778-z.
47. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480. Erratum in: *J Hypertens*. 2024;42(1):194.
48. Parati G, Croce A, Bilo G. Blood pressure variability: no longer a mASCOT for research nerds. *Eur Heart J*. 2024;ehae023. doi:10.1093/eurheartj/ehae023.



Перспективные области применения ренальной денервации

Араблинский Н.А., Фещенко Д.А., Шукуров Ф.Б., Васильев Д.К., Драпкина О.М.

В обзоре систематизированы последние данные о возможностях применения ренальной денервации (РДН) в лечении патологий, связанных с гиперактивацией симпатической нервной системы. Несмотря на неоднозначные результаты, полученные в начале внедрения метода в клиническую практику, антигипертензивный эффект и безопасность РДН в последующем были убедительно доказаны в ряде крупных рандомизированных исследований, что нашло свое отражение в актуальных клинических рекомендациях. В процессе изучения влияния РДН на течение резистентной артериальной гипертензии также были выявлены положительные эффекты на другие состояния, связанные с гиперактивацией симпатического звена вегетативной нервной системы. В частности: на течение хронической болезни почек, хронической сердечной недостаточности; на снижение частоты пароксизмов фибрилляции предсердий и желудочковых нарушений ритма сердца, что в конечном счете может стать подспорьем для более широкого внедрения метода в рутинную клиническую практику. В течение длительного времени множество исследований были направлены на выявление влияния РДН на обмен углеводов и улучшение контроля сахарного диабета. Однако, несмотря на это, данный вопрос до сих пор остается открытым и в настоящее время не ясны будущие возможные перспективы использования РДН для улучшения контроля и прогноза сахарного диабета у пациентов с данной патологией.

Ключевые слова: ренальная денервация, радиочастотная абляция, гиперсимпатикотония, артериальная гипертензия, сахарный диабет, инсулинорезистентность.

Отношения и деятельность: нет.

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

Араблинский Н.А.* — м.н.с. отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, аспирант, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-7294-7274, Фещенко Д.А. — н.с. отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, врач рентгенэндоваскулярных методов

диагностики и лечения, зав. операционным блоком, ORCID: 0000-0003-3851-4544, Шукуров Ф.Б. — к.м.н., с.н.с. отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-7307-1502, Васильев Д.К. — к.м.н., руководитель отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-2602-5006, Драпкина О.М. — профессор, д.м.н., академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nekit1868@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЛЖ — левый желудочек, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РДН — ренальная денервация, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СНС — симпатическая нервная система, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, HOMA-IR — Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance (индекс инсулинорезистентности), NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 20.03.2024

Рецензия получена 19.05.2024

Принята к публикации 29.05.2024



Для цитирования: Араблинский Н.А., Фещенко Д.А., Шукуров Ф.Б., Васильев Д.К., Драпкина О.М. Перспективные области применения ренальной денервации. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(2S):5847. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5847. EDN KJEIEO

Promising areas of renal denervation application

Arablinsky N.A., Feshchenko D.A., Shukurov F.B., Vasiliev D.K., Drapkina O.M.

The review systematizes the latest data on renal denervation (RDN) potential in the treatment of pathologies associated with sympathetic hyperactivation. Despite the controversial results obtained at the beginning of its clinical application, the antihypertensive effect and safety of RDN were subsequently convincingly proven in a number of large randomized studies, which is reflected in current clinical guidelines. Study of RDN effect on the course of resistant hypertension, positive effects on other conditions associated with sympathetic hyperactivation were also identified. In particular, on the course of chronic kidney disease, chronic heart failure, as well as on the decrease of the frequency of paroxysmal atrial fibrillation and ventricular arrhythmia episodes, which ultimately may help for wider method implementation in routine clinical practice. For a long time, many studies have been aimed at identifying the effect of RDN on carbohydrate metabolism and improving the diabetes control. However, despite this, this issue still remains open and the possible future prospects for using RDN to improve the control and prognosis of diabetes in patients with this pathology are currently unclear.

Keywords: renal denervation, radiofrequency ablation, sympathetic hyperactivation, hypertension, diabetes, insulin resistance.

Relationships and Activities: none.

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

Arablinsky N.A.* ORCID: 0000-0002-7294-7274, Feshchenko D.A. ORCID: 0000-0003-3851-4544, Shukurov F.B. ORCID: 0000-0001-7307-1502, Vasiliev D.K. ORCID: 0000-0003-2602-5006, Drapkina O.M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
nekit1868@yandex.ru

Received: 20.03.2024 **Revision Received:** 19.05.2024 **Accepted:** 29.05.2024

For citation: Arablinsky N.A., Feshchenko D.A., Shukurov F.B., Vasiliev D.K., Drapkina O.M. Promising areas of renal denervation application. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(2S):5847. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5847. EDN KJEIEO

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Ренальная денервация (РДН) — это интервенционная процедура, которая заключается в аблации симпатических нервных окончаний, находящихся в непосредственной близости от стенок почечных артерий.
- РДН имеет патогенетическую обоснованность в лечении резистентной артериальной гипертензии, результаты крупных многоцентровых рандомизированных клинических исследований продемонстрировали ее эффективность и безопасность. Однако другие эффекты РДН остаются не до конца изученными.
- Гиперактивация симпатической нервной системы — один из универсальных патогенетических механизмов, который имеет свое значение в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии и нарушений обмена веществ.

Что добавляют результаты исследования?

- Систематизированы и представлены данные о различных плеiotропных эффектах РДН на состояния, обусловленные гиперактивацией симпатической нервной системы.
- Систематизированы и проанализированы различные наблюдательные и рандомизированные контролируемые исследования о потенциальном влиянии РДН на углеводный обмен и результатах применения метода у пациентов с сахарным диабетом.

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из ведущих медицинских и социальных проблем ввиду высокой заболеваемости и повышенного риска развития инвалидизирующих осложнений [1]. Звеном порочного круга прогрессирования АГ является гиперактивация симпатической нервной системы (СНС), которая возникает уже на самых ранних стадиях гипертонической болезни. Степень гиперактивации СНС напрямую коррелирует с уровнем артериального давления (АД) и усугубляет поражение органов-мишеней, что способствует росту сердечно-сосудистой смертности [2]. Одним из методов воздействия на порочный круг прогрессирования АГ является ренальная денервация (РДН), эффективность и безопасность которой была доказана во множестве исследований. Кроме того, РДН оказывает положительный эффект на ряд других состояний, обусловленных гиперактивацией СНС.

Key messages

What is already known about the subject?

- Renal denervation (RDN) is an interventional procedure that involves sympathetic nerve ablation near renal artery walls.
- RDN are pathogenetically substantiated in the treatment of resistant hypertension; the results of large multicenter randomized clinical trials have demonstrated its effectiveness and safety. However, other effects of RDN remain incompletely studied.
- Sympathetic hyperactivation is one of the universal pathogenetic mechanisms, which is significant in the development and progression of cardiovascular pathology and metabolic disorders.

What might this study add?

- Data on various pleiotropic effects of RDN on conditions caused by sympathetic hyperactivation are systematized and presented.
- Various observational and randomized controlled studies on the potential effect of RDN on carbohydrate metabolism and the results of the method use in patients with diabetes have been systematized and analyzed.

Материал и методы

В статье представлен обзор современных исследований, посвященных применению РДН в клинической практике. Проведен поиск литературных источников и анализ публикаций в базах данных PubMed, Medline, Scopus, Web of Science и e-Library с использованием следующих ключевых слов и их комбинаций: renal denervation, catheter-based renal denervation, radiofrequency ablation, hypertension, sympathetic hyperactivity, ренальная денервация, абляция почечных артерий, резистентная гипертензия, сахарный диабет (СД). Критериями отбора исследований стали: соответствие теме обзора, научная новизна исследования, достоверность результатов представленного исследования, высокий методический уровень исследования. Учитывая специфику метода и длительный период использования РДН только в научных целях без широкого внедрения в клиническую практику, глубина поиска составила 15 лет, начиная с 2009г. Дополнительно в обзор включены отдельные архивные публикации (ранее 2009г), имеющие принципиальную научную значимость.

РДН в лечении АГ

История немедикаментозных методов лечения АГ началась в 1953г. Grimson KS, et al. предложили хирургическую симпатэктомию торакальных и паралюмбальных ганглиев при резистентной АГ [3]. По ре-

зультатам процедуры целевые показатели АД были достигнуты у 140 из 172 пациентов, однако ввиду не-селективности воздействия на вегетативную нервную систему и высокую частоту нежелательных эффектов (дисфункцию желудочно-кишечного тракта) от данной методики в последующем отказались.

Гистологической предпосылкой селективного воздействия на АГ стали результаты исследования Müller J, et al., показавшие высокую концентрацию симпатических ганглиев с афферентными и эфферентными нервными окончаниями в паравазальной структуре почечных сосудов обезьян [4]. Активация симпатических нервных окончаний и локальное высвобождение норадреналина в данной локализации активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) и приводит к задержке жидкости, что поддерживает высокую активность СНС и РААС [5]. В этой связи дальнейшие исследования были направлены на проведение селективной РДН.

Путь к селективной РДН открыло появление однопольного радиочастотного электрода — Symplicity™ (Medtronic, США). Первые исследования по применению РДН с помощью данного аблационного катетера у пациентов с резистентной АГ показали достоверно значимое снижение как систолического (САД), так и диастолического АД (ДАД) при отсутствии значимых осложнений [6, 7]. Однако результаты первого рандомизированного ослепленного исследования не показали значимой разницы в снижении АД между группой РДН и группой с "фиктивным" вмешательством (брюшная аортография) [8]. Учитывая расхождение результатов, был проведен подгрупповой анализ клинических и демографических характеристик пациентов, включенных в исследование. Предикторами эффективности РДН явились возраст моложе 60 лет и белая раса. Данные результаты могут быть объяснены более высокой активностью СНС у молодых пациентов и формированием кальциноза магистральных артериальных сосудов со снижением их эластичности у лиц старшей возрастной группы. В качестве одного из объяснений низкого эффекта РДН у афроамериканцев исследователи считали низкую приверженность к гипотензивной терапии. Также авторы не исключали эффект плацебо от аортографии и признавали недостатки в методологии исследования: включение участников с недоказанной приверженностью к медикаментозной терапии и смену принимаемых антигипертензивных препаратов в течение исследования.

Несмотря на противоречивость, вышеописанные результаты дали мощный толчок к детальному изучению патофизиологии состояний, обусловленных гиперактивацией СНС, и к совершенствованию технологии РДН.

Появление спиралевидного гибкого аблационного электрода следующего поколения — Spyral™ (Med-

tronic, США) изменило сложившуюся неоднозначную ситуацию. Уже первые исследования, проведенные с катетером нового поколения, показали достоверное снижение суточного и офисного САД и ДАД при отсутствии значимых осложнений [9, 10]. В течение последующих лет множество исследований как с радиочастотной, так и с ультразвуковой РДН подтвердили эффективность процедуры в снижении АД у лиц с резистентной АГ и ее безопасность [11–13], что в конечном итоге привело в 2023г к появлению консенсуса экспертов ESC и ESH по РДН, в котором данная процедура вновь рассматривалась в качестве возможного дополнительного к оптимальной медикаментозной терапии метода лечения резистентной АГ [14]. Следом за этим документом, давшим начало реабилитации РДН, в том же 2023г вышли рекомендации ESH, где данная процедура имела уровень рекомендации и доказательной базы IIb для пациентов с резистентной АГ и сохранной почечной функцией¹.

В отечественной практике эффективность и безопасность применения РДН параллельно изучало несколько команд исследователей из различных ведущих кардиологических учреждений страны. В 2013г первые результаты проведения РДН у пациентов с резистентной АГ с периодом наблюдения 6 мес. были представлены в исследовании Зверева Д. А. и др. [15]. Также одними из первых, кто применял РДН в клинической практике, стала команда Матчина Ю. Г. и др., которые в наблюдательном исследовании с периодом наблюдения уже в 12 мес. показали значимое снижение как ДАД, так и САД у 14 пациентов, которым была проведена РДН [16]. При этом непосредственное влияние использования различных методик проведения РДН на эффективность процедуры подробно изучили Чепурной А. Г., Шугушев З. Х. и др. [17]. Наилучшие результаты были получены при выполнении аблаций на обеих почечных артериях, как в основном стволе, включая артерии второго и третьего порядка, так и в добавочных почечных артериях диаметром ≥ 3 мм. Эффективность и безопасность РДН уже в долгосрочной перспективе была показана в отечественном исследовании под руководством Глыбочко П. В., Светанковой А. А. и др. [18] — за 5 лет наблюдения за участниками исследования было показано достоверно значимое снижение САД, ДАД и индекса массы тела при сохранении показателей креатинина плазмы крови в пределах референсных значений. В вышеописанном исследовании также был показан положительный эффект РДН на самооценку качества жизни у участников, кому была выполнена процедура.

¹ 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens. 2023;41(12):1874-2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480.

Таким образом, будучи применима в руках специалистов экспертных центров лечения АГ, в настоящее время РДН вновь вернулась в арсенал методов лечения резистентной АГ или при невозможности проведения оптимальной медикаментозной терапии ввиду непереносимости или выраженного снижения качества жизни за счет приема различных схем препаратов¹.

Влияние РДН на почечную функцию и течение хронической болезни почек

Вопрос влияния РДН на почечную функцию возник одновременно с появлением методики. Пионеры метода РДН под руководством Mahfoud F, et al. [19] в 2012г показали данные о безопасности РДН — за 6 мес. наблюдения не было выявлено случаев стенозирования, диссекции или развития аневризм после РДН; также впервые были представлены данные о снижении почечного сосудистого сопротивления после РДН ($0,691 \pm 0,01$ vs $0,674 \pm 0,01$ через 3 мес. после РДН vs $0,670 \pm 0,01$ через 6 мес. после РДН ($p=0,037$ и $0,017$, соответственно)). Полученные результаты были подтверждены в исследовании Ott C, et al.: после РДН не отмечалось значимого снижения показателей почечной перфузии (по данным магнитно-резонансной томографии) и почечной функции (по данным скорости клубочковой фильтрации (СКФ)) ни на следующие сутки, ни через 3 мес. после РДН; также было выявлено достоверно значимое снижение почечного сосудистого сопротивления [20]. В России значительный опыт в изучении эффектов РДН и, в частности, ее нефропротективного эффекта, принадлежит исследователям из Томского НИМЦ. Было показано, что РДН значимо снижает почечное сосудистое сопротивление у пациентов с исходно высоким значением данного показателя ($>0,7$). При этом в течение 12 мес. уровень СКФ оставался стабильным, что отражает важное значение РДН в замедлении прогрессирования нефропатии и безопасности данной процедуры [21]. По результатам метаанализа, включавшего 238 пациентов после РДН, СКФ значимо не снижалась за период наблюдения вплоть до 2 лет после процедуры [22]. В 2022г вышли результаты трехлетнего наблюдения за пациентами регистра Symplicity, включавшего 1980 участников, из которых 475 имели СКФ <60 мл/мин/ $1,73$ м². Частота возникновения комбинированной конечной точки безопасности, в т.ч. прогрессирования хронической болезни почек (ХБП), в группах вмешательства и контроля не различалась [23]. Результаты вышеописанных исследований доказывают безопасность РДН, что было учтено при составлении рекомендаций ESH от 2023г: проведение РДН рекомендуется при СКФ >40 мл/мин/ $1,73$ м².

Возможность проведения РДН у лиц со сниженной функцией почек активно изучается. Так, при исследовании функции почек после РДН у 27 пациентов с ХБП 3 и 4 стадий и резистентной АГ команда

Ott C, et al. [24] представила весьма позитивные результаты в виде повышения СКФ через 12 мес. после процедуры ($+1,5 \pm 10$ мл/мин/ $1,73$ м² ($p=0,009$)). Схожие результаты были представлены в исследовании Hering D, et al. у 46 пациентов с ХБП С3 с периодом наблюдения 24 мес. [25]. В контексте возможности использования РДН у пациентов с СКФ <30 мл/мин/ $1,73$ м² интересными будут результаты исследования SPYRAL AFFIRM (NTC05198674), проводимого в настоящее время с участием пациентов со значительно сниженной почечной функцией.

Влияние РДН на патологии, ассоциированные с гиперактивацией СНС

С формированием хронической повышенной симпатикотонии ассоциировано развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН). При снижении фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) уменьшается почечная перфузия, в связи с чем активируются симпатикоадреналовый компонент и РААС. Одним из первых исследований, прицельно изучавших влияние РДН на течение сердечной недостаточности со сниженной ФВ ЛЖ, стало исследование Gao JQ, et al. [26]. После проведения РДН через 6 мес. наблюдения в группе вмешательства была отмечена достоверная положительная динамика в виде прироста ФВ ЛЖ ($39,1 \pm 7,3\%$ vs $35,6 \pm 3,3\%$, $p=0,017$) и снижения уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) ($440,1 \pm 226,5$ пг/мл vs $790,8 \pm 287,0$ пг/мл, $p<0,001$) при отсутствии значимой динамики в контрольной группе. В метаанализе, опубликованном в 2022г Fukuta H, et al. [27], была проведена оценка 5 РКИ, по результатам которых у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ после проведения РДН отмечались: достоверно значимый прирост ФВ ЛЖ и увеличение дистанции ходьбы по данным теста шестиминутной ходьбы при одновременном снижении уровня NT-proBNP. Влияние РДН на течение ХСН с сохранной ФВ ЛЖ было показано в исследовании Kresoja KP, et al. [28]. После РДН отмечалось достоверно значимое снижение диастолической жесткости ЛЖ, давления наполнения ЛЖ и уровня NT-proBNP. Учитывая высокую распространенность ХСН у пациентов с АГ, представленные данные могут стать основой для планирования более подробных многоцентровых исследований с применением РДН для улучшения симптоматики и прогноза у пациентов с сочетанием АГ и ХСН.

Накопленные к настоящему моменту данные свидетельствуют о том, что усиление симпатикоадреналового воздействия на миокард — одна из причин развития нарушений ритма сердца. В 2012г в отчетном рандомизированном исследовании впервые было выявлено достоверное снижение частоты пароксизмов фибрилляции предсердий (ФП) после проведения катетерной изоляции устьев легочных вен в сочетании с проведением РДН [29]. На протя-

жении года наблюдения рецидивы ФП отсутствовали у 29% больных в группе изолированного лечения ФП и у 69% больных в группе комбинированного лечения. В 2017г у вышеописанной отечественной команды специалистов вышло следующее рандомизированное исследование влияния РДН на снижение уровня АД у пациентов с резистентной АГ и определения зависимости снижения частоты рецидивов ФП после катетерной изоляции легочных вен с лучшим контролем АГ. Ключевым отличием данного исследования являлась более точная оценка наличия/отсутствия рецидива аритмии за счет анализа данных имплантированного кардиорегилятора. Через 12 мес. наблюдения сочетание РДН и катетерной изоляции легочных вен привело к достоверному снижению уровня АД, что значимо коррелировало со снижением частоты рецидивов ФП — снижение на 5-10 мм рт.ст. снижало риск рецидива ФП на 7,0%, а снижение АД на 20 мм рт.ст. снижало риск уже в среднем на 17,7% [30]. В метаанализе Pranata R, et al. в 2020г [31] были обобщены накопленные данные об эффективности и безопасности применения РДН в качестве дополнительной к катетерной изоляции легочных вен процедуры для снижения риска рецидива аритмии, что может открыть путь к более широкому применению РДН у пациентов с ФП, получающих катетерное лечение.

Одним из самых распространенных негативных последствий структурной перестройки сердца на фоне АГ является гипертрофия ЛЖ. Гипертрофия ЛЖ с нарушением микроциркуляции на дистальном уровне может приводить к возникновению интрамуральных очагов фиброза, являющихся аритмогенным субстратом для возникновения жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма сердца. В 2014г Remo BF, et al. [32] впервые продемонстрировали положительный эффект РДН, проводимой совместно с катетерной аблацией аритмогенного субстрата желудочковой тахикардии (ЖТ), на снижение числа эпизодов ЖТ. Механизм антиаритмического эффекта РДН в контексте желудочковых аритмий был впервые рассмотрен Bradfield JS, et al. [33]. Исследователи не только выявили, но и обосновали положительное влияние РДН на снижение числа эпизодов ЖТ через 3 мес. после проведения процедуры у 13 пациентов с рефрактерными желудочковыми нарушениями ритма сердца [34]. В 2020г вышло ретроспективное исследование оценки влияния РДН как дополнительного вмешательства, проводимого совместно с симпатической денервацией сердца в контексте снижения частоты ЖТ [35]. При проведении РДН в дополнение к симпатической денервации сердца снижалась частота срабатывания имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (шок + сверхчастая стимуляция). Ограничениями выше представленных исследований являются весьма скромные объемы выборок и наблюдательный

характер. Поэтому в настоящее время, учитывая возвращение метода РДН в арсенал интервенционных специалистов, активно ведутся более подробные исследования с включением большего числа участников для оценки выраженности и значимости РДН в снижении частоты возникновения желудочковых нарушений ритма сердца.

Распространенность синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) при АГ по различным данным колеблется в пределах 5-10%, однако у лиц с резистентной АГ диагноз коморбидного СОАС может встречаться с частотой до 70% [36]. Уже в 2011г при наблюдательном исследовании 10 пациентов с резистентной АГ, которым была проведена РДН, по результатам полисомнографии отмечалась положительная динамика в виде снижения индекса апноэ-гипопноэ [37]. В рандомизированном исследовании, включавшем пациентов с истинно резистентной АГ и СОАС, выполненном командой Warchol-Celinska E, et al. [38], РДН достоверно снижала частоту эпизодов апноэ-гипопноэ уже через 3 мес. наблюдения. Таким образом, комбинация изменения образа жизни, оптимальной медикаментозной терапии, СРАР-терапии и, возможно, РДН могут снизить риск жизнеугрожающих состояний у пациентов с АГ и СОАС.

Влияние РДН на состояние инсулинорезистентности и течение СД

Вопрос потенциального влияния РДН на метаболизм глюкозы и инсулинорезистентность изучался в ряде исследований, но однозначного ответа до настоящего момента нет. В ряде доклинических исследований на животных было показано достоверно значимое положительное влияние РДН на показатели углеводного обмена в виде снижения уровня гликемии натощак, уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и индекса инсулинорезистентности (по индексу HOMA-IR — Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance). Однако при проведении клинических исследований данные из различных источников разнятся: в то время как наблюдательные исследования с малым объемом выборок показывают обнадеживающие результаты, результаты крупных рандомизированных контролируемых исследований ставят под сомнение ранее полученные положительные эффекты РДН на углеводный обмен и отрицают ее потенциальное влияние.

Так, впервые в наблюдательном исследовании Witkowski A, et al., в которое были включены 10 пациентов с резистентной АГ и СОАС, было показано снижение гликемии венозной крови спустя 2 ч после нагрузочной пробы (медиана: 7,0 vs 6,4 ммоль/л; $p=0,05$) и уровня HbA_{1c} (6,1% vs 5,6%; $p<0,05$) через 6 мес. после РДН [37]. Аналогично, пионеры использования РДН под руководством Mahfoud F, et al. выявили также влияние РДН на метаболизм глюкозы и инсулинорезистентность у пациентов с резистентной АГ [19].

Таблица 1

Клинические исследования по изучению влияния РДН на углеводный обмен

Исследование	Год	Тип исследования	Число участников	Период наблюдения	Результаты	Ограничения
Witkowski A, et al. [37]	2011	наблюдательное	10	6 мес.	снижение венозной гликемии через 2 ч после нагрузки (Me: 7,0 vs 6,4 ммоль/л)* снижение уровня HbA _{1c} (Me: 6,1% vs 5,6%)*	объем выборки отсутствие группы контроля
Mahfoud F, et al. [19]	2012	контролируемое	50 (37 — РДН; 13 — контроль)	3 мес.	снижение венозной гликемии натощак (Me: 6,6 vs 6,0 ммоль/л)* снижение HOMA-IR (Me: 6,0 vs 2,4)*	короткий период наблюдения отсутствие рандомизации
Bhatt DL, et al. [8]	2014	РКИ	535 (2:1)	6 мес.	достоверного влияния на параметры углеводного обмена не зарегистрировано	
Rosa J, et al. [39]	2015	РКИ	106 (1:1)	6 мес.	достоверного влияния на параметры углеводного обмена не зарегистрировано	
Verloop WL, et al. [40]	2015	наблюдательное	29	12 мес.	достоверного влияния на параметры углеводного обмена не зарегистрировано	катетер I поколения объем выборки отсутствие группы контроля
Pourmoghaddas M, et al. [41]	2016	наблюдательное	30	12 мес.	снижение венозной гликемии натощак (Me: 6,2 vs 6,0 ммоль/л)*	объем выборки отсутствие группы контроля
Фальковская А. Ю. и др. [42]	2015	наблюдательное	26	6 мес.	снижение уровня HbA _{1c} (Me: 6,9% vs 5,8%)*	объем выборки отсутствие группы контроля
Aripov M, et al. [43]	2017	наблюдательное, ретроспективное	63	12 мес.	снижение HOMA-IR (Me: 3,0 vs 2,5)*	отсутствие группы контроля ретроспективный характер
Manukyan M, et al. [21]	2022	наблюдательное	59	12 мес.	достоверного влияния на параметры углеводного обмена не зарегистрировано	отсутствие группы контроля
Mirowska AK, et al. [44]	2021	наблюдательное	20	24 мес.	достоверного влияния на параметры углеводного обмена не зарегистрировано	объем выборки отсутствие группы контроля

Примечание: * — $p < 0,05$.

Сокращения: РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, РДН — ренальная денервация, Me — медиана, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, HOMA-IR — индекс инсулинорезистентности.

В группе РДН через 3 мес. после проведенной процедуры было отмечено статистически достоверное улучшение показателей углеводного обмена: снижение уровня глюкозы с $118 \pm 3,4$ до $108 \pm 3,8$ мг/дл ($p = 0,039$) и HOMA-IR — с $6,0 \pm 0,9$ до $2,4 \pm 0,8$ ($p = 0,001$) при отсутствии значимых изменений в контрольной группе. Динамика уменьшения в плазме концентрации С-реактивного белка составила с $5,3 \pm 0,6$ до $3,0 \pm 0,9$ нг/мл ($p = 0,002$). К ограничениям данных исследований можно отнести маленький объем выборок и весьма короткий период наблюдения.

Несмотря на вышеуказанные положительные результаты, в рандомизированном контролируемом исследовании Bhatt DL, et al. (SYMPPLICITY HTN-3) [8] не было выявлено значимого влияния РДН на изменение уровня HbA_{1c}. Также в рандомизированном контролируемом исследовании Rosa J, et al., в которое были включены 106 пациентов, в группе РДН по сравнению с группой медикаментозной терапии не было выявлено статистически значимого снижения уровня глюкозы натощак [39]. Исследование DREAMS, про-

веденное Verloop WL, et al., также не показало влияния РДН на изменение параметров углеводного обмена у лиц с метаболическим синдромом [40].

Однако в 2016г исследование под руководством Pourmoghaddas M, et al. [41], в которое были включены 30 пациентов, вновь показало снижение уровня глюкозы натощак на $-4,50 \pm 2,31$ мг/дл через год наблюдения ($p = 0,001$). Кроме этого, авторы сообщили также о значительном снижении уровня триглицеридов в крови ($-19,43 \pm 10,02$ мг/дл; $p = 0,001$), индекса массы тела и окружности талии ($p = 0,008$ и $p = 0,003$, соответственно). Помимо основного антигипертензивного эффекта команда исследователей под руководством Фальковской А. Ю. продемонстрировала гипогликемический эффект РДН: динамика снижения уровня HbA_{1c} через 6 мес. составила $-1,1\%$ ($p = 0,04$), уровня глюкозы натощак $-1,0$ ммоль/л ($p = 0,07$) [42]. Однако данное исследование было проведено с использованием катетера первого поколения и носило характер нерандомизованного наблюдательного исследования. В 2017г Aripov M,

et al. [43] в наблюдательном исследовании по оценке эффекта РДН у 63 пациентов с резистентной гипертензией отметили достоверно значимое снижение индекса НОМА-IR ($3,0 \pm 4,6$ vs $2,5 \pm 3,7$, $p=0,007$).

В противовес вышеописанным исследованиям вновь выступили результаты, полученные Manukyan M, et al. [21]. В исследование были включены 59 пациентов с резистентной АГ и СД 2 типа. Через 12 мес. наблюдения исследователи не сообщили о существенных изменениях уровня глюкозы в плазме натощак и уровня HbA_{1c} . Наконец, наблюдательное исследование Mirowska AK, et al. [44], где в течение 24 мес. оценивались метаболические эффекты РДН у пациентов с резистентной АГ, не выявило существенных изменений в уровне HbA_{1c} , глюкозы натощак, инсулина натощак, С-пептида и НОМА-IR. Аналогично, в метаанализе, опубликованном в 2021г и включавшем 2245 пациентов, не было показано значимого влияния РДН на показатели углеводного обмена [45]. Результаты вышеописанных исследований тезисно приведены в таблице 1.

Командой исследователей ФГБУ НМИЦ ТПМ также было проведено нерандомизированное проспективное наблюдательное исследование по изучению клинических эффектов и результатов РДН у пациентов с резистентной АГ, ишемической болезнью сердца и СД 2 типа. В настоящее время получены результаты 6-ти и 12-ти месячного периода наблюдения за 60 пациентами (30 в группе РДН, 30 в группе контроля) — в группе вмешательства выявлено достоверное снижение уровня базальной гликемии с $9,3$ ($7,67-10,12$) до $6,05$ ($5,2-8,3$) ммоль/л, HbA_{1c} с $7,6\%$ ($6,9-8,4$) до $6,6\%$ ($6,2-7,2$), степени инсулинорезистентности (НОМА-IR) с $6,6$ ($3,73-11,2$) до $4,76$ ($2,73-7,1$) — при отсутствии значимых изменений в контрольной группе [46, 47].

Результаты изучения потенциального влияния РДН на углеводный обмен носят маятниковобразный характер и по траектории схожи с изучением антигипертензивных эффектов в начале внедрения метода в клиническую практику. Вероятно, новые данные

смогут внести ясность в решение продолжающейся дискуссии. Так, в настоящее время в зарубежной практике проводятся исследования Renal Denervation in Diabetes (NCT 02081989), изучающее влияние РДН на течение СД, и исследование Metabolic Syndrome Study (NCT 01911078), в котором изучается эффект РДН на степень инсулинорезистентности у пациентов с метаболическим синдромом.

Заключение

Несмотря на неоднозначные данные, полученные в начале внедрения метода в клиническую практику, в свете результатов проведенных исследований РДН вновь включена в перечень методов аппаратного лечения резистентной АГ у взрослых пациентов, сохраняя свою актуальность и клиническую эффективность.

Результаты изучения системных эффектов РДН в настоящее время носят разрозненный и иногда противоречивый характер. Учитывая длительный период применения методики лишь в научных целях, в настоящее время доступно множество наблюдательных исследований с непродолжительным периодом наблюдения, но данных крупных рандомизированных исследований с длительным периодом наблюдения недостаточно, в связи с чем будущие исследования должны носить рандомизированный характер с продолжительным периодом наблюдения и быть сконцентрированы на изучении прямого влияния РДН на параметры углеводного обмена у пациентов, не страдающих АГ, но имеющих другие патологии, обусловленные гиперсимпатикотонией (ФП, ХСН и др.). Кроме того, немаловажным является вопрос адекватного подбора пациентов для вмешательства с целью получения максимально положительного ответа на процедуру и сохранения ее эффективности в течение длительного времени.

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

Литература/References

- Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. by the data from ECCD. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(4):4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль по материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4-14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
- Santi M, Simonetti BG, Leoni-Foglia CF, et al. Arterial hypertension in children. Curr Opin Cardiol. 2015;30(4):403-10. doi:10.1097/HCO.0000000000000191.
- Grimson KS, Orgain ES, Anderson B, et al. Total thoracic and partial to total lumbar sympathectomy, splanchnicectomy and celiac ganglionectomy for hypertension. Ann Surg. 1953;138(4):532-47. doi:10.1097/00000658-195310000-00006.
- Müller J, Barajas L. Electron microscopic and histochemical evidence for a tubular innervation in the renal cortex of the monkey. J Ultrastruct Res. 1972;41(5):533-49. doi:10.1016/s0022-5320(72)90054-8.
- Zanchetti AS. Neural regulation of renin release: experimental evidence and clinical implications in arterial hypertension. Circulation. 1977;56:691-8.
- Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study [published correction appears in Lancet. 2014;383(9917):602. Sobotka, Paul A [added]]. Lancet. 2014;383(9917):622-9. doi:10.1016/S0140-6736(13)62192-3.
- Esler MD, Krum H, Schlaich M, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. Circulation. 2012;126(25):2976-82. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.130880.
- Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. N Engl J Med. 2014;370(15):1393-401. doi:10.1056/NEJMoa1402670.
- Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. Lancet. 2017;390(10108):2160-70. doi:10.1016/S0140-6736(17)32281-X.
- Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. Lancet. 2018;391(10137):2346-55. doi:10.1016/S0140-6736(18)30951-6.
- Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, et al.; RADIANCE-HTN Investigators. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. Lancet. 2018;391(10137):2335-45. doi:10.1016/S0140-6736(18)31082-1. Erratum in: Lancet. 2018;392(10150):820.

12. Kario K, Yokoi Y, Okamura K, et al. Catheter-based ultrasound renal denervation in patients with resistant hypertension: the randomized, controlled REQUIRE trial. *Hypertens Res.* 2022;45(2):221-31. doi:10.1038/s41440-021-00754-7.
13. Fengler K, Rommel KP, Kriese W, et al. 6- and 12-Month Follow-Up From a Randomized Clinical Trial of Ultrasound vs Radiofrequency Renal Denervation (RADIOSOUND-HTN). *JACC Cardiovasc Interv.* 2023;16(3):367-9. doi:10.1016/j.jcin.2022.10.058.
14. Barbato E, Azizi M, Schmieder RE, et al. Renal denervation in the management of hypertension in adults. A clinical consensus statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2023;44(15):1313-30. doi:10.1093/eurheartj/ehad054. Erratum in: *Eur Heart J.* 2023;44(27):2439.
15. Zverev DA, Zvartau NE, Yemelyanov IV, et al. The first results of the renal denervation procedure at the Federal State Budgetary Institution "Federal Medical Research Center named after V.A. Almazov": antihypertensive efficacy and safety during 6 months of follow-up. *International Journal of Interventional Cardioangiography.* 2013;(35):45a. (In Russ.) Зверев Д.А., Звартан Н.Э., Емельянов И.В. и др. Первые результаты проведения процедуры ренальной денервации в ФГБУ "Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова": антигипертензивная эффективность и безопасность в течение 6 мес наблюдения. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии.* 2013;(35):45a.
16. Matchin YuG, Grishin VA, Danilov NM, et al. Radiofrequency denervation of the renal arteries in the treatment of refractory arterial hypertension — the results of a one-year follow-up. *Atmosphere. Cardiology news.* 2013;(3):12-8. (In Russ.) Матчин Ю.Г., Григин В.А., Данилов Н.М. и др. Радиочастотная денервация почечных артерий в лечении рефрактерной артериальной гипертензии — результаты годовичного наблюдения. *Атмосфера. Новости кардиологии.* 2013;(3):12-8.
17. Shepurnoy AG, Shugushev ZH, Maksimkin DA, Korsunsky DV. The influence of various methods of radiofrequency sympathetic denervation of renal arteries on the effectiveness of the procedure. *Cardiology and cardiovascular surgery.* 2021;14(5):428-33. (In Russ.) Чепурной А.Г., Шугушев З.Х., Максимкин Д.А., Корсунский Д.В. Влияние различных методов радиочастотной симпатической денервации почечных артерий на эффективность процедуры. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2021;14(5):428-33. doi:10.17116/kardio202114051428.
18. Glybochko PV, Svetankova AA, Rodionov AV, et al. Renal denervation in resistant hypertension: results of a 5-year follow-up. *Therapeutic Archive.* 2018;(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;(9):88-91. doi:10.26442/terarkh20189088-91.
19. Mahfoud F, Cremers B, Janker J, et al. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension.* 2012;60(2):419-24. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.193870.
20. Ott C, Janka R, Schmid A, et al. Vascular and renal hemodynamic changes after renal denervation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(7):1195-201. doi:10.2215/CJN.08500812.
21. Manukyan M, Falkovskaya A, Mordovin V, et al. Favorable effect of renal denervation on elevated renal vascular resistance in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:1010546. doi:10.3389/fcvm.2022.1010546.
22. Xia M, Liu T, Chen D, Huang Y. Efficacy and safety of renal denervation for hypertension in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Int J Hyperthermia.* 2021;38(1):732-42. doi:10.1080/02656736.2021.1916100.
23. Mahfoud F, Böhm M, Schmieder R, et al. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPPLICITY Registry. *Eur Heart J.* 2019;40(42):3474-82. doi:10.1093/eurheartj/ehz118.
24. Ott C, Mahfoud F, Schmid A, et al. Renal denervation preserves renal function in patients with chronic kidney disease and resistant hypertension. *J Hypertens.* 2015;33(6):1261-6. doi:10.1097/HJH.0000000000000556.
25. Hering D, Marusic P, Duval J, et al. Effect of renal denervation on kidney function in patients with chronic kidney disease. *Int J Cardiol.* 2017;232:93-7. doi:10.1016/j.ijcard.2017.01.047.
26. Gao JQ, Yang W, Liu ZJ. Percutaneous renal artery denervation in patients with chronic systolic heart failure: A randomized controlled trial. *Cardiol J.* 2019;26(5):503-10. doi:10.5603/CJ.a2018.0028.
27. Fukuta H, Goto T, Wakami K, et al. Effects of catheter-based renal denervation on heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev.* 2022;27(1):29-36. doi:10.1007/s10741-020-09974-4.
28. Kresoja KP, Rommel KP, Fengler K, et al. Renal Sympathetic Denervation in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail.* 2021;14(3):e007421. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007421.
29. Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, et al. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(13):1163-70. doi:10.1016/j.jacc.2012.05.036.
30. Romanov A, Pokushalov E, Ponomarev D, et al. Pulmonary vein isolation with concomitant renal artery denervation is associated with reduction in both arterial blood pressure and atrial fibrillation burden: Data from implantable cardiac monitor. *Cardiovasc Ther.* 2017;35(4). doi:10.1111/1755-5922.12264.
31. Pranata R, Vania R, Raharjo SB. Efficacy and safety of renal denervation in addition to pulmonary vein isolation for atrial fibrillation and hypertension-Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Arrhythm.* 2020;36(3):386-94. doi:10.1002/joa3.12353.
32. Remo BF, Preminger M, Bradfield J, et al. Safety and efficacy of renal denervation as a novel treatment of ventricular tachycardia storm in patients with cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2014;11(4):541-6. doi:10.1016/j.hrthm.2013.12.038.
33. Bradfield JS, Vaseghi M, Shivkumar K. Renal denervation for refractory ventricular arrhythmias. *Trends Cardiovasc Med.* 2014;24(5):206-13. doi:10.1016/j.tcm.2014.05.006.
34. Ukena C, Mahfoud F, Ewen S, et al. Renal denervation for treatment of ventricular arrhythmias: data from an International Multicenter Registry. *Clin Res Cardiol.* 2016;105(10):873-9. doi:10.1007/s00392-016-1012-y.
35. Bradfield JS, Hayase J, Liu K, et al. Renal denervation as adjunctive therapy to cardiac sympathetic denervation for ablation refractory ventricular tachycardia. *Heart Rhythm.* 2020;17(2):220-7. doi:10.1016/j.hrthm.2019.09.016.
36. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al.; 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(10):1953-2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940. Erratum in: *J Hypertens.* 2019;37(1):226.
37. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension.* 2011;58(4):559-65. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.173799.
38. Warchol-Celinska E, Prejbisz A, Kadziela J, et al. Renal Denervation in Resistant Hypertension and Obstructive Sleep Apnea: Randomized Proof-of-Concept Phase II Trial. *Hypertension.* 2018;72(2):381-90. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11180.
39. Rosa J, Widimský P, Toušek P, et al. Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the Prague-15 study. *Hypertension.* 2015;65(2):407-13. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04019.
40. Verloop WL, Spiering W, Vink EE, et al. Denervation of the renal arteries in metabolic syndrome: the DREAMS-study. *Hypertension.* 2015;65(4):751-7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04798.
41. Pourmoghaddas M, Khosravi A, Akhbari M, et al. One year follow-up effect of renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *ARYA Atheroscler.* 2016;12(2):109-13.
42. Falkovskaya AY, Mordovin VF, Pekarsky SY, et al. Dynamics of glycemic control after renal denervation in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2015;14(5):82-90. (In Russ.) Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е. и др. Динамика состояния углеводного обмена после ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Бюллетень сибирской медицины.* 2015;14(5):82-90. doi:10.20538/1682-0363-2015-5-82-90.
43. Aripov M, Mussayev A, Alimbayev S, et al. Individualised renal artery denervation improves blood pressure control in Kazakhstan patients with resistant hypertension. *Kardiol Pol.* 2017;75(2):101-7. doi:10.5603/KP.a2016.0096.
44. Mirowska AK, Gjessing PF, Solbu MD, et al. Metabolic effects two years after renal denervation in insulin resistant hypertensive patients. The Re-Shape CV-risk study. *Clin Nutr.* 2021;40(4):1503-9. doi:10.1016/j.clnu.2021.02.027.
45. Zhang Z, Liu K, Xiao S, et al. Effects of catheter based renal denervation on glycemic control and lipid levels: a systematic review and meta analysis. *Acta Diabetol.* 2021;58:603-14. doi:10.1007/s00592-020-01659-6.
46. Feshchenko DA, Rudenko BA, Shukurov FB, et al. Influence of catheter-based renal denervation on carbohydrate metabolism in patients with diabetes and hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022;21(12):3459. (In Russ.) Фещенко Д.А., Руденко Б.А., Шукуров Ф.Б. и др. Влияние катетерной ренальной денервации на динамику состояния углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(12):3459. doi:10.15829/1728-8800-2022-3459.
47. Arablinsky NA, Feshchenko DA, Rudenko BA, et al. Long-term outcomes of renal denervation in the treatment of comorbid patients with hypertension, diabetes and coronary atherosclerosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(9):3706. (In Russ.) Араблинский Н.А., Фещенко Д.А., Руденко Б.А. и др. Отдаленные результаты применения ренальной денервации в лечении коморбидных пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом и атеросклерозом коронарных артерий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023;22(9):3706. doi:10.15829/1728-8800-2023-3706. EDN: TWOHNC.



Роль внутрисосудистой физиологической оценки значимости поражения коронарного русла у пациентов с тяжелым стенозом аортального клапана

Петросян К. В., Абросимов А. В., Гончарова Е. С., Чобанян М. А.

По мере совершенствования технологий количество выполняемых транскатетерных имплантаций аортального клапана (ТИАК) неуклонно растет. Ввиду сопоставимости результатов с хирургической коррекцией стеноза аортального клапана, ТИАК все чаще выполняется в группе пациентов более молодого возраста. В связи с чем возрастает потребность в обоснованном подходе к оценке выраженности сопутствующего поражения коронарного русла. Неинвазивные исследования в данной группе больных имеют низкую чувствительность и специфичность в выявлении функционально значимых сужений коронарных артерий. Кроме того, использование нагрузочных тестов ограничено рисками потенциальных осложнений из-за тяжести состояния пациентов с критическим стенозом аортального клапана. Оценка фракционного (ФПК) и моментального резерва кровотока (МРК), получившая обоснованно широкое распространение при изолированной ишемической болезни сердца (ИБС), в случае сочетания ИБС с аортальным стенозом требует тщательного изучения и анализа. В литературном обзоре показано, что на сегодняшний день имеются первые результаты применения оценки коронарной физиологии для определения показаний к реваскуляризации миокарда у пациентов с аортальным стенозом, рассматриваются новые пороговые значения ФПК и МРК, применимые для пациентов данной группы. Результаты анализа литературных данных свидетельствуют о необходимости проведения крупных рандомизированных исследований для более глубокого понимания возможностей метода и выработки наиболее оптимального подхода к лечению пациентов, являющихся кандидатами для выполнения ТИАК и имеющих сочетанное поражение коронарного русла.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стеноз аортального клапана, транскатетерная имплантация аортального клапана, мгновенный резерв кровотока, фракционный резерв кровотока, чрескожное коронарное вмешательство.

Отношения и деятельность: нет.

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

Петросян К. В. — д.м.н., зав. отделением, ORCID: 0000-0002-3370-0295, Абросимов А. В. — к.м.н., н.с., ORCID: 0000-0001-5907-9508, Гончарова Е. С.* — м.н.с., ORCID: 0000-0003-0038-5193, Чобанян М. А. — аспирант, ORCID: 0009-0007-5890-3092.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

katrin15687@gmail.com

АС — аортальный стеноз, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, МРК — мгновенный резерв кровотока, ОП — отношение рисков, ТИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана, ФПК — фракционный резерв кровотока, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 18.01.2024

Рецензия получена 02.02.2024

Принята к публикации 28.02.2024



Для цитирования: Петросян К. В., Абросимов А. В., Гончарова Е. С., Чобанян М. А. Роль внутрисосудистой физиологической оценки значимости поражения коронарного русла у пациентов с тяжелым стенозом аортального клапана. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(2S):5765. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5765. EDN BBRYNF

The role of intravascular physiological assessment of the significance of coronary involvement in patients with severe aortic stenosis

Petrosyan K. V., Abrosimov A. V., Goncharova E. S., Chobanyan M. A.

As technology improves, the number of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) procedures performed is steadily increasing. Due to the comparable outcomes with surgical treatment of aortic stenosis, TAVI is increasingly being performed in a group of younger patients. In this connection, there is an increasing need for a reasonable approach to assessing the severity of concomitant coronary lesions. Non-invasive studies in this group of patients have low sensitivity and specificity in identifying significant coronary narrowing. In addition, the use of stress testing is limited by the risks of potential complications due to the severity of patients with critical aortic stenosis. The assessment of fractional flow reserve (FFR) and instantaneous wave-free ratio (iFR), which has become widespread in isolated coronary heart disease (CAD), in the case of a combination of CAD with aortic stenosis, requires careful study and analysis. The literature review shows that today there are the first results of using the assessment of coronary physiology to determine indications for myocardial revascularization in patients with aortic stenosis. New threshold values of FFR and iFR applicable for patients in this group are considered. The results of literature data indicate the need for large randomized studies to better understand the method capabilities and develop the most optimal approach to the treatment of TAVI candidates with concomitant CAD.

Keywords: coronary artery disease, aortic stenosis, transcatheter aortic valve implantation, instantaneous wave-free ratio, fractional flow reserve, percutaneous coronary intervention.

Relationships and Activities: none.

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

Petrosyan K. V. ORCID: 0000-0002-3370-0295, Abrosimov A. V. ORCID: 0000-0001-5907-9508, Goncharova E. S.* ORCID: 0000-0003-0038-5193, Chobanyan M. A. ORCID: 0009-0007-5890-3092.

*Corresponding author:

katrin15687@gmail.com

Received: 18.01.2024 **Revision Received:** 02.02.2024 **Accepted:** 28.02.2024

For citation: Petrosyan K. V., Abrosimov A. V., Goncharova E. S., Chobanyan M. A. The role of intravascular physiological assessment of the significance of coronary involvement in patients with severe aortic stenosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(2S):5765. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5765. EDN BBRYNF

Ключевые моменты

- Частота встречаемости поражений коронарных артерий у пациентов, являющихся кандидатами для выполнения процедуры транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК), составляет 45-70%.
- Оценка состояния коронарного русла у кандидатов для выполнения ТИАК является одним из центральных вопросов при подготовке к вмешательству.
- Безопасность и эффективность применения коронарной физиологии для выявления гемодинамически значимого поражения коронарного русла у пациентов с аортальным склерозом оценена только в мультицентровых нерандомизированных исследованиях с небольшим количеством пациентов.
- На сегодняшнем этапе необходимо опираться на комплексный подход, принимая во внимание клиническую картину, локализацию сужений коронарных артерий, объем жизнеспособного миокарда, наличие рисков дезагрегантной терапии, технические сложности катетеризации коронарных артерий после процедуры ТИАК.

Key messages

- The incidence of coronary artery disease (CAD) in candidates for transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is 45-70%.
- Assessment of the coronary system in candidates for TAVI is one of the central issues in preparing for the intervention.
- The safety and effectiveness of using coronary physiology to identify hemodynamically significant coronary involvement in patients with aortic sclerosis has only been assessed in multicenter, non-randomized studies with a small number of patients.
- At the current stage, an integrated approach, taking into account the clinical performance, the coronary stenosis location, the volume of viable myocardium, the risks of antiplatelet therapy, and the technical difficulties of coronary artery catheterization after the TAVI procedure

Аортальный стеноз (АС) — самая часто встречающаяся разновидность приобретенной патологии клапанного аппарата сердца. Сочетание АС с поражением коронарных артерий у пациентов, подвергающихся процедуре транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК), достигает 40-75% [1, 2]. Оценка состояния коронарного русла у кандидатов для выполнения ТИАК является одним из центральных вопросов при подготовке к вмешательству. Однако на сегодняшний день нет убедительной доказательной базы для формирования четкой тактики ведения данных пациентов и определения показаний к реваскуляризации миокарда. Сложность в данной ситуации заключается в необходимости дифференцировки ишемии миокарда, спровоцированной обструктивным поражением коронарных артерий, от ишемии, обусловленной критическим АС и сопутствующими патофизиологическими изменениями в миокарде.

Кроме того, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) при АС сопряжено с дополнительными рисками — частым сочетанием с выраженным кальцинозом коронарных артерий, высокой вероятностью гемодинамической нестабильности, декомпенсации сердечной недостаточности на фоне длительно существующей клапанной патологии, техническими слож-

ностями катетеризации устья коронарной артерии у пациентов, которым ранее была выполнена процедура ТИАК. Вышеперечисленные факторы определяют важность обоснованного подхода к отбору пациентов для реваскуляризации миокарда в сочетании с процедурой ТИАК.

В опубликованных в 2021г рекомендациях по лечению пациентов с клапанной патологией сердца для кандидатов на ТИАК рекомендуется рассматривать возможность выполнения ЧКВ при наличии сужений проксимальных отделов коронарных артерий более 70% по диаметру, при этом уровень доказательности данной рекомендации "С", что говорит об отсутствии обширной доказательной базы для подобного подхода [3]. Преимущества использования интракоронарной физиологии перед ангиографией при определении показаний к реваскуляризации миокарда у пациентов с изолированной ишемической болезнью сердца (ИБС) продемонстрированы в большом количестве исследований и имеют высокий класс и уровень доказательности, что отражено в современных рекомендациях [4-8]. Однако, т.к. в проводившихся ранее крупных рандомизированных исследованиях пациенты с поражением клапанного аппарата сердца исключались, корректность использования методов фракционного резерва кровотока (ФРК) и мгновенного резерва кровотока (мРК) в данной группе больных не известна [1].

Целью обзора является комплексное обобщение современных научных данных, касающихся влияния АС на патофизиологию коронарного кровообращения, алгоритма определения показаний к реваскуля-

ризации миокарда у пациентов с АС и пограничными поражениями коронарных артерий, результатов клинических исследований применения оценки ФРК и мРК в данной группе пациентов.

Методология научного поиска сводилась к анализу результатов исследований по тематике обзора, опубликованных за последние 15 лет и доступных на электронном ресурсе поиска научных статей PubMed. Ключевыми словами для поиска были: "ишемическая болезнь сердца", "транскатетерная имплантация аортального клапана", "стеноз аортального клапана", "мгновенный резерв кровотока", "фракционный резерв кровотока".

Патофизиология ишемии миокарда при АС

Стенокардия напряжения — частый симптом, встречающийся у пациентов с АС без обструктивного поражения коронарного русла. Возникновение данного симптома обусловлено цепочкой патофизиологических изменений, призванных компенсировать возрастающую на фоне АС потребность миокарда в кислороде [9]. Наличие АС вызывает повышение постнагрузки левого желудочка (ЛЖ). Развивающаяся в ответ на возрастающую постнагрузку гипертрофия миокарда обеспечивает компенсаторное поддержание систолической функции ЛЖ. По закону Лапласа напряжение стенки ЛЖ прямо пропорционально радиусу и давлению и обратно пропорционально толщине стенки. Таким образом, гипертрофия миокарда является компенсаторным механизмом для снижения напряжения стенки и уменьшения потребности миокарда в кислороде, однако сама по себе гипертрофия имеет негативные стороны — диастолическая дисфункция, снижение плотности капилляров, диффузный фиброз [10].

В результате, на фоне прогрессирования постнагрузки, увеличения напряжения стенки желудочка, его гипертрофии, положительного инотропного эффекта, увеличения продолжительности фазы систолы потребность миокарда в кислороде непрерывно возрастает.

Поддержание коронарного кровотока на должном уровне в покое обеспечивается ауторегуляторными механизмами путем вазодилатации интрамиокардиальных артериол. Однако на фоне тахикардии коронарный кровоток значительно снижается, что подтверждается снижением резерва коронарного кровотока на фоне максимальной гиперемии, спровоцированной введением аденозина.

Механизмы снижения резерва коронарного кровотока при физической нагрузке и/или тахикардии у пациентов с АС:

1. Укорочение диастолы, снижение коронарного перфузионного давления;
2. Повышение давления наполнения ЛЖ, приводящее к компрессии эндокардиального слоя стенки ЛЖ и субэндокардиальной гипоперфузии;

3. Ремоделирование артериол миокарда с развитием периваскулярного фиброза и снижением плотности капилляров [11].

Перечисленные механизмы приводят к снижению поступления кислорода к миокарду ЛЖ, в результате наличие АС создает условия, при которых миокард испытывает повышенную потребность в кислороде на фоне сниженного его поступления, чем и объясняется возникновение клиники ИБС у данных пациентов [12].

Кроме того, по мере прогрессирования ишемии в миокарде появляются участки фиброза, где отмечается дисфункция микроциркуляторного русла, выражающаяся в снижении способности капилляров к вазодилатации.

Таким образом, стенокардия, как и нагрузочные тесты, имеет низкую чувствительность и специфичность в отношении определения поражения коронарного русла у пациентов с АС.

Основной механизм развития стенокардии напряжения у пациентов с АС и интактными коронарными артериями — снижение коронарного резерва кровотока, которое обусловлено повышением коронарного кровотока в покое. В результате дельта гиперемического кровотока и кровотока покоя уменьшается, что приводит к возникновению симптомов при нагрузке и/или тахикардии [13].

Прогностическое значение ИБС у пациентов с АС

По мере роста частоты выполнения процедуры ТИАК стало появляться много работ, посвященных вопросу влияния сопутствующей ИБС на непосредственные и отдаленные результаты эндоваскулярной коррекции АС. В ранних исследованиях поражение коронарных артерий не являлось предиктором нежелательных событий в послеоперационном периоде. Так, в обсервационном исследовании Gautier M, et al. ТИАК была выполнена у 83 пациентов с документированной ИБС (инфаркт миокарда/ЧКВ/коронарное шунтирование в анамнезе, наличие стенозов коронарных артерий >70% по данным ангиографии) и у 62 пациентов с изолированным АС. ЧКВ до процедуры ТИАК выполнено у 11 (7%) пациентов. 30-дневная выживаемость составила соответственно 90% и 85% в группах изолированный АС и АС+ИБС ($p=0,37$), летальность в течение года $76,4\pm 5,4\%$ и $70,6\pm 6,8\%$ ($p=0,28$) [14]. Схожие результаты получены в метаанализе D'Ascenzo F, et al., в который отобраны результаты 7 исследований (2472 пациента). Частота документированной ИБС составила 52%. Средняя продолжительность наблюдения 452 дня (357–585). По итогам многофакторного анализа ИБС не являлась фактором риска летального исхода в средне-отдаленном периоде после ТИАК (отношение шансов 1,0, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,67–1,50, I(2) 0%) [15].

В поздних работах появляются более противоречивые результаты. В обсервационном наблюдении

Witberg G, et al. 1270 пациентов с АС, готовящихся к процедуре ТИАК, были разделены на группы в зависимости от сложности поражения коронарного русла: отсутствие поражений, умеренная тяжесть поражения (Syntax Score <22 баллов), тяжелое поражение (Syntax Score ≥22 балла). В зависимости от предшествующей реваскуляризации миокарда выделялись следующие группы: пациенты без поражений коронарного русла, пациенты с резидуальным Syntax Score <8 баллов, пациенты с резидуальным Syntax Score ≥8 баллов. Средний период наблюдения составил 1,9 лет. По результатам проведенного анализа выявлено, что повышение летальности отмечается в группе тяжелого поражения коронарного русла (отношение рисков (ОР): 2,091; $p=0,017$) и группе с резидуальным Syntax Score более 8 баллов (ОР: 1,720; $p=0,031$) [16].

В метаанализе D'Ascenzo F, et al., включившем 13 исследований и 8334 пациента, показано, что поражение коронарных артерий с показателем Syntax Score >22 баллов является независимым предиктором повышения летальности на протяжении 1 года наблюдения (ОР 1,71 [1,24-2,36]), тогда как само по себе наличие ИБС (показатель Syntax Score <22 баллов, анамнестические данные о перенесенном инфаркте миокарда, выполненной ранее операции аорто-коронарного шунтирования или стентирования коронарных артерий) подобной прогностической силы не имело (для 30-дневной продолжительности наблюдения (ОР 1,57 [0,71-3,46]), для наблюдения в течение 1 года (ОР 1,25 [0,74-2,11])). При анализе влияния предшествующей реваскуляризации показано, что наименьшая летальность отмечается в группе пациентов с резидуальным Syntax Score <8 баллов [17].

Подобные расхождения в полученных результатах в некоторой степени могут объясняться несовершенством дизайна проводимых исследований. В частности, отсутствует единый подход в выборе критериев сопутствующей ИБС — в одних исследованиях данный диагноз ставится на основании перенесенного инфаркта миокарда и/или наличия ЧКВ/коронарного шунтирования в анамнезе без учета состояния коронарного русла на момент включения в исследование [14, 18]. В других работах в качестве критериев ИБС выступали ангиографически верифицированные поражения эпикардиальных коронарных артерий >70% (>50% для ствола левой коронарной артерии) [19] или >50% [20, 21]. Кроме того, какая-либо функциональная оценка значимости поражений коронарного русла в указанных работах не использовалась, а полнота реваскуляризации миокарда определялась решением оперирующего хирурга или сердечной команды каждого центра, что могло внести значительную погрешность в анализ и способствовать неоднородности полученных результатов [22]. Подобные расхождения и недочеты в дизайне исследований не позволяют на

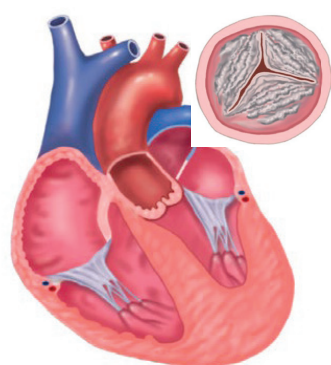
сегодняшний день однозначно судить о прогностической роли ИБС у пациентов, являющихся кандидатами для выполнения транскатетерной коррекции АС [23]. В то же время рост количества ТИАК диктует необходимость более тщательного подхода к определению показаний к реваскуляризации миокарда, поскольку все чаще данная процедура выполняется у пациентов более молодого возраста с низким хирургическим риском.

Оценка значимости поражений коронарных артерий у пациентов с АС

У пациентов с критическим АС и сопутствующей ИБС выявление ишемии миокарда, обусловленной поражением коронарных артерий, может оказаться весьма сложной задачей, поскольку АС сам по себе способен давать положительные результаты неинвазивных стресс-тестов. При этом после коррекции клапанной патологии результаты нагрузочных проб могут оказаться отрицательными. Таким образом, неинвазивные тесты имеют более низкую чувствительность и специфичность в определении значимости поражения коронарного русла у пациентов с АС. Доказательная база для использования стресс-тестов в данной группе пациентов отсутствует. Тем не менее результаты неинвазивной диагностики можно использовать в комплексе с другими клиническими параметрами в случаях, когда зона ишемизированного миокарда совпадает с бассейном кровоснабжения пораженной коронарной артерии [24].

ФРК и мРК — индексы, определяемые соотношением давления в коронарной артерии дистальнее и проксимальнее зоны сужения и отражающие степень ограничения кровотока, обусловленного данным сужением. Их измерение основано на линейной зависимости между давлением и объемным кровотоком при условии стабильного, неизменного и минимального сопротивления микрососудистого русла. ФРК — это отношение среднего давления в участке артерии дистальнее поражения к среднему давлению в аорте, оцениваемое на фоне гиперемии. Данный индекс измеряется на протяжении всего сердечного цикла и, следовательно, зависит от объема систолического кровотока в артерии [25, 26]. Кровоток во время систолы определяется ударным объемом крови, поступающим из ЛЖ, и силой противодействия со стороны микроциркуляторного русла. В норме коронарный кровоток бифазный и на систолу приходится ~25% всего объема коронарного кровотока [27]. У пациентов с АС систолический кровоток снижен из-за обструкции, создаваемой дегенеративно измененными створками, а также из-за повышенного микрососудистого сопротивления, обусловленного компрессией микроциркуляторного русла, вызванной повышением давления в полости ЛЖ, его гипертрофией и структурными изменениями в самих артериолах [28].

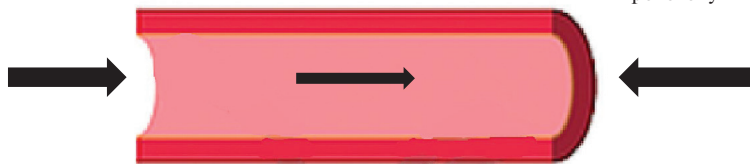
До процедуры ТИАК



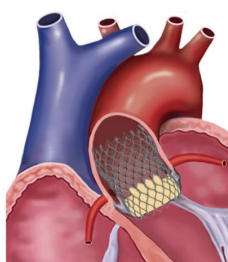
давление, обусловленное работой левого желудочка, обеспечивает кровоток по коронарной артерии

результатирующий систолический кровоток

повышенное давление, обусловленное компрессией микроциркуляторного русла, препятствует кровотоку



После процедуры ТИАК



давление, обусловленное работой левого желудочка, обеспечивает кровоток по коронарной артерии

результатирующий систолический кровоток

повышенное давление, обусловленное компрессией микроциркуляторного русла, препятствует кровотоку

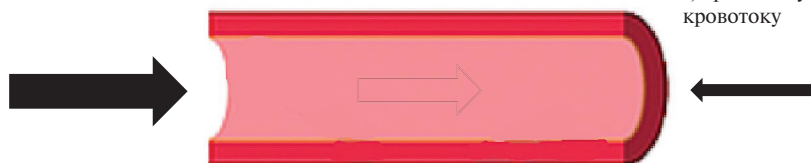


Рис. 1. Изменения систолического кровотока до и после ТИАК. На схеме показано, как устранение АС путем транскатетерной имплантации клапана обеспечивает увеличение систолического кровотока за счет повышения давления в аорте, снижения давления на уровне микроциркуляторного русла и частичной декомпрессии ЛЖ.

Сокращение: ТИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана.

Непосредственно после выполнения процедуры ТИАК кровоток в аорте возрастает, ЛЖ разгружается, что приводит к повышению систолического кровотока в коронарных артериях, в т.ч. на фоне гиперемии [29–31]. Подобные изменения в гемодинамике приводят к снижению показателя ФРК уже в раннем периоде после имплантации клапана и, как показано в некоторых работах, данная тенденция может сохраняться в течение года после вмешательства по мере ремоделирования ЛЖ [29–31] (рис. 1).

мРК — это отношение среднего давления в коронарной артерии дистальнее сужения к среднему давлению в аорте, измеряемое в покое в безволновой период диастолы, когда миокард ЛЖ не сокращается и не расслабляется активно. Поскольку в данный период микроциркуляторное сопротивление минимально и постоянно, зависимость между кровотоком и давлением имеет линейный характер, что не требует индукции гиперемии [32] (рис. 2). На протяжении диастолы аортальный клапан закрыт, состояние его створок не влияет на коронарную гемодинамику. Учитывая вышесказанное можно ожидать меньшую зависимость показателя мРК от выраженности АС и более высокую точность данного показателя в определении показаний к реваскуляризации миокарда.

В работе Pesarini G, et al. оценка ФРК до и непосредственно после ТИАК была выполнена у 57 пациентов (133 поражения). Подпороговые значения ФРК ($\leq 0,8$) исходно были выявлены в 21 поражении (16%). После имплантации клапана в данной группе отмечено снижение значений ФРК с $0,71 \pm 0,11$ до $0,66 \pm 0,14$. Напротив, в группе с исходными надпороговыми значениями ($> 0,8$) при повторном измерении ФРК после ТИАК показатели имели тенденцию к улучшению ($0,92 \pm 0,06$ до $0,93 \pm 0,07$). При рассмотрении частоты изменения ФРК с учетом ангиографической степени сужения коронарных артерий было выявлено, что при степени сужения $> 50\%$ имеется достоверно значимое снижение показателя ФРК ($0,84 \pm 0,12$ vs $0,82 \pm 0,16$; $p=0,02$). Тогда как при сужениях $< 50\%$ после имплантации клапана показатель ФРК достоверно не меняется ($0,90 \pm 0,07$ vs $0,91 \pm 0,09$; $p=0,69$). Переход исходно незначимого показателя ФРК в подпороговый интервал зафиксирован только в 6% случаев (8 поражений из 133). Одномоментное ЧКВ выполнено у 17 пациентов (31%) на 19 поражениях. Каких-либо кардиальных осложнений (стойкий приступ стенокардии, гипотензия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность) у пациентов с исходно значимым показателем ФРК в ходе процедуры ТИАК и последующих 30-дней наблюдения не было [33].

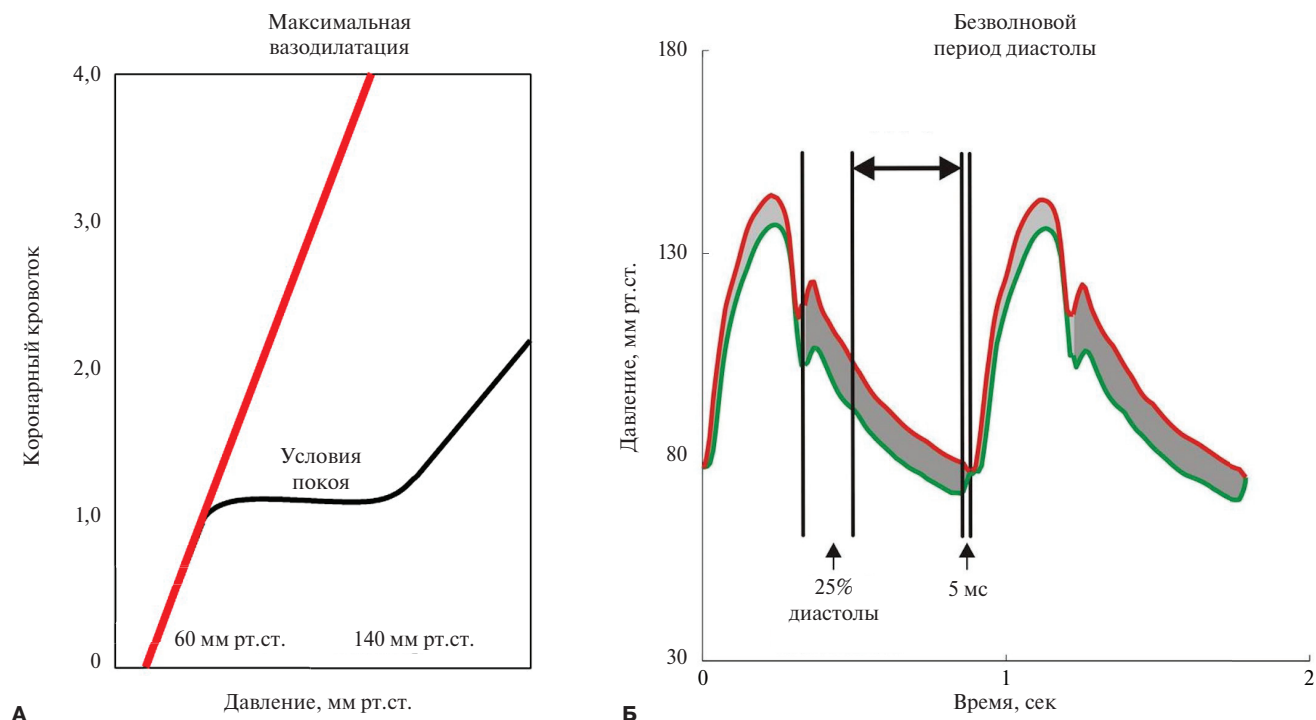


Рис. 2. Принцип оценки мРК: **А** — график отражает линейную зависимость между объемом кровотока и давлением, которая достигается в условиях максимальной вазодилатации микроциркуляторного русла миокарда; **Б** — безволновой период диастолы — период, в течение которого происходит измерение мРК. В данной фазе сердечного сокращения сопротивление микроциркуляторного русла минимально, что соответствует состоянию гиперемии [25].

В работе Vendrik J, et al. параметры коронарной физиологии были оценены у 30 пациентов до выполнения ТИАК, непосредственно после имплантации клапана и по истечении 6 мес. наблюдения. Показатель ФРК значительно снижался как после имплантации клапана, так и через 6 мес. (до ТИАК: $0,85 (0,76-0,88)$, после $0,79 (0,74-0,83)$, через 6 мес. $0,71 (0,65-0,78)$ ($P < 0,001$)). Тогда как мРК достоверно не менялся: до имплантации клапана среднее значение составляло $0,82 (0,80-0,89)$, после $0,83 (0,77-0,89)$, в отдаленном периоде $0,83 (0,73-0,93)$ ($P = 0,735$).

В комментариях авторы объясняют возможность получения ложноотрицательного показателя ФРК снижением гиперемизированного кровотока, вызванным микроциркуляторной дисфункцией, являющейся следствием АС. Устранение клапанного стеноза как фактора повышенной постнагрузки сразу изменяет гемодинамику и обеспечивает повышение систолического кровотока и, следовательно, снижение показателя ФРК. В дальнейшем, по мере ремоделирования ЛЖ, способность микроциркуляторного русла к дилатации восстанавливается, что проявляется в еще большем снижении ФРК при отсутствии прогрессирования атеросклеротического поражения. На основании вышеизложенного авторы делают предположение о большей предпочтительности мРК как индекса, оцениваемого в покое, для определения

показаний к реваскуляризации миокарда у пациентов с АС [30].

Подобная закономерность по снижению показателя ФРК после ТИАК продемонстрирована и в работе Ahmad Y, et al. У 55 пациентов оценивались показатели коронарного кровотока до и после имплантации клапана. Показатель ФРК снижался с $0,86 \pm 0,08$ до $0,83 \pm 0,09$ ($p < 0,001$), тогда как коронарный резерв кровотока увеличился с $1,56 \pm 0,50$ до $1,74 \pm 0,50$ ($p = 0,03$). Средние значения мРК оставались неизменными $0,87 \pm 0,10$ до $0,87 \pm 0,09$ ($p = 0,80$) [34].

Обращает внимание, что в перечисленных работах включались пациенты только с критическим АС. В случае умеренного стенозирования клапана изменения гиперемизированного кровотока менее выражены и, возможно, будут в меньшей степени влиять на показатель ФРК. Также стоит отметить, что каких-либо серьезных осложнений, связанных с интракоронарным введением раствора аденозина с целью провокации гиперемии, зафиксировано не было.

Таким образом, недооценка функциональной значимости поражений коронарных артерий при использовании показателя ФРК, измеренного до процедуры ТИАК, может быть обусловлена следующими причинами:

1. длительно существующей гипертрофией миокарда ЛЖ, значительно повышающей его потребность в кислороде. Для поддержания достаточного

кровотока включение ауторегуляторных механизмов обеспечивает поддержание кровотока в покое, истощая ресурс дальнейшей вазодилатации;

2. высоким микрососудистым сопротивлением, обусловленным структурными изменениями микроциркуляторного русла — периваскулярный фиброз, уменьшение количества капилляров [28];

3. повышенным содержанием циркулирующих вазоконстрикторов, вызванным активацией симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем. Подобное состояние может ослаблять или полностью блокировать действие препаратов, провоцирующих гиперемию [35].

Влияние АС на пороговые значения индексов резерва коронарного кровотока

В первых исследованиях, посвященных вопросам использования ФРК для оценки значимости поражений коронарных артерий у пациентов с ИБС, пороговое значение данного индекса (0,75) было определено на основании корреляции с результатами неинвазивных исследований — стресс-эхокардиография, перфузионная сцинтиграфия миокарда [36, 37]. Однако в дальнейшем, по мере накопления клинических данных, в частности результатов рандомизированных исследований FAME и FAME II, порог был повышен, и функциональная значимость сужения определялась при значениях ФРК $\leq 0,80$ [38, 39]. В дальнейшем ФРК получил настолько широкое распространение ввиду простоты использования дихотомического порога, что все новые физиологические показатели и неинвазивные исследования стали сравниваться с ФРК, как с "золотым стандартом". В частности, пороговое значение $\leq 0,89$ для мРК в исследовании ADVISE II было получено путем построения ROC кривых, чувствительность и специфичность данного порога в отношении ФРК $\leq 0,80$ составили 73% и 87,8%, соответственно (0,90, 95% ДИ: 0,88-0,92, $p < 0,001$) [8].

Имеющиеся у пациентов с АС патофизиологические изменения на уровне микроциркуляторного русла, а также снижение ФРК сразу после имплантации клапана, свидетельствующее о зависимости данного показателя от наличия АС, ставят под сомнение возможность экстраполяции полученных ранее пороговых значений коронарных индексов на группу пациентов с АС. Поиску наиболее оптимальных пороговых показателей ФРК и мРК для данной группы больных посвящен ряд работ.

В работе Scarsini R, et al. определялась корреляция диагностических значений ФРК и мРК в группе пациентов с АС (179 поражений, 85 пациентов) и в группе контроля, куда отбирались пациенты с изолированной ИБС (290 поражений, 167 поражений). При использовании показателя 0,89 в качестве порога ишемии для мРК корреляция с ФРК в определении ишемии миокарда в группе пациентов с АС оказалась достоверно ниже, чем в группе контроля

(76,3% и 86,1%, $p = 0,009$, соответственно). Для порогового значения 0,89 отрицательная прогностическая ценность составила 97,9% (ДИ: 92,8-99,7), положительная прогностическая ценность 48% (ДИ: 36,3-59,8), чувствительность и специфичность 94,7% (ДИ: 82,2-99,4) и 71,1% (ДИ: 62,8-78,6), соответственно. При проведении ROC-анализа было показано, что снижение ишемического порога до 0,83 повышает согласованность мРК и ФРК до 91,3% ($p = 0,003$), отрицательную прогностическую значимость мРК до 95,5% (ДИ: 90,4-98,3) и положительную прогностическую значимость до 78% (ДИ: 62,4-89,4). В комментариях авторы добавляют, что несмотря на то, что для достижения наибольшей корреляции между ФРК и мРК при АС необходимо уменьшать порог ишемии для мРК, общепринятое пороговое значение мРК $\leq 0,89$ имеет высокую отрицательную прогностическую ценность, т.е. гемодинамически значимые стенозы в соответствии с ФРК с достаточно высокой долей вероятности будут также иметь и подпороговый показатель мРК [40].

В более поздней работе Scarsini R, et al. оценивалась корреляция ФРК и мРК с результатами сцинтиграфии миокарда с нагрузкой. В исследование вошло 28 пациентов с АС, имеющих 41 пограничное поражение коронарных артерий. Для оценки корреляции между сцинтиграфией и ФРК проведен ROC-анализ. Для ФРК показатель AUC (area under curve, площадь под кривой) составил 0,91 (ДИ: 0,81-1). Чувствительность порогового значения ФРК $\leq 0,8$ составила 93,3% (68-99,8%), специфичность — 80,8% (60,6-93,4%), отрицательная прогностическая ценность — 95,4% (ДИ: 77,2-99,9), положительная прогностическая ценность — 73,7% (ДИ: 48,8-90,8) в отношении определения ишемии, выявленной при выполнении сцинтиграфии. Несовпадение в дихотомическом определении ишемии отмечено в 6 случаях (15%). Только одно коронарное поражение (2%), определенное как значимое по сцинтиграфии, имело надпороговое значение ФРК. Напротив, 5 (13%) поражений, не значимых по результатам сцинтиграфии, показали подпороговые значения ФРК. На основании проведенного ROC-анализа наибольшая корреляция (88%) между ФРК и сцинтиграфией отмечена при пороговом значении ФРК $\leq 0,78$. При этом чувствительность ФРК составила 87% (ДИ: 59,5-98,3%), специфичность 88% (ДИ: 69,8-97,5%), отрицательная прогностическая ценность 92% (74-99%), положительная прогностическая ценность 81% (54,3-95,9%).

При ROC-анализе значение AUC для мРК в отношении определения ишемии по сцинтиграфии составило 0,84 (ДИ: 0,72-0,97). Чувствительность для порогового значения мРК $\leq 0,89$ равнялась 93% (68-99%), специфичность 38% (20-59%), отрицательная прогностическая ценность 91% (ДИ: 59-100%), положительная прогностическая ценность 47% (ДИ:

28-66%). Расхождение в результатах сцинтиграфии и мРК отмечено в 17 случаях (41%) ($p=0,014$ в сравнении с ФРК). Подавляющее большинство расхождений (16/41, 39%) были ложноположительными ($p=0,011$ в сравнении с ФРК) и только в одном случае (2%) при выявлении ишемии на сцинтиграфии показатель мРК оказался отрицательным ($p=0,47$ в сравнении с ФРК). При снижении порогового значения мРК до 0,82 соответствие с результатом сцинтиграфии отмечалось в 73% случаев, чувствительность данного порогового значения составила 80% (ДИ: 52-96%), специфичность 69% (ДИ: 48-86%), отрицательная прогностическая ценность 86% (64-97%), положительная прогностическая ценность 60% (36-81%). Таким образом, авторы рекомендуют использовать более низкий порог мРК $\leq 0,82$ для определения функционально значимых поражений коронарных артерий у пациентов с АС [41].

В работе Yamanaka F, et al. также оценивалась корреляция между стресс-сцинтиграфией и значениями ФРК и мРК. В исследование вошло 95 пациентов, имеющих поражения в 116 коронарных артериях. Исследователи отмечают значительную корреляцию между показателем мРК и ФРК ($R=0,854$; 95% ДИ: 0,796-0,897; $p<0,0001$), а также высокую воспроизводимость повторных измерений мРК в одной и той же артерии ($R=0,997$; 95% ДИ: 0,995-0,998; $p<0,0001$). По результатам ROC-анализа оптимальным пороговым значением мРК для соответствия ФРК $\leq 0,80$ был показатель, равный 0,82 (AUC: 0,89; $p<0,0001$). Сцинтиграфия с медикаментозной нагрузкой проведена у 78 из 95 пациентов. При выполнении ROC-анализа продемонстрировано, что наилучшая корреляция между результатом сцинтиграфии и мРК-исследованием также достигается при выборе порогового значения мРК $\leq 0,82$ (AUC: 0,84; 95% ДИ: 0,752-0,919; $p<0,0001$). Как и в упомянутых выше исследованиях, подобное снижение порогового значения для мРК авторами данной работы объясняется с позиций патофизиологических изменений, характерных для АС — снижением коронарного резерва кровотока, уменьшением систолического кровотока и повышением давления в дистальных сегментах коронарного русла [42].

В наиболее крупную работу Kleczynski P, et al. включен 221 пациент с пограничными поражениями коронарных артерий (40-90%) и критическим АС. Всем пациентам проводилась оценка мРК и ФРК. Особенностью исследования является изучение корреляции не только мРК по отношению к ФРК, но и наоборот, ФРК по отношению к мРК. Как и в других подобных работах, была отмечена высокая согласуемость результатов между мРК и ФРК (коэффициент внутриклассовой корреляции (ICC) 0,83; 95% ДИ: 0,79-0,85). Средняя диагностическая точность ФРК в выявлении показателя мРК $\leq 0,89$ по результатам ROC-анализа

составила 0,997 (0,986-1,000, $p<0,001$), для мРК в выявлении значений ФРК $\leq 0,80$ данный показатель составил 0,995 (0,983-0,999, $p<0,001$). Оптимальное пороговое значение ФРК оказалось равно 0,82 (чувствительность — 97,1%, специфичность — 98,9%), для мРК — 0,88 (чувствительность — 99,1%, специфичность — 95,8%). Все поражения со значениями ФРК $\leq 0,80$ имели значения мРК $\leq 0,89$ [43].

Неожиданные результаты были получены в работе Arashi H, et al. Для исследования были отобраны 158 пациентов с пограничными поражениями коронарных артерий. Всем пациентам выполнялась оценка ФРК и мРК. Критический АС по эхокардиографическим критериям верифицирован у 13 пациентов (8,2%). По результатам исследования получена высокая корреляция между значениями ФРК и мРК вне зависимости от наличия или отсутствия АС ($r=0,83$, $p<0,0001$ и $r=0,71$, $p<0,0001$, соответственно). Несмотря на отсутствие статистически значимой разницы в ангиографической степени сужения и значений показателя ФРК в группах с изолированной ИБС и ИБС в сочетании с АС, среднее значение мРК оказалось достоверно ниже в группе АС и ИБС ($0,85\pm 0,14$ в группе изолированной ИБС и $0,73\pm 0,19$ в группе АС+ИБС, $p=0,0004$). По данным ROC-анализа в группе изолированной ИБС оптимальным порогом мРК являлось значение 0,9 (AUC: 0,82; чувствительность 0,76, специфичность 0,72; $p<0,0001$), тогда как в группе АС и ИБС данный показатель составил 0,73 (AUC: 0,84; чувствительность 0,77, специфичность 0,86; $p=0,015$). В обсуждении исследователи утверждают, что мРК, измеряемый в период диастолы, в наибольшей степени, нежели чем ФРК, подвержен влиянию выраженности АС. По мнению авторов, поскольку на фоне АС систолический кровоток резко снижается, объем коронарного кровотока определяется только фазой диастолы. Градиент на стенозе зависит от объема кровотока через данное сужение, таким образом, своего максимума градиент давления у пациентов с АС достигает именно в фазу диастолы, что и делает значения показателей мРК более зависимыми от степени сужения аортального клапана. Тем не менее авторы заключают, что после накопления достаточного количества данных рандомизированных исследований, применение мРК у пациентов с АС может быть более предпочтительным ввиду отсутствия необходимости провокации гиперемии [27].

Ahmad Y, et al. на основании измерений микрососудистого сопротивления и мРК попытались оценить вклад в нарушение коронарной гемодинамики, вносимый пограничным поражением коронарного русла и АС. Для этого были изучены две группы: 55 пациентов с критическим АС, отобранных для выполнения ТИАК, и 85 пациентов без АС, но имеющих пограничные поражения коронарных артерий. ЧКВ в первой группе не выполнялись. Во всех группах

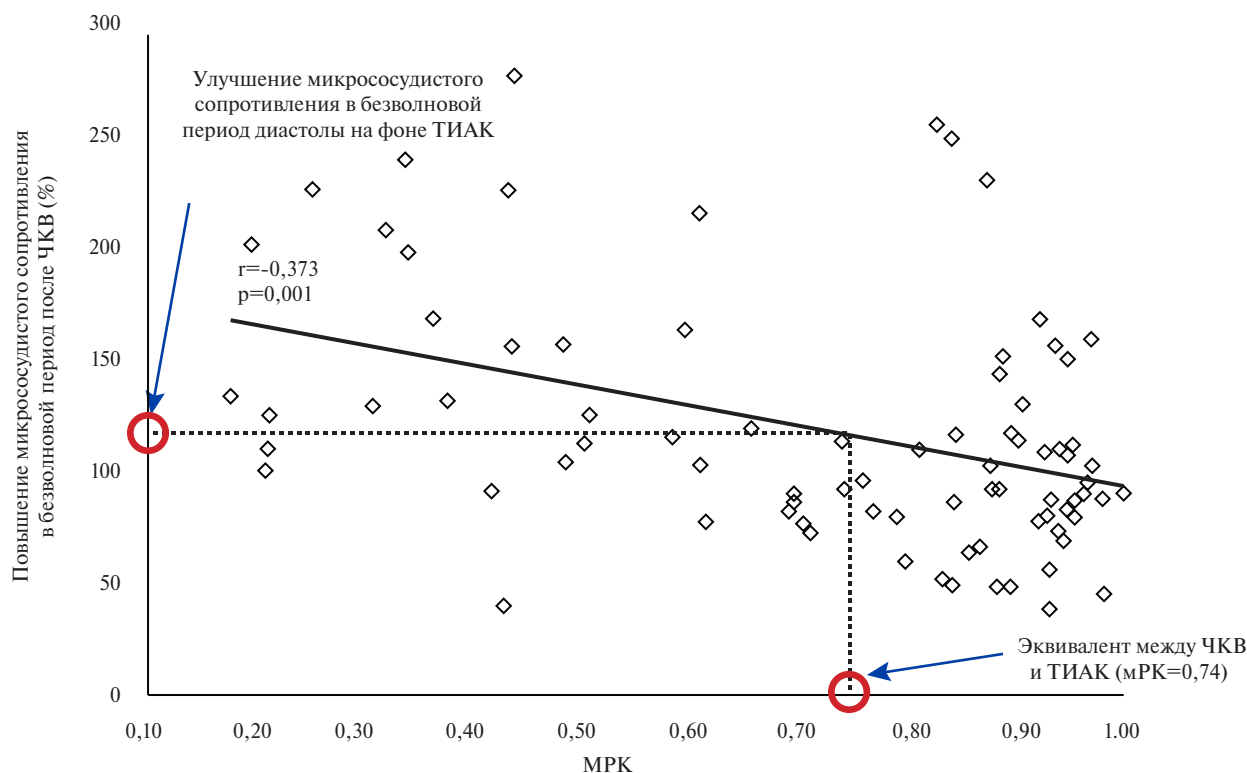


Рис. 3. График зависимости микрососудистого сопротивления после выполнения ЧКВ от исходного значения МРК. Интерполирование результатов показывает, что эффект на микроциркуляцию, сопоставимый с ТИАК (отмечен на вертикальной оси кружком), выполнением ЧКВ можно добиться, выполняя вмешательства при МРК <0,74 (отмечен на горизонтальной оси кружком) [34].

Сокращения: МРК — мгновенный резерв кровотока, ТИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

оценивались следующие параметры: микрососудистое сопротивление базальное и на фоне гиперемии, МРК, ФРК, резерв вазодилатации. В результате после ТИАК в первой группе микрососудистое сопротивление в безволновой период достоверно повысилось (до ТИАК $2,71 \pm 1,4$ мм рт.ст. $\times$ см $\times$ сек $^{-1}$, после $3,04 \pm 1,6$ мм рт.ст. $\times$ см $\times$ сек $^{-1}$; $P=0,03$), при этом корреляции с исходным показателем МРК не зафиксировано.

Во второй группе микрососудистое сопротивление в безволновой период после процедуры ЧКВ также достоверно повысилось, при этом имела обратная корреляция между исходным показателем МРК и степенью повышения микрососудистого сопротивления ($r=-0,373$, $p=0,001$). Среднее повышение микрососудистого сопротивления в группе ТИАК составило $19,2 \pm 0,5\%$. Интерполируя эти данные на улучшение микрососудистого сопротивления в группе ЧКВ, авторы показали, что положительный эффект на микрососудистое сопротивление, достигаемый путем ТИАК, выполняя ЧКВ можно добиться только при стентировании поражений, имеющих МРК <0,74 (рис. 3). На основании полученных результатов авторы делают вывод, что при показателе МРК >0,74 ТИАК принесет более ощутимый вклад в улучшение коронарной гемодинамики, чем выполнение ЧКВ. Напротив, при

МРК $\leq 0,74$ поражение коронарного русла играет более важную роль в нарушении гемодинамики, чем имеющийся АС, и процедуру по замене клапана необходимо сочетать с выполнением ЧКВ [34].

Не имея на сегодняшний день убедительной доказательной базы, клиницист не может опираться только на показатели индексов резерва коронарного кровотока при принятии решения о необходимости реваскуляризации миокарда. Очевидно, что в полной мере экстраполировать результаты использования коронарной физиологии, полученные для пациентов с изолированной ИБС, на группу пациентов, имеющих сочетание ИБС с АС, не корректно. На данный момент решение о необходимости реваскуляризации миокарда у пациентов, являющихся кандидатами для выполнения ТИАК, должно приниматься комплексно с учетом всех параметров. Помимо значений ФРК и МРК необходимо принимать во внимание клиническую картину, локализацию сужений коронарных артерий, объем жизнеспособного миокарда, наличие противопоказаний и рисков двойной антиагрегантной терапии, возможные технические сложности катетеризации коронарных артерий после процедуры ТИАК.

Для получения наиболее оптимальных пороговых значений МРК и ФРК для пациентов с АС необхо-

димы крупные рандомизированные исследования. Дизайн исследования должен предусматривать проведение сравнения между группами по частоте кардиальных конечных точек в отдаленном периоде отдельно для различных физиологических показателей (Pd/Pa, мРК, ФРК) с группой ангиографического контроля. Подобный дизайн используется в исследовании FAITAVI (Functional Assessment in TAVI; NCT03360591), которое на конец 2022г находится на этапе набора пациентов.

Другим важным вопросом является определение этапности выполнения ЧКВ и ТИАК при доказанной значимости поражений коронарного русла. Различные варианты подходов к решению данной задачи имеют как свои преимущества, так и недостатки. Так, к аргументам в пользу выполнения ЧКВ до ТИАК можно отнести возможное снижение риска коронарных осложнений в ходе имплантации клапана, тогда как против подобной тактики выступают повышенные риски кровотечения и гемодинамического коллапса в ходе выполнения сложных вариантов ЧКВ. Выполнение ЧКВ и ТИАК в одну процедуру позволяет избежать необходимости повторного сосудистого доступа, но увеличивает объем введенного контрастного вещества и лучевую нагрузку на пациента. Проведение ЧКВ в средне-отдаленном периоде после ТИАК обеспечивает более точную оценку физиологической значимости поражения коронарного русла, поскольку по мере ремоделирования ЛЖ восстанавливается функционирование

микроциркуляции в миокарде. Кроме того, снижается риск инсульта и геморрагических осложнений. Однако недостатком подобной тактики являются технические сложности катетеризации коронарных артерий [44].

На сегодняшний день сразу несколько рандомизированных исследований, посвященных поиску наиболее оптимального варианта этапности ЧКВ и ТИАК, находятся на различных стадиях проведения (NOTION-3 trial (Nordic Aortic Valve Intervention-3; NCT03058627); REVIVAL trial (Revascularization After Transcatheter Aortic Valve Implantation; NCT03283501); TCW trial (The TransCatheter Valve and Vessels Trial; NCT03424941); TAVI-PCI trial (Optimal Timing of Transcatheter Aortic Valve Implantation and Percutaneous Coronary Intervention; NCT04310046)) [45].

Заключение

Резюмируя, стоит отметить, что пока не получено достаточного количества данных рандомизированных исследований, первостепенной в принятии тактических решений по лечению пациентов с АС и сопутствующей ИБС является роль сердечной команды. Только комплексный и индивидуальный подход может обеспечить получение оптимальных результатов лечения этой сложной группы больных.

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

Литература/References

- Scarsini R, De Maria GL, Di Gioia G, et al. The Influence of Aortic Valve Obstruction on the Hyperemic Intracoronary Physiology: Difference Between Resting Pd/Pa and FFR in Aortic Stenosis. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2019;12(6):539-50. doi:10.1007/s12265-019-09890-5.
- Pepe M, Larosa C, Rosa I, et al. Degenerative Severe Aortic Stenosis and Concomitant Coronary Artery Disease: What Is Changing in the Era of the "Transcatheter Revolution"? *Curr. Atheroscler. Rep.* 2020;22(5). doi:10.1007/s11883-020-0835-1.
- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2022;43(7):561-632. doi:10.1093/eurheartj/ehab395.
- Sousa-Uva M, Neumann FJ, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.* 2019;55(1):4-90. doi:10.1093/ejcts/ezy289.
- Van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino P, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386(10006):1853-60. doi:10.1016/S0140-6736(15)00057-4.
- Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, et al. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *N. Engl. J. Med.* 2018;379(3):250-9. doi:10.1056/NEJMoa1803538.
- Fearon WF, Zimmermann FM, De Bruyne B, et al. Fractional Flow Reserve-Guided PCI as Compared with Coronary Bypass Surgery. *N. Engl. J. Med.* 2022;386(2):128-37. doi:10.1056/NEJMoa2112299.
- Escaned J, Echavarría-Pinto M, García-García HM, et al. Prospective assessment of the diagnostic accuracy of instantaneous wave-free ratio to assess coronary stenosis relevance: Results of ADVISE II international, multicenter study (ADenosine vasodilator independent stenosis evaluation II). *JACC Cardiovasc. Interv.* 2015;8(6):824-33. doi:10.1016/j.jcin.2015.01.029.
- Marin F, Scarsini R, Kotronias RA, et al. Aortic valve disease and associated complex cad: The interventional approach. *J. Clin. Med.* 2021;10(5):1-21. doi:10.3390/jcm10050946.
- Zelis JM, Tonino P, Pijls NHJ, et al. Coronary Microcirculation in Aortic Stenosis: Pathophysiology, Invasive Assessment, and Future Directions. *J. Interv. Cardiol.* 2020;4603169. doi:10.1155/2020/4603169.
- Sabbah M, Olsen NT, Minkinen M, et al. Microcirculatory Function in Nonhypertrophic and Hypertrophic Myocardium in Patients With Aortic Valve Stenosis. *J. Am. Heart Assoc.* 2022;11(9):25381. doi:10.1161/JAHA.122.025381.
- Stoller M, Gloekler S, Zbinden R, et al. Left ventricular afterload reduction by transcatheter aortic valve implantation in severe aortic stenosis and its prompt effects on comprehensive coronary haemodynamics. *EuroIntervention.* 2018;14(2):166-73. doi:10.4244/EIJ-D-17-00719.
- Zhou W, Bajaj N, Gupta A, et al. Coronary microvascular dysfunction, left ventricular remodeling, and clinical outcomes in aortic stenosis. *J. Nucl. Cardiol.* 2021;28(2):579-88. doi:10.1007/s12350-019-01706-y.
- Gautier M, Pepin M, Himbert D, et al. Impact of coronary artery disease on indications for transcatheter aortic valve implantation and on procedural outcomes. *EuroIntervention.* 2011;7(5):549-55. doi:10.4244/EIJV7I5A90.
- D'Ascenzo F, Conrotto F, Giordana F, et al. Mid-term prognostic value of coronary artery disease in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: A meta-analysis of adjusted observational results. *Int. J. Cardiol.* 2013;168(3):2528-32. doi:10.1016/j.ijcard.2013.03.062.
- Witberg G, Regev E, Chen S, et al. The Prognostic Effects of Coronary Disease Severity and Completeness of Revascularization on Mortality in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2017;10(14):1428-35. doi:10.1016/j.jcin.2017.04.035.
- D'Ascenzo F, Verardi R, Visconti M, et al. Independent impact of extent of coronary artery disease and percutaneous revascularisation on 30-day and one-year mortality after TAVI: A meta-analysis of adjusted observational results. *EuroIntervention.* 2018;14(11):E1169-EE1177. doi:10.4244/EIJ-D-18-00098.
- Ussia GP, Barbanti M, Colombo A, et al. Impact of coronary artery disease in elderly patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: Insight from the Italian CoreValve Registry. *Int. J. Cardiol.* 2013;167(3):943-50. doi:10.1016/j.ijcard.2012.03.089.

19. Karaduman BD, Ayhan H, Keles T, et al. Impact of coronary revascularization on outcomes of transcatheter aortic valve implantation. *Anatol. J. Cardiol.* 2021;25(4):225-35. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2020.42728.
20. Paradis JM, White JM, Genereux P, et al. Impact of coronary artery disease severity assessed with the SYNTAX score on outcomes following transcatheter aortic valve replacement. *J. Am. Heart. Assoc.* 2017;6:e005070. doi:10.1161/JAHA.116.00507.
21. Stefanini GG, Stortecky S, Cao D, et al. Coronary artery disease severity and aortic stenosis: clinical outcomes according to SYNTAX score in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Eur. Heart J.* 2014;35:2530-40. doi:10.1093/eurheartj/ehu074.
22. Faroux L, Guimaraes L, Wintzer-Wehekind J, et al. Coronary Artery Disease and Transcatheter Aortic Valve Replacement: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;74(3):362-72. doi:10.1016/j.jacc.2019.06.012.
23. Weferling M, Hamm CW, Kim W-K. Percutaneous Coronary Intervention in Transcatheter Aortic Valve Implantation Patients: Overview and Practical Management. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8:653768. doi:10.3389/fcvm.2021.653768.
24. Katta N, Abbott JD, Kalra A, et al. Management of coronary artery disease in the setting of transcatheter aortic valve replacement. *Heart Int.* 2020;14(1):24-8. doi:10.17925/HI.2020.14.1.24.
25. Kogame N, Ono M, Kawashima H, et al. The Impact of Coronary Physiology on Contemporary Clinical Decision Making. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2020;13(14):1617-38. doi:10.1016/j.jcin.2020.04.040.
26. Bharmal M, Kern MJ, Kumar G, et al. Physiologic Lesion Assessment to Optimize Multivessel Disease. *Curr. Cardiol. Rep.* 2022;1:3. doi:10.1007/s11886-022-01675-8.
27. Arashi H, Yamaguchi J, Ri T, et al. Evaluation of the cut-off value for the instantaneous wave-free ratio of patients with aortic valve stenosis. *Cardiovasc. Interv. Ther.* 2019;34(3):269-74. doi:10.1007/s12928-018-0556-3.
28. Ahn JH, Kim SM, Park SJ, et al. Coronary Microvascular Dysfunction as a Mechanism of Angina in Severe AS: Prospective Adenosine-Stress CMR Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;67(12):1412-22. doi:10.1016/j.jacc.2016.01.013.
29. Wada T, Shiono Y, Honda K, et al. Serial changes of coronary flow reserve over one year after transcatheter aortic valve implantation in patients with severe aortic stenosis. *Int. J. Cardiol. Hear. Vasc.* 2022;42. doi:10.1016/j.ijcha.2022.101090.
30. Vendrik J, Ahmad Y, Eftekhari A, et al. Long-Term Effects of Transcatheter Aortic Valve Implantation on Coronary Hemodynamics in Patients With Concomitant Coronary Artery Disease and Severe Aortic Stenosis. *J. Am. Heart Assoc.* 2020;9(5). doi:10.1161/jaha.119.015133.
31. Ahmad Y, Götberg M, Cook C, et al. Coronary Hemodynamics in Patients With Severe Aortic Stenosis and Coronary Artery Disease Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: Implications for Clinical Indices of Coronary Stenosis Severity. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2018;11(20):2019-31. doi:10.1016/j.jcin.2018.07.019.
32. Kawase Y, Matsuo H, Kuramitsu S, et al. Clinical use of physiological lesion assessment using pressure guidewires: an expert consensus document of the Japanese association of cardiovascular intervention and therapeutics-update 2022. *Cardiovasc Interv Ther.* 2022;37(3):425-39. doi:10.1007/s12928-022-00863-1.
33. Pesarini G, Scarsini R, Zivelonghi C, et al. Functional Assessment of Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation: Influence of Pressure Overload on the Evaluation of Lesions Severity. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9(11). doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004088.
34. Ahmad Y, Vendrik J, Eftekhari A, et al. Determining the Predominant Lesion in Patients with Severe Aortic Stenosis and Coronary Stenoses: A Multicenter Study Using Intracoronary Pressure and Flow. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2019;12(12):8263. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008263.
35. Heusch G. Alpha-adrenergic coronary vasoconstriction in humans. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55(12):1278. doi:10.1016/j.jacc.2009.09.067.
36. Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation.* 2001;103(24):2928-34. doi:10.1161/01.cir.103.24.2928.
37. Modi BN, Rahman H, Kaier T, et al. Revisiting the Optimal Fractional Flow Reserve and Instantaneous Wave-Free Ratio Thresholds for Predicting the Physiological Significance of Coronary Artery Disease. *Circ. Cardiovasc Interv.* 2018;11(12):e007041. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007041.
38. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N. Engl. J. Med.* 2009;360:213-24. doi:10.1056/NEJMoa0807611.
39. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2012;367:991-1001. doi:10.1056/NEJMoa1205361.
40. Scarsini R, Pesarini G, Zivelonghi C, et al. Coronary physiology in patients with severe aortic stenosis: Comparison between fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio. *Int. J. Cardiol.* 2017;243:40-6. doi:10.1016/j.ijcard.2017.05.117.
41. Scarsini R, Cantone R, Venturi G, et al. Correlation between intracoronary physiology and myocardial perfusion imaging in patients with severe aortic stenosis. *Int. J. Cardiol.* 2019;292:162-5. doi:10.1016/j.ijcard.2019.04.050.
42. Yamanaka F, Shishido K, Ochiai T, et al. Instantaneous Wave-Free Ratio for the Assessment of Intermediate Coronary Artery Stenosis in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis: Comparison With Myocardial Perfusion Scintigraphy. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2018;11(20):2032-40. doi:10.1016/j.jcin.2018.07.027.
43. Kleczynski P, Dziewierz A, Rzeszutko L, et al. Hyperemic versus non-hyperemic indexes for coronary physiology assessment in patients with severe aortic stenosis. *Adv. Med. Sci.* 2021;66(2):366-71. doi:10.1016/j.advms.2021.07.008.
44. Dziewierz A. The time is always right to do what is right: TAVI and timing of PCI. *Int. J. Cardiol.* 2023;371:128-9. doi:10.1016/j.ijcard.2022.09.022.
45. Aleksandric S, Banovic M, Beleslin B. Challenges in Diagnosis and Functional Assessment of Coronary Artery Disease in Patients With Severe Aortic Stenosis. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9(11):849032. doi:10.3389/fcvm.2022.849032.



Влияние катетерной изоляции устьев легочных вен на прогноз пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса: обновленный систематический обзор и метаанализ

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

Цель. Исследование направлено на проведение систематического обзора и метаанализа рандомизированных клинических исследований (РКИ) с целью определения влияния катетерной изоляции легочных вен (КИЛВ) на прогноз пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (ХСНФВ).

Материал и методы. Мы провели поиск в базах данных PubMed (MEDLINE), Google Scholar и Cochrane Library для исследований, в которых проводилось сравнение стратегии контроля ритма с помощью КИЛВ со стратегией медикаментозного контроля ритма/частоты сердечных сокращений (ЧСС) у пациентов с ФП и ХСНФВ. Первичной конечной точкой в основных РКИ, изучающих влияние КИЛВ на прогноз пациентов с СНФВ, была комбинированная конечная точка, включающая смертность от всех причин или госпитализацию по поводу СН. В качестве исходных значений показателей выживаемости для метаанализа использовались значения отношения рисков (ОР) по данным регрессионного анализа Кокса. Для определения средневзвешенных различий в улучшении фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) в группе КИЛВ и группе без КИЛВ был проведен объединенный анализ средних значений изменения ФВ ЛЖ со стандартными отклонениями с учетом числа исследуемых в сравниваемых группах.

Результаты. Для данного систематического обзора было отобрано 11 исследований из 2216 публикаций, которые включали 2379 пациента. В метаанализ по исходам, основанным на времени до наступления события (time-to-event analysis), были подвергнуты три РКИ (n=968). Средняя продолжительность периода наблюдения составила 34 мес. По результатам проведенного метаанализа КИЛВ по сравнению с медикаментозным контролем ритма/ЧСС была ассоциирована со статистически значимым снижением риска развития комбинированной конечной точки (ОР: 0,53; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,33-0,85; p=0,009). Кроме того, КИЛВ по сравнению с медикаментозным контролем ритма/ЧСС была ассоциирована со статистически значимым снижением риска смертности от всех причин (ОР: 0,55; 95% ДИ: 0,34-0,89; p=0,01). Наконец, метаанализ 10 РКИ (n=1516) выявил статистически значимое улучшение ФВ ЛЖ по сравнению с медикаментозным контролем ритма/ЧСС или аблацией атриовентрикулярного узла с бивентрикулярной стимуляцией, так средневзвешенная разница значений изменения ФВ ЛЖ в динамике после 6-12 мес. наблюдения составила 5,25% (95% ДИ: 4,03-6,47; p<0,001).

Заключение. Стратегия контроля ритма с помощью КИЛВ у пациентов с ФП и ХСНФВ по сравнению с медикаментозным контролем ритма/ЧСС ассоциирована со статистически значимым снижением риска развития смертности от всех причин и госпитализации по поводу СН и более значимым улучшением ФВ ЛЖ по сравнению с исходным уровнем.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, катетерная абляция, медикаментозная терапия, сердечная недостаточность.

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., врач-кардиолог, руководитель отдела координации и сопровождения научно-исследовательской деятельности, и.о. зав. лабораторией аритмогенеза, доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики с курсом детской кардиологии, ORCID: 0000-0002-5091-0518, Александрова С. А. — к.м.н., с.н.с., доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики с курсом детской кардиологии, ORCID: 0000-0002-7795-9709, Бердибеков Б. Ш.* — м.н.с. отдела координации и сопровождения научно-исследовательской деятельности, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-7717-4971.

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

AB — атриовентрикулярный, ДИ — доверительный интервал, КИЛВ — катетерная изоляция легочных вен, ЛЖ — левый желудочек, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СН — сердечная недостаточность, СНусФВ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ФВ — фракция выброса, ХСНФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ЧСС — частота сердечных сокращений, I^2 — индекс гетерогенности.

Рукопись получена 12.02.2024

Рецензия получена 01.03.2024

Принята к публикации 05.05.2024



Для цитирования: Голухова Е. З., Булаева Н. И., Александрова С. А., Бердибеков Б. Ш. Влияние катетерной изоляции устьев легочных вен на прогноз пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса: обновленный систематический обзор и метаанализ. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(2S):5796. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5796. EDN GXNQAP

Impact of pulmonary vein isolation on the prognosis of patients with atrial fibrillation and heart failure with reduced ejection fraction: an updated systematic review and meta-analysis

Golukhova E. Z., Bulaeva N. I., Alexandrova S. A., Berdibekov B. Sh.

Aim. The study aimed to conduct a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) to determine the effect of pulmonary vein isolation (PVI) on the prognosis of patients with atrial fibrillation (AF) and chronic heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF).

Material and methods. We searched PubMed (MEDLINE), Google Scholar, and the Cochrane Library databases for studies that compared PVI with a conservative rhythm/heart rate (HR) control strategy in patients with AF and HFrEF. The primary endpoint in the major RCTs examining the effect of PVI on the prognosis of patients

with HFrEF was a composite endpoint of all-cause mortality or HF-related hospitalization. Hazard ratios (HRs) based on Cox regression analysis were used as the baseline survival rates for the meta-analysis. To determine the weighted mean differences in improvement in left ventricular ejection fraction (LVEF) in the PVI and non-PVI groups, a pooled analysis of the mean LVEF changes with standard deviations taking into account the number of subjects in the compared groups was performed.

Results. For this systematic review, 11 studies were selected from 2216 publications, which included 2379 patients. Three RCTs (n=968) were subjected

to meta-analysis on time-to-event outcomes. The average follow-up period was 34 months. According to the meta-analysis, PVI was associated with a significant reduction in the risk of composite endpoint (HR: 0,53; 95% confidence interval (CI): 0,33-0,85; $p=0,009$). In addition, PVI compared with drug rhythm/rate control was associated with a significant reduction in the all-cause mortality risk (HR: 0,55; 95% CI: 0,34-0,89; $p=0,01$). Finally, a meta-analysis of 10 RCTs ($n=1516$) found a significant improvement in LVEF compared with drug rhythm/HR control or atrioventricular node ablation with biventricular pacing. The weighted mean difference in the LVEF change over time after 6-12-month follow-up was 5,25% (95% CI: 4,03-6,47; $p<0,001$).

Conclusion. PVI in patients with AF and HFrEF compared with drug rhythm/HR control is associated with a significant reduction in the risk of all-cause mortality and HF-related hospitalization and a greater improvement in LVEF compared with baseline.

Keywords: atrial fibrillation, catheter ablation, drug therapy, heart failure.

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, Alexandrova S. A. ORCID: 0000-0002-7795-9709, Berdibekov B. Sh. * ORCID: 0000-0001-7717-4971.

*Corresponding author:
bsberdibekov@yahoo.com

Received: 12.02.2024 **Revision Received:** 01.03.2024 **Accepted:** 05.04.2024

For citation: Golukhova E. Z., Bulaeva N. I., Alexandrova S. A., Berdibekov B. Sh. Impact of pulmonary vein isolation on the prognosis of patients with atrial fibrillation and heart failure with reduced ejection fraction: an updated systematic review and meta-analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(2S):5796. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5796. EDN GXNQAP

Фибрилляция предсердий (ФП) и сердечная недостаточность (СН) представляют собой распространенные заболевания, которые ассоциируются с неблагоприятным прогнозом [1-3]. Эти два состояния часто сопутствуют друг другу, и одно из них может спровоцировать развитие другого. В течение последних двух десятилетий прогноз пациентов с хронической СН со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ) значительно улучшился, что связано с развитием медикаментозных методов лечения. Тем не менее ФП по-прежнему остается независимым фактором риска неблагоприятного прогноза у данной группы пациентов [1, 4]. На данный момент доказано, что стратегия контроля ритма у пациентов с ФП с помощью катетерной изоляции легочных вен (КИЛВ) по сравнению с медикаментозным контролем ритма снижает частоту, бремя ФП и приводит к улучшению качества жизни [5]. Однако вопрос о влиянии данной стратегии на выживаемость остается спорным. В то же время публикация результатов рандомизированного клинического исследования (РКИ) CASTLE-AF [6] и ряда других РКИ, в т.ч. метаанализов, в последние годы показали потенциальные преимущества влияния КИЛВ на прогноз пациентов с ФП и ХСНнФВ [7, 8].

Отсутствие опубликованных метаанализов РКИ по исходам, основанным на времени до наступления события (time-to-event analysis), а также недавняя публикация РКИ (CASTLE-HTx) [9] с участием пациентов с терминальной СН побудили нас провести обновленный систематический обзор и метаанализ РКИ для оценки влияния на прогноз стратегии контроля ритма с помощью КИЛВ по сравнению с медикаментозным контролем ритма/частоты сердечных сокращений (ЧСС) у пациентов с ФП и ХСНнФВ.

Материал и методы

Поиск публикаций и отбор исследований. Алгоритм поиска информации был разработан в соответствии с требованиями и положениями отчетности для си-

стематических обзоров и метаанализов (PRISMA) в базах данных PubMed (MEDLINE), Google Scholar и Cochrane. Протокол зарегистрирован на PROSPERO (№ CRD42024509482). Последний поиск данных для включения в данный анализ был проведен 7 января 2024г. Для поиска исследований в базах данных мы использовали следующие ключевые слова: ("atrial fibrillation" OR "AF") AND ("ablation" OR "catheter ablation" OR "CA" OR "radiofrequency ablation" OR "cryoablation") AND ("medical therapy" OR "drugs") AND ("heart failure" OR "HF"). 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 и исключения. Основным критерием включения первичных исследований в систематический обзор было наличие рандомизации пациентов с ХСНнФВ и ФП на группу КИЛВ и медикаментозной терапии с адекватно представленными исходными показателями и данными о клинических исходах. Кроме того, условием включения публикаций непосредственно в метаанализ было представление данных о результатах регрессионного анализа Кокса с данными отношения рисков (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Статьи на других языках, кроме английского, наблюдательные (когортные) исследования, доклинические исследования, обзоры и мнения экспертов исключались из систематического обзора.

Оценка методологического качества. Оценка систематической ошибки (Risk of bias) проводилась в соответствии с Кокрановскими критериями оценки методологического качества РКИ (RoB 2 tool) [10]. Все несоответствия устранялись путем обсуждения авторами работы. Результаты оценки систематической ошибки представлены на рисунке 1.

Конечные точки исследований. Первичной конечной точкой в основных РКИ, изучающих влияние

Исследования	D1	D2	D3	D4	D5	Итого
PABA-CHF, 2008	+	+	+	!	+	!
MacDonald et al., 2013	+	+	!	+	+	!
ARC-HF, 2013	+	!	+	+	+	!
CAMTAF, 2014	+	+	+	+	+	+
AATAC, 2016	+	+	!	+	+	!
CAMERA-MRI, 2017	+	+	+	+	+	+
CASTLE-AF, 2018	+	+	!	!	+	!
AMICA, 2019	+	+	-	!	+	-
CABANA HF sub-study, 2021	+	+	!	!	+	!
RAFT-AF, 2022	+	+	+	+	+	+
CASTLE-HTx, 2023	+	+	+	+	+	+

низкий риск систематической ошибки

имеются опасения в отношении риска систематической ошибки

высокий риск систематической ошибки

D1 Рандомизация

D2 Отклонение от интервенции

D3 Пропущенные данные

D4 Оценка исхода

D5 Отбор результатов для публикации

Рис. 1. Оценка систематической ошибки (RoB 2 tool).

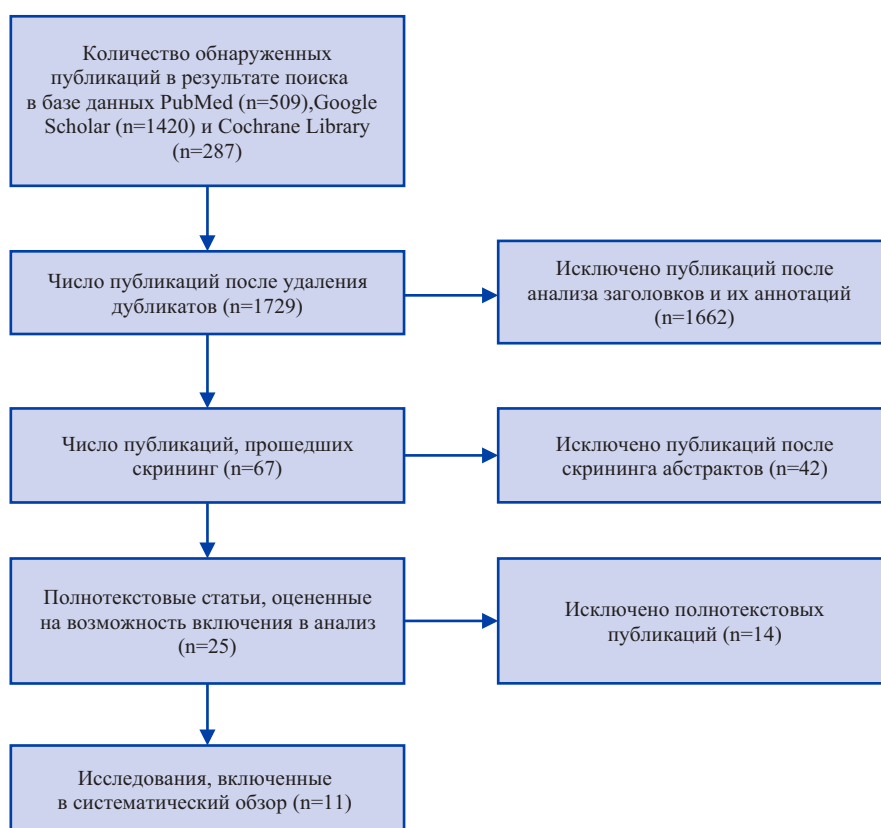


Рис. 2. Блок-схема отбора включенных в обзор исследований.

КИЛВ на прогноз пациентов с ХСНнФВ, была комбинированная конечная точка, включающая смертность от всех причин или госпитализацию по поводу СН. В ряде небольших РКИ основной конечной точкой являлось изменение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) в отдаленном периоде.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных выполнялась в программах Review Manager (RevMan), версия 5.4.1 (The Cochrane Collaboration, 2020) и Comprehensive Meta-Analysis 3.0 (Biostat, NJ). Проверка статистической неоднородности исследований осуществлялась с помощью Q-теста на основе χ^2 ,

Таблица 1

Синописис исследований, включенных в систематический обзор

Автор, год	Дизайн	Пациенты (n)	Длительность наблюдения, мес.	Критерии включения	Первичные конечные точки
PABA-CHF, 2008 [12]	РКИ	81	6	ФВ ЛЖ <40%	улучшение ФВ ЛЖ, дистанции при тесте 6-минутной ходьбы и качества жизни (MLWHF score)
MacDonald, et al., 2013 [13]	РКИ	41	6	NYHA ФК II-IV, ФВ ЛЖ <35%	изменение ФВ ЛЖ по МРТ
ARC-HF, 2013 [14]	РКИ	52	12	NYHA ФК II-IV, ФВ ЛЖ <35%	пиковое потребление кислорода (peak VO ₂)
CAMTAF, 2014 [15]	РКИ	50	6	NYHA ФК II-IV, ФВ ЛЖ <50%	улучшение ФВ ЛЖ
AATAC, 2016 [16]	РКИ	203	24	NYHA ФК II-III, ФВ ЛЖ <40%, ИКД/CPT <i>in situ</i>	свобода от ФП
CAMERA-MRI, 2017 [17]	РКИ	66	48	NYHA ФК II-IV, ФВ ЛЖ <45%	изменение ФВ ЛЖ по МРТ
CASTLE-AF, 2018 [6]	РКИ	363	60	NYHA ФК II-IV, ФВ ЛЖ <35%	комбинированная точка, включающая смерть от всех причин или внеплановую госпитализацию по поводу декомпенсации СН
AMICA, 2019 [18]	РКИ	140	12	NYHA ФК II-III, ФВ ЛЖ <35%, показания к ИКД или CPT-Д	улучшение ФВ ЛЖ
CABANA HF sub-study, 2021 [19]	РКИ	778	60	NYHA ФК >II	комбинированная конечная точка, включающая смерть, инвалидизирующее острое нарушение мозгового кровообращения, серьезные кровотечения или остановку сердца
RAFT-AF, 2022 [11]	РКИ	411	24	NYHA ФК II-III	смерть от всех причин или события, связанные с СН, определяемые как госпитализация в медицинское учреждение на срок >24 ч или клиническое ухудшение СН, потребовавшее внутривенное введение диуретика в отделении неотложной помощи или внеплановый визит к врачу, связанный с необходимостью увеличения доз принимаемых лекарственных препаратов терапии СН
CASTLE-HTx, 2023 [9]	РКИ	194	18	NYHA ФК >II, ФВ ЛЖ <35%	комбинированная точка, включающая смерть от всех причин, имплантацию ЛЖ вспомогательного устройства или urgentную трансплантацию сердца

Сокращения: ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СН — сердечная недостаточность, CPT-Д — сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибрилляции, ФП — фибрилляция предсердий, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, NYHA — New York Heart Association.

а также индекса гетерогенности I^2 . Интерпретация оценки статистической гетерогенности согласно 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 $I^2 \leq 40\%$. Графически основные результаты представлены в виде "форест" диаграммы (forest plot). Метаанализ различий средних значений изменения ФВ ЛЖ в группе КИЛВ и группе без КИЛВ выполнялся по данным о средних значениях со стандартными отклонениями с учетом числа исследуемых в сравниваемых группах. В качестве исходных значений показателей выживаемости для метаанализа использовались значения ОР по данным

регрессионного анализа Кокса. Эффект считался статистически значимым при $p<0,05$. Оценка публикационного смещения метаанализа, включающего ≥ 10 исследований, 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 (MEDLINE), Google Scholar и Cochrane Library всего найдено 2216 публикаций. Число публикаций после удаления дубликатов составило 391. После удаления дубликатов и анализа заголовков и их аннотаций поставленной цели соответствовали 67 публикаций. Полнотекстовый скрининг прошли 25 публикаций. Основной причиной не включения публикаций в окончательный анализ после полнотекстового

Таблица 2

Общая характеристика пациентов, включенных в систематический обзор

Автор, год	Методика терапии	Пациенты	Возраст±SD	Мужчины (%)	III ФК NYHA	ЧЖС	ИБС	ФВ ЛЖ	Длительность ФП, мес.	Пароксизмальная ФП
PABA-CHF, 2008 [12]	катетерная абляция	41	60±8	95	НД	80±12	73	27±8	48	20 (49)
	абляция узла+СРТ	40	61±8	88	НД	82±11	68	29±7	47	22 (54)
MacDonald, et al., 2013 [13]	катетерная абляция	22	62,3±6,7	17 (77)	20 (91)	75 (15)	11 (50)	16,1 (7)	44±36,5	0 (0,0)
	медикаментозная терапия	19	64,4±8,3	15 (79)	17 (89)	72 (11)	10 (53)	19,6 (5)	64±47,6	0 (0,0)
ARC-HF, 2013 [14]	катетерная абляция	26	64±10	21 (81)	12 (46)	77±9	11 (42)	22±8	23±22	0 (0,0)
	медикаментозная терапия	26	62±9	24 (92)	13 (50)	81±12	13 (50)	25±7	24±29	0 (0,0)
CAMTAF, 2014 [15]	катетерная абляция	26	55±12	25 (96)	15 (58)	НД	6 (23)	32±8	24 (17-33)	0 (0,0)
	медикаментозная терапия	24	60±10	23 (96)	12 (50)	НД	7 (29)	34±12	24 (12-48)	0 (0,0)
AATAC, 2016 [16]	катетерная абляция	102	62±10	77 (75)	НД	НД	63 (62)	29±5	8,6±3,2	0 (0,0)
	медикаментозная терапия	101	60±11	74 (73)	НД	НД	66 (65)	30±8	8,4±4,1	0 (0,0)
CAMERA-MRI, 2017 [17]	катетерная абляция	33	59±11	94 (31)	НД	79±17	НД	35±9,8	23±18	0 (0,0)
	медикаментозная терапия	33	62±9,4	88 (29)	НД	77±19	НД	35±9,3	21±15	0 (0,0)
CASTLE-AF, 2018 [6]	катетерная абляция	179	64	156 (87)	50/174 (29)	НД	72 (40)	32,5	НД	54 (30)
	медикаментозная терапия	184	64	155 (84)	49/179 (27)	НД	96 (52)	31,5	НД	64 (35)
AMICA, 2019 [18]	катетерная абляция	68	65±8	60 (88)	40 (59)	82±22	30 (44)	28±9	НД	0 (0,0)
	медикаментозная терапия	72	65±8	66 (92)	45 (62)	86±22	40 (56)	25±9	НД	0 (0,0)
CABANA HF sub-study, 2021 [19]	катетерная абляция	378	68	207 (55)	99 (26)	НД	80 (21)	55 (50-60)	13,2	110 (29)
	медикаментозная терапия	400	67	226 (57)	85 (21)	НД	90 (22)	56 (50-62)	14,4	136 (34)
RAFT-AF, 2022 [11]	катетерная абляция	214	65,9±8,6	157 (73)	70 (33)	НД	74 (35)	*	14 (7-36)	19 (9)
	медикаментозная терапия/абляция АВ-узла+СРТ	197	67,5±8,0	148 (75)	66 (33)	НД	55 (28)	*	15 (6-48)	11 (6)
CASTLE-HTx, 2023 [9]	катетерная абляция	97	62±12	85 (88)	52 (54)	80±21	37 (38)	29±6	НД	28 (29)
	медикаментозная терапия	97	65±10	72 (74)	54 (56)	82±20	39 (40)	25±6	НД	31 (32)

Примечание: * — в подгруппе больных с ФВ ЛЖ ≤45%, при стратегии контроля ритма с помощью КИЛВ (124/214) ФВ ЛЖ составила 30,1±8,5%; а при стратегии медикаментозного контроля ЧСС (116/197) ФВ ЛЖ составила 30,3±9,2%; в подгруппе больных с ФВ ЛЖ >45%, при стратегии контроля ритма с помощью КИЛВ (90/214) ФВ ЛЖ составила 55,9±6,7%; а при стратегии медикаментозного контроля ЧСС (81/197) — 54,6±7,3%.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КИЛВ — катетерная абляция легочных вен, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФП — фибрилляция предсердий, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ЧЖС — частота желудочковых сокращений, ЧСС — частота сердечных сокращений, NYHA — New York Heart Association.

скрининга являлось несоответствие дизайна исследования и отсутствие заданных данных. Таким образом, окончательно в наш обзор было включено 11 РКИ [6, 9, 11-19]. Процесс отбора релевантных исследований показан на рисунке 2.

Общая характеристика исследований. Общее количество включенных в систематический обзор пациентов составило — 2379. Средний возраст пациентов составил 62,9 года. Продолжительность периода наблюдения варьировала от 6 мес. до 60 мес. Данные о дизайне исследования, конечных точках, исходных характеристиках пациентов обобщены в таблицах 1 и 2. В таблице 3 представлена характеристика основных медикаментоз-

ных препаратов и имплантируемых устройств пациентов, включенных в систематический обзор.

Конечные точки и неблагоприятные исходы. В четырех РКИ были представлены данные результатов анализа времени до события (анализ выживаемости) с указанием значений ОР. Однако в CABANA HF sub-study [19] число пациентов с ФВ ЛЖ <40% составляло <10% от общего количества больных с СН, и соответственно, данная работа в объединенный анализ выживаемости не включалась. Таким образом, в метаанализ по исходам, основанным на времени до наступления события (time-to-event analysis), были подвергнуты три РКИ (CASTLE-AF, RAFT-AF, CASTLE-HTx). Общее

Таблица 3

Общая характеристика медикаментозной терапии и частоты имплантированных устройств в исследованиях, включенных в систематический обзор

Автор, год	Методика терапии	Количество пациентов	CPT (P/D)	ИКД	иАПФ/БРА	АРНИ	ББ	АМКР	Амиодарон
PABA-CHF, 2008 [12]	катетерная абляция	41	0 (0)	НД	НД	НД	НД	НД	33 (80)
	абляция АВ-узла+CPT	40	40 (100)	НД	НД	НД	НД	НД	36 (90)
MacDonald, et al., 2013 [13]	катетерная абляция	22	НД	НД	21 (95)	НД	18 (82)	10 (45)	НД
	медикаментозная терапия	19	НД	НД	18 (95)	НД	18 (95)	3 (16)	НД
ARC-HF, 2013 [14]	катетерная абляция	26	8 (31)	НД	25 (96)	НД	24 (92)	13 (50)	3 (12)
	медикаментозная терапия	26	3 (12)	НД	26 (100)	НД	24 (92)	6 (23)	3 (12)
CAMTAF, 2014 [15]	катетерная абляция	26	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД
	медикаментозная терапия	24	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД
AATAC, 2016 [16]	катетерная абляция	102	НД	НД	94 (92)	НД	78 (76)	46 (45)	12 (12)
	медикаментозная терапия	101	НД	НД	89 (88)	НД	81 (80)	51 (50)	101 (100)
CAMERA-MRI, 2017 [17]	катетерная абляция	33	НД	НД	94 (31)	НД	88 (29)	33 (11)	НД
	медикаментозная терапия	33	НД	НД	94 (31)	НД	85 (28)	48 (16)	НД
CASTLE-AF, 2018 [6]	катетерная абляция	179	48 (27)	131 (73)	168 (94)	НД	164 (92)	НД	50 (28)
	медикаментозная терапия	184	52 (28)	132 (72)	166 (91)	НД	174 (95)	НД	46 (25)
AMICA, 2019 [18]	катетерная абляция	68	17 (25)	18 (27)	62 (91)	НД	62 (91)	44 (65)	17 (25)
	медикаментозная терапия	72	16 (22)	19 (26)	68 (94)	НД	67 (93)	48 (67)	27 (38)
CABANA HF sub-study, 2021 [19]	катетерная абляция	378	НД	НД	НД	НД	НД	НД	91 (24)
	медикаментозная терапия	400	НД	НД	НД	НД	НД	НД	176 (44)
RAFT-AF, 2022 [11]	катетерная абляция	214	25 (12)	НД	155 (72)	НД	197 (92)	51 (24)	НД
	медикаментозная терапия/абляция АВ-узла+CPT	197	29 (15)	НД	161 (82)	НД	182 (92)	53 (27)	НД
CASTLE-HTx, 2023 [9]	катетерная абляция	97	35 (36)	57 (59)	31 (32)	66 (68)	93 (96)	45 (46)	44 (45)
	медикаментозная терапия	97	38 (39)	52 (54)	40 (41)	57 (59)	91 (94)	53 (55)	46 (47)

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, ББ — бета-блокатор, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, иАПФ/БРА — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II, CPT — сердечная ресинхронизирующая терапия.

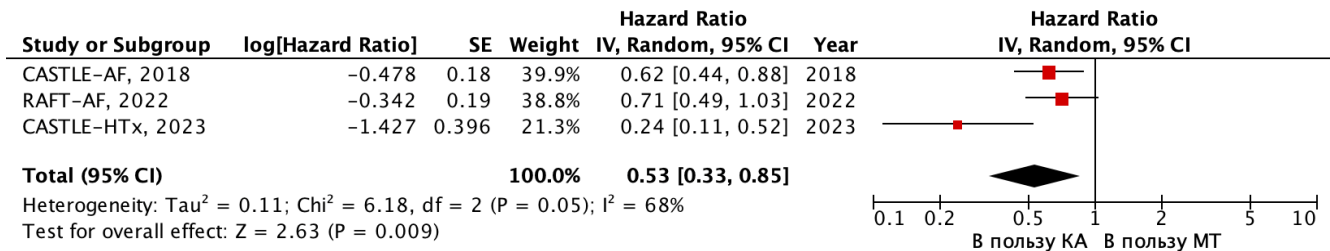


Рис. 3. Результаты метаанализа ОР комбинированной конечной точки, включающий смерть от всех причин и госпитализации по поводу СН.

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

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, КА — катетерная абляция, МТ — медикаментозная терапия, ОР — отношение рисков (hazard ratio).

количество пациентов в указанных исследованиях составило 968, большинство (79,7%) из которых были мужского пола. В группу КИЛВ были распределены 490 пациентов, в группу медикаментозного контроля ритма/ЧСС — 478 пациентов. Средний возраст пациентов составил 64,7 лет. Средняя продолжительность периода наблюдения составила 34 мес.

Смерть от всех причин и события, связанные с СН. Во всех трех РКИ первичной конечной точкой явля-

лась комбинированная конечная точка, включающая смерть от всех причин и события, связанные с СН. При этом события, связанные с СН, в некоторой степени различались между исследованиями, так в CASTLE-AF [6] и RAFT-AF она включала любую внеплановую госпитализацию в стационар по поводу СН, в то же время в CASTLE-HTx [9] она включала госпитализацию в стационар для имплантации ЛЖ вспомогательного устройства или ургентной транс-

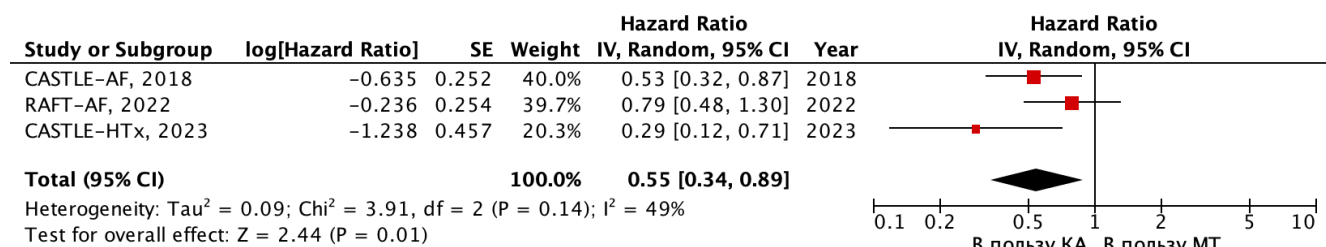


Рис. 4. Результаты метаанализа ОР смерти от всех причин.

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

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, КА — катетерная абляция, МТ — медикаментозная терапия, ОР — отношение рисков (hazard ratio).

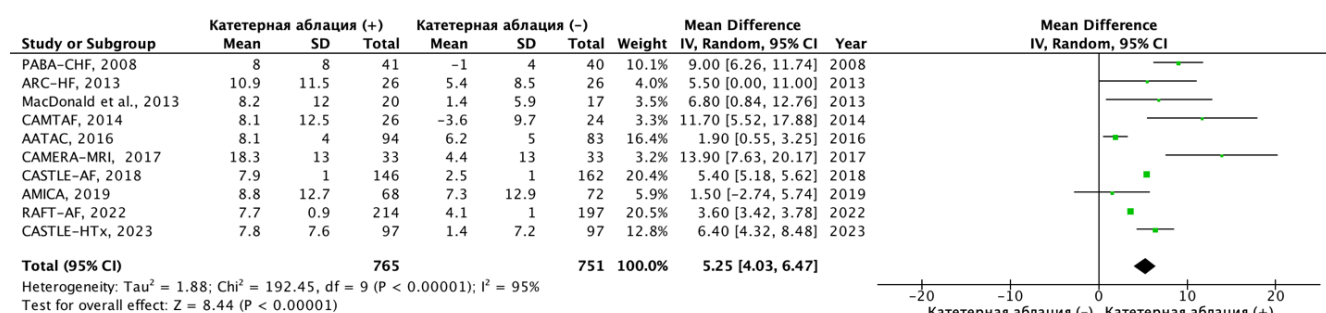


Рис. 5. Результаты метаанализа разности средних значений изменения ФВ ЛЖ в группе с и без катетерной абляции.

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 изменения ФВ ЛЖ. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

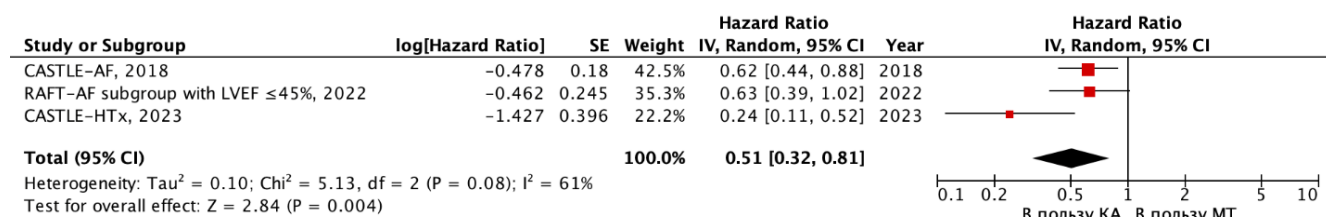


Рис. 6. Результаты метаанализа ОР комбинированной конечной точки, включающий смерть от всех причин и госпитализации по поводу СН (при включении подгруппы RAFT-AF).

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

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, КА — катетерная абляция, МТ — медикаментозная терапия, ОР — отношение рисков (hazard ratio).

плантации сердца. За время наблюдения комбинированная конечная точка возникла в 109 (22,2%) случаях в группе КИЛВ и в 175 (36,6%) случаях в группе медикаментозного контроля ритма/ЧСС. По результатам проведенного метаанализа КИЛВ по сравнению с медикаментозным контролем ритма/ЧСС была ассоциирована со статистически значимым снижением риска развития комбинированной конечной точки на 47% (ОР: 0,53; 95% ДИ: 0,33-0,85; $p=0,009$)

(рис. 3). При оценке однородности исследований был получен статистически значимый результат (хи-квадрат Пирсона был равен 6,18 при степени свободы 2; $p=0,05$), и I^2 составил 68%, что предполагает значительную гетерогенность включенных в данный анализ исследований.

Общая смертность. В данных РКИ в качестве одной из основных вторичных конечных точек была смертность от всех причин. За время наблюдения

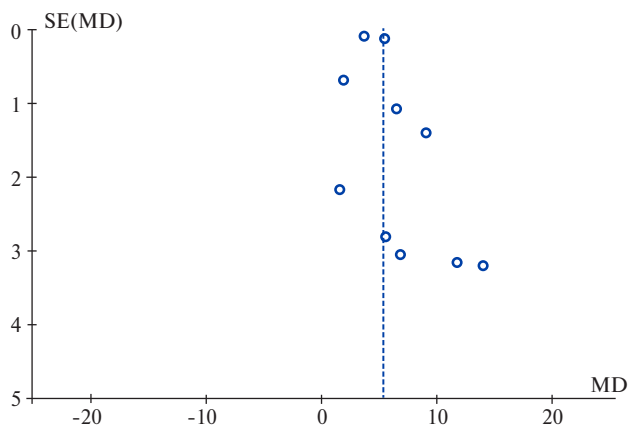


Рис. 7. Воронкообразная диаграмма (Funnel plot) для оценки систематической ошибки.

в группе КИЛВ умерли 61 (12,4) пациент и 99 (20,7%) в группе медикаментозного контроля ритма/ЧСС. По результатам проведенного метаанализа КИЛВ по сравнению с медикаментозным контролем ритма/ЧСС была ассоциирована со статистически значимым снижением риска смертности от всех причин на 45% (ОР: 0,55; 95% ДИ: 0,34-0,89; $p=0,01$) (рис. 4). При оценке однородности исследований был получен статистически незначимый результат (хи-квадрат Пирсона был равен 3,91 при степени свободы 2; $p=0,14$), однако I^2 составил 49%, что предполагает умеренную гетерогенность включенных в данный анализ исследований.

Изменение ФВ ЛЖ. В 10 исследованиях ($n=1516$) оценивалось влияние КИЛВ на изменение ФВ ЛЖ по сравнению с медикаментозным контролем ритма/ЧСС или аблацией атриовентрикулярного (АВ) узла с бивентрикулярной стимуляцией, в 5 из них увеличение ФВ ЛЖ рассматривалась как первичная конечная точка исследования. Примечательно, что во всех исследованиях контроль ритма с помощью КИЛВ приводил к улучшению ФВ ЛЖ по сравнению с исходным уровнем. Нами был выполнен метаанализ разности средних значений изменения ФВ ЛЖ в динамике после КИЛВ по сравнению с медикаментозным контролем ритма/ЧСС или аблацией АВ-узла с бивентрикулярной стимуляцией (рис. 5). Как следует из рисунка 5, в группе пациентов, подвергшихся КИЛВ, отмечалось улучшение ФВ ЛЖ по сравнению с медикаментозным контролем ритма/ЧСС или аблацией АВ-узла с бивентрикулярной стимуляцией, так средневзвешенная разность значений изменения ФВ ЛЖ в динамике после 6-12 мес. после КИЛВ составила 5,25% (95% ДИ: 4,03-6,47), 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 ре-

зультат (хи-квадрат Пирсона равен 192,4 при степени свободы 9, $p<0,001$); а также $I^2=95\%$, что предполагает высокую гетерогенность в целом по всем исследованиям.

Анализ чувствительности. С целью оценки влияния отдельных исследований на взвешенный эффект и гетерогенность был проведен анализ чувствительности. Учитывая, что в подгрупповом анализе исследования RAFT-AF [11], в подгруппе с ФВ ЛЖ $\leq 45\%$ риск развития первичной комбинированной точки в группе КИЛВ по сравнению с медикаментозной терапией (ОР: 0,63; 95% ДИ: 0,39-1,02) был ниже (хоть и статистически незначимо), чем в общем анализе (ОР: 0,71; 95% ДИ: 0,49-1,03), данные результаты включены в метаанализ. Как видно на рисунке 6, при включении результатов подгруппы больных с ФВ ЛЖ $\leq 45\%$ в метаанализ, взвешенный эффект и гетерогенность существенно не изменились.

Оценка публикационного смещения. Для качественной оценки наличия систематической ошибки метаанализа, включающего ≥ 10 исследований, были построены воронкообразные диаграммы (Funnel plot). При визуальной оценке воронкообразной диаграммы при анализе разности средних значений изменения ФВ ЛЖ в динамике после КИЛВ по сравнению с медикаментозным контролем ритма/ЧСС выраженной асимметрии обнаружено не было (рис. 7). Данное заключение было подтверждено количественными результатами теста Эггера: $t=0,67$; $df=8,0$; $p=0,518$.

Обсуждение

Оптимальная роль КИЛВ в лечении пациентов с ФП и ХСНнФВ в настоящее время менее четко определена, чем у пациентов с ФП без СН. У пациентов с ФП и СН стратегия контроля ритма с помощью КИЛВ часто является терапией второй линии и проводится только при неэффективности медикаментозного контроля ритма/ЧСС, за исключением особых состояний, например, когда высока вероятность кардиомиопатии, индуцированной тахикардией. За последние годы были проведены ряд РКИ, которые показали потенциальную пользу КИЛВ у пациентов с ФП и ХСНнФВ. Прежде чем приступить к обсуждению непосредственно результатов нашего метаанализа в контексте с опубликованными ранее схожими работами, мы позволили первоначально в рамках данного систематического обзора осветить ключевые аспекты наиболее крупных РКИ, в которых изучалось влияние КИЛВ на прогноз пациентов с ФП и ХСН.

Исследование CASTLE-AF [6] было первым крупным многоцентровым РКИ, в котором оценивалось влияние КИЛВ на прогноз у пациентов с ФП и ХСНнФВ. В этом исследовании проводилось сравнение КИЛВ и медикаментозного контроля ритма/ЧСС у 363 пациентов с симптомной ФП (включая 118

пациентов с пароксизмальной ФП) и СН с ФВ ЛЖ <35% (в среднем 32%). В течение медианы наблюдения в 37,8 мес. первичная комбинированная конечная точка, включающая смерть от всех причин и незапланированную госпитализацию по причине СН, возникла у значительно меньшего числа пациентов в группе КИЛВ, чем в группе медикаментозной терапии (51 пациент (28,5%) vs 82 пациента (44,6%); ОР: 0,62; 95% ДИ: 0,43-0,87; $p=0,007$). Кроме того, в отношении вторичных конечных точек, в группе КИЛВ также отмечался более низкий риск смерти от всех причин, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации по поводу СН.

В то же время недавно опубликованное исследование RAFT-AF [11] показало противоречивые результаты по сравнению с исследованием CASTLE-AF. В данном РКИ проводилось сравнение эффективности КИЛВ с медикаментозным контролем ЧСС и/или аблацией АВ-узла с бивентрикулярной стимуляцией у 411 пациентов с симптомной ФП (включая 30 пациентов с пароксизмальной ФП) и СН (средняя ФВ ЛЖ 41%). Первичной комбинированной конечной точкой была смерть от всех причин или события, связанные с СН, определяемые как госпитализация в медицинское учреждение на срок >24 ч или клиническое ухудшение СН, потребовавшее внутривенное введение диуретика в отделении неотложной помощи или внеплановый визит к врачу, связанный с необходимостью увеличения доз принимаемых лекарственных препаратов терапии СН. В течение периода наблюдения 37,4 [24,7-53,7] мес. комбинированная первичная конечная точка возникла у 50 из 214 (23,4%) в группе КИЛВ и у 64 пациентов из 197 (32,5%) в группе контроля ЧСС (ОР: 0,71; 95% ДИ: 0,49-1,03; $p=0,066$).

Предполагается наличие нескольких возможных причин данных противоречивых результатов; во-первых, в исследовании RAFT-AF у пациентов, которые не поддавались медикаментозному контролю ЧСС, проводилась аблация АВ-узла с бивентрикулярной стимуляцией, кроме того, контроль ЧСС был более строгим, чем в исследовании CASTLE-AF. Это могло быть одной из причин того, что в исследовании RAFT-AF частота событий в контрольной группе была ниже, чем в исследовании CASTLE-AF. Во-вторых, в критериях включения в исследование RAFT-AF не было ограничений по ФВ ЛЖ, и в исследование были включены пациенты (~40%) с СН с умеренно сниженной ФВ (СНусФВ) и СН с сохраненной ФВ (СНсФВ). Однако влияние КИЛВ на прогноз у пациентов с СНусФВ и СНсФВ все еще недостаточно изучено, и необходимы дальнейшие исследования.

При обсуждении влияния катетерной аблации на прогноз пациентов с ФП нельзя не упомянуть крупнейшее РКИ SABANA [20], в которое вошли 2204

пациента с симптомными формами ФП. В данном исследовании не удалось доказать преимущество стратегии аблации при ФП над медикаментозной терапией в отношении развития комбинированной первичной конечной точки, включающей смерть, инвалидизирующее острое нарушение мозгового кровообращения, серьезные кровотечения или остановку сердца. Однако были обнаружены статистически значимые различия в отношении развития вторичных конечных точек, а именно риска смерти или госпитализации по сердечно-сосудистым причинам (ОР: 0,83; 95% ДИ: 0,74-0,93; $p=0,001$) и рецидива ФП (ОР: 0,52; 95% ДИ: 0,45-0,60; $p<0,001$), которые были существенно ниже в группе катетерной аблации по сравнению с группой медикаментозной терапии.

В 2021г опубликованы результаты субанализа исследования SABANA [19], в который было включено 778 (35%) пациентов, из которых 378 больных были рандомизированы в группу КИЛВ, а 400 — медикаментозной терапии. В целом в анализ включались пациенты, исходно имеющие СН с функциональным классом NYHA $\geq$ II. Отметим, что диагноз ХСН определялся только на основании симптомов, и данные значений ФВ ЛЖ были доступны только для 73% пациентов и составляли >50% и 40-49% в 79% и в 11,7% случаях, соответственно, и лишь у 9,3% больных ФВ ЛЖ была <40%. Тем не менее анализ показал, что в группе КИЛВ по сравнению с группой на медикаментозной терапии в течение периода наблюдения 48,5 мес. наблюдалось снижение риска развития первичной комбинированной конечной точки на 36% (ОР: 0,64; 95% ДИ: 0,41-0,99) и снижение смертности от всех причин на 43% (ОР: 0,57; 95% ДИ: 0,33-0,96) по сравнению с применением только медикаментозной терапии. Кроме того, риск рецидива ФП статистически значимо был ниже в группе КИЛВ (ОР: 0,56; 95% ДИ: 0,42-0,74). Однако *post hoc* анализ с включением только пациентов с имеющимися данными о значении ФВ ЛЖ показал отсутствие статистически значимого влияния КИЛВ на смертность (ОР: 0,51; 95% ДИ: 0,23-1,12). По мнению авторов, в подгруппе больных с ФВ ЛЖ <40% было недостаточно пациентов для надежной оценки влияния КИЛВ на смертность.

По-видимому, эффективность катетерной аблации у пациентов с ФП и СН в исследовании SABANA больше относится к другой части спектра СН, по сравнению с больными, включенными в CASTLE-AF. Поскольку, как уже отмечалось, большинство больных с СН, включенных в данный субанализ, имели ФВ ЛЖ $\geq$ 50% (артериальная гипертензия и/или гипертрофия ЛЖ наблюдались исходно у 92% пациентов), и по данным апостериорного анализа, катетерная аблация в данной подгруппе пациентов с СНсФВ снижала смертность от всех причин на 60% по сравнению с медикаментозной терапией (ОР:

0,40; 95% ДИ: 0,18-0,88). Однако для подтверждения данных результатов требуется проведение заранее спланированных крупных РКИ с участием пациентов с подтвержденным наличием СНсФВ.

Длительное время отсутствовали данные РКИ по эффективности КИЛВ в улучшении прогноза у пациентов с ФП и терминальной СН. Однако совсем недавно были опубликованы результаты исследования CASTLE-HTx [9], где в группу КИЛВ и медикаментозной терапии были распределены по 97 пациентов с симптомной ФП и СН, направленных для оценки показаний к трансплантации сердца. Отметим, что >50% пациентов имели функциональный класс по NYHA ≥III, а среднее значение ФВ ЛЖ составило 29±6% и 25±6% в группе КИЛВ и медикаментозной терапии, соответственно. Первичной конечной точкой была определена композитная точка, включающая смерть от всех причин, имплантацию ЛЖ вспомогательного устройства или ургентную трансплантацию сердца. В течение периода наблюдения 18,0 [14,6-22,6] мес. комбинированная первичная конечная точка возникла у значительно меньшего числа пациентов в группе КИЛВ по сравнению с группой медикаментозного лечения (8 пациентов (8%) vs 29 пациентов (30%)) (ОР: 0,24; 95% ДИ: 0,11-0,52; $p<0,001$). Смерть от всех причин произошла у 6 пациентов (6%) в группе КИЛВ и у 19 пациентов (20%) в группе медикаментозной терапии (ОР: 0,29; 95% ДИ: 0,12-0,72). Таким образом, данные результаты позволяют предположить, что КИЛВ также может оказаться перспективным методом в качестве эффективной стратегии и при лечении терминальной стадии СН.

За последние годы был проведен ряд метаанализов, которые подтвердили положительное влияние КИЛВ на прогноз у пациентов с ФП и ХСНсФВ. В 2022г Şaylık F, et al. опубликован метаанализ, в который были включены 2187 пациентов из 10 РКИ [21]. Метаанализ показал, что пациенты, подвергшиеся КИЛВ, имели более низкую частоту смертности от всех причин, чем пациенты, которые были на медикаментозной терапии (относительный риск: 0,64; 95% ДИ: 0,5-0,82; $p<0,01$). В группе КИЛВ наблюдалось большее улучшение ФВ ЛЖ, чем в группе медикаментозной терапии (средняя разница: 5,38; 95% ДИ: 1,80-8,97; $p<0,01$).

В 2023г Lin C, et al. опубликован обновленный метаанализ, включающий 9 РКИ с участием 2100 пациентов, из которых 1062 больных были распределены в группу КИЛВ и 1038 — медикаментозной терапии [7]. По данным метаанализа, стратегия контроля ритма с помощью КИЛВ была ассоциирована со статистически значимым уменьшением частоты смертности от всех причин по сравнению с медикаментозной терапией (9,2% vs 14,1%; отношение шансов (ОШ): 0,62; 95% ДИ: 0,47-0,82). Однако в вышеуказанных

метаанализах имелись определенные ограничения, которые следует отметить, во-первых, в метаанализы были включены небольшие РКИ с малым количеством пациентов и коротким периодом наблюдения (6 мес.), и что не менее важно в большинстве из них увеличение ФВ ЛЖ или улучшение качества жизни рассматривались как первичная конечная точка исследования, т.е. данные исследования изначально не были спланированы для оценки выживаемости пациентов. Во-вторых, в эти метаанализы для оценки влияния КИЛВ на смертность были включены результаты субанализа исследования SAVANA [19], а учитывая, что в данном анализе число больных с ФВ ЛЖ было <40% (9,3%), то объединять результаты с общей популяцией больных с ХСНсФВ является не совсем корректным.

Вышеуказанные ограничения были учтены в недавно опубликованном метаанализе в журнале Europace [8]. Метаанализ 3 РКИ (AATAC, 2016 [16]; CASTLE-AF, 2018 [6] и RAFT-AF, 2022 [11]) с участием 977 пациентов, со средней продолжительностью наблюдения не менее 2 лет показал, что КИЛВ была ассоциирована с значительным снижением частоты смертности от всех причин по сравнению с медикаментозной терапией (относительный риск: 0,61; 95% ДИ: 0,44-0,84, $p=0,003$). Кроме того, КИЛВ привела к значительному снижению частоты госпитализаций по поводу СН (относительный риск: 0,60; 95% ДИ: 0,49-0,74, $p<0,001$).

Однако в указанных работах [7, 21], включая последнюю [8], метаанализ РКИ проводился по исходам, основанным на бинарных данных (в т.ч. в отношении выживаемости), а в качестве обобщенной меры исхода использовался относительный риск или ОШ. Однако указанный подход чаще всего может быть неоптимальным, поскольку в данном случае не учитывается выбывание пациентов (цензурированные наблюдения), не учитываются возможные различия периода наблюдения между исследуемыми когортами (т.е. группой вмешательства и контрольной группой).

Мы, в свою очередь, впервые провели метаанализ РКИ по исходам, основанным на времени до наступления события (time-to-event analysis), который учитывает не только факт наступления события, но и время его возникновения с учетом цензурированных наблюдений. При этом мы использовали подход, основанный на анализе логарифмированных по натуральному основанию ОР и их стандартных ошибок среднего. Кроме того, в наш метаанализ впервые в отличие от предыдущих работ было включено недавно РКИ (CASTLE-HTx) с участием пациентов с терминальной СН [9]. В целом в наш метаанализ было включено 3 наиболее крупных РКИ (CASTLE-AF, RAFT-AF и CASTLE-HTx) [6, 9, 11] с участием 968 пациентов, при этом ФВ ЛЖ в среднем составила 32,1%. Согласно результатам нашего анализа, в течение

ние периода наблюдения 34 мес. стратегия контроля ритма с помощью КИЛВ по сравнению с медикаментозным контролем ритма/ЧСС была ассоциирована со снижением риска комбинированной конечной точки, а именно смертности или госпитализации по поводу СН на 47%. Кроме того, при анализе вторичных точек показано, что КИЛВ ассоциирована также со статистически значимым снижением риска смертности от всех причин на 45%. Данное положительное влияние КИЛВ на смертность и повторную госпитализацию может быть обусловлено как уменьшением частоты повторных рецидивов ФП, так улучшением ФВ ЛЖ в группе КИЛВ по сравнению с медикаментозным контролем ритма/ЧСС. Так, по данным вышеуказанного метаанализа Lin C, et al., стратегия интервенционного лечения была ассоциирована со снижением частоты рецидивов ФП (41,6% vs 61,9%; ОШ: 0,23; 95% ДИ: 0,11-0,48) и статистически значимым улучшением ФВ ЛЖ (средняя разница: 5,65%; 95% ДИ: 3,32-7,98; $I^2=86\%$) по сравнению с медикаментозным контролем ритма/ЧСС [7]. Примечательно, что улучшение ФВ ЛЖ отмечалось даже в группе терминальной СН, так в CASTLE-HTx в группе КИЛВ через 12 мес. ФВ ЛЖ улучшилась на $7,8 \pm 7,6$ процентных пункта и на $1,4 \pm 7,2$ процентных пункта в группе медикаментозной терапии (средняя разница между группами составила 6,4 процентных пунктов (95% ДИ: 4,1-8,7)). Нами также был выполнен метаанализ разности средних значений изменения ФВ ЛЖ в динамике после КИЛВ по сравнению с медикаментозным контролем ритма/ЧСС или аблацией АВ-узла с бивентрикулярной стимуляцией, при этом средневзвешенная разность значений изменения ФВ ЛЖ в динамике после 6-12 мес. после КИЛВ составила 5,25 процентных пунктов (95% ДИ: 4,03-6,47; $p<0,001$). Высокая гетерогенность результатов разности средних значений изменения ФВ ЛЖ в нашем метаанализе, как и в ранее опубликованных работах, вероятнее всего обусловлена различными сроками и интервалами измерения динамики ФВ ЛЖ, кроме того, имелись различия в стратегии введения пациентов в контрольной группе. К тому же, в исследованиях оценка ФВ ЛЖ проводилась различными технологиями: эхокардиография, магнитно-резонансная томография или с помощью радионуклидной вентрикулографии.

Наконец, следует отметить аспект безопасности стратегии интервенционного лечения ФП у пациентов с ХСНнФВ. В течение последнего десятилетия отмечается стремительное уменьшение частоты нежелательных явлений, связанных с интервенционной

процедурой, что обусловлено улучшением технологий КИЛВ, в т.ч. увеличением числа криобаллонной изоляции легочных вен, появлением современных катетеров, как, например, THERMOCOOL SMARTTOUCH, и методик как аблация импульсным полем, а также улучшением возможностей высокоплотного картирования [4, 22-25]. Так, по данным того же метаанализа Lin C, et al., КИЛВ не приводила к увеличению частоты повторных госпитализаций (30,4% vs 35,5%; ОШ: 0,68; 95% ДИ: 0,42-1,10) и нежелательных явлений, ассоциированных с интервенционной процедурой (31,5% vs 30,9%; ОШ: 1,06; 95% ДИ: 0,83-1,35) [7]. Таким образом, на современном этапе стратегия контроля ритма с помощью катетерной аблации у пациентов с ФП и ХСНнФВ является безопасным и эффективным методом, позволяющим наряду с оптимальной медикаментозной терапией СН улучшить прогноз у данной группы пациентов.

Ограничения исследования. Во-первых, в наш систематический обзор и метаанализ включено небольшое количество исследований, кроме того, включенные исследования имели гетерогенные критерии включения/исключения, продолжительность наблюдения и различные определения событий, как, например, госпитализаций по поводу СН. Во-вторых, имелись различия в стратегии ведения пациентов в контрольной группе (контроль ритма или ЧСС), в последнем случае в ряде исследований проводился контроль ЧСС методом аблации АВ-узла и бивентрикулярной стимуляцией. В-третьих, несмотря на то, что во всех исследованиях проводилась КИЛВ, в ряде исследований проводились дополнительные линейные воздействия по крыше левого предсердия, аблация по задней стенке ЛП, т.е. в некоторых исследованиях варьировались методы и технологии катетерной аблации. Наконец, в некоторых исследованиях имелись больные, перешедшие из группы консервативной терапии в группу КИЛВ (кроссоверы).

Заключение

Стратегия контроля ритма с помощью КИЛВ у пациентов с ФП и ХСНнФВ по сравнению с медикаментозным контролем ритма/ЧСС ассоциирована со статистически значимым снижением риска развития смертности от всех причин и госпитализации по поводу СН и более значимым улучшением ФВ ЛЖ по сравнению с исходным уровнем.

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

Литература/References

- Rhythm O2. 2021;2(6Part B):754-61. doi:10.1016/j.jhroo.2021.10.011.
- Verma A, Kalman JM, Callans DJ. Treatment of Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circulation*. 2017;135(16):1547-63. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026054.
- Tarasova KA, Berdibekov BSh, Bulaeva NI, Golukhova EZ. Prognostic role of pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation and heart failure with preserved ejection fraction. *Creative Cardiology*. 2023;17(3):359-66. (In Russ.) Тарасова К.А., Бердибеков Б.Ш., Булаева Н.И., Голухова Е.З. Влияние катетерной изоляции устьев легочных вен на прогноз пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. *Креативная кардиология*. 2023;17(3):359-66. doi:10.24022/1997-3187-2023-17-3-359-366.
- Larina VN, Skiba I K, Skiba AS, et al. Heart failure and atrial fibrillation: updates and perspectives. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5018. (In Russ.) Ларина В.Н., Скиба И.К., Скиба А.С. и др. Хроническая сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий: обновления и перспективы. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5018. doi:10.15829/1560-4071-2022-5018.
- Hussain S, Sohrabi C, Providencia R, et al. Catheter Ablation for the Management of Atrial Fibrillation: An Update of the Literature. *Life (Basel)*. 2023;13(8):1784. doi:10.3390/life13081784.
- Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;378(5):417-27. doi:10.1056/NEJMoa1707855.
- Lin C, Sun M, Liu Y, et al. Catheter ablation vs. drug therapy in the treatment of atrial fibrillation patients with heart failure: An update meta-analysis for randomized controlled trials. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1103567. doi:10.3389/fcvm.2023.1103567.
- Simader FA, Howard JP, Ahmad Y, et al. Catheter ablation improves cardiovascular outcomes in patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Europace*. 2023;25(2):341-50. doi:10.1093/europace/euac173.
- Sohns C, Fox H, Marrouche NF, et al. Catheter Ablation in End-Stage Heart Failure with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2023;389(15):1380-9. doi:10.1056/NEJMoa2306037.
- Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898. doi:10.1136/bmj.l4898.
- Parkash R, Wells GA, Rouleau J, et al. Randomized Ablation-Based Rhythm-Control Versus Rate-Control Trial in Patients With Heart Failure and Atrial Fibrillation: Results from the RAFT-AF trial. *Circulation*. 2022;145(23):1693-704. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057095.
- Khan MN, Jais P, Cummings J, et al. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1778-85. doi:10.1056/NEJMoa0708234.
- MacDonald MR, Connelly DT, Hawkins NM, et al. Radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation in patients with advanced heart failure and severe left ventricular systolic dysfunction: a randomised controlled trial. *Heart*. 2011;97(9):740-7. doi:10.1136/hrt.2010.207340.
- Jones DG, Haldar SK, Hussain W, et al. A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(18):1894-903. doi:10.1016/j.jacc.2013.01.069.
- Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, et al. A randomized controlled trial of catheter ablation versus medical treatment of atrial fibrillation in heart failure (the CAMTAF trial). *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(1):31-8. doi:10.1161/CIRCEP.113.000806.
- Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, et al. Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device: Results From the AATAC Multicenter Randomized Trial. *Circulation*. 2016;133(17):1637-44. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019406.
- Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT, et al. Catheter Ablation Versus Medical Rate Control in Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction: The CAMERA-MRI Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(16):1949-61. doi:10.1016/j.jacc.2017.08.041.
- Kuck KH, Merkely B, Zahn R, et al. Catheter Ablation Versus Best Medical Therapy in Patients With Persistent Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure: The Randomized AMICA Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12(12):e007731. doi:10.1161/CIRCEP.119.007731.
- Packer DL, Piccini JP, Monahan KH, et al. Ablation Versus Drug Therapy for Atrial Fibrillation in Heart Failure: Results From the CABANA Trial. *Circulation*. 2021;143:1377-90.
- Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(13):1261-74. doi:10.1001/jama.2019.0693.
- Şaylık F, Çınar T, Akbulut T, et al. Comparison of catheter ablation and medical therapy for atrial fibrillation in heart failure patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Lung*. 2023;57:69-74. doi:10.1016/j.hrtlung.2022.08.012.
- Dedukh EV, Artyukhina EA. The role of high-density mapping in atrial fibrillation ablation. *Journal of Arrhythmology*. 2021;28(1):33-7. (In Russ.) Дедух Е.В., Артюхина Е.А. Роль высокорешетчатого картирования в лечении фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*. 2021;28(1):33-7. doi:10.35336/VA-2021-1-33-37.
- Golukhova EZ, Bulaeva NI, Alexandrova SA, et al. Quantification of epicardial adipose tissue by computed tomographic scanning as a prognostic criterion of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Kardiologiya*. 2023;63(8):3-10. (In Russ.) Голухова Е.З., Булаева Н.И., Александрова С.А. и др. Количественная оценка эпикардиальной жировой ткани с помощью компьютерной томографии как прогностический критерий рецидива фибрилляции предсердий после катетерной абляции. *Кардиология*. 2023;63(8):3-10. doi:10.18087/cardio.2023.8.n2168.
- Golukhova E, Bulaeva N, Alexandrova S, et al. Prognostic Value of Characterizing Myocardial Tissue by Cardiac MRI with T1 Mapping in HFpEF Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022;11(9):2531. doi:10.3390/jcm11092531.
- Avanesyan GA, Saparbaev AA, Filatov AG, et al. Pulsed field ablation in the treatment of atrial fibrillation. *Creative Cardiology*. 2021;15(3):332-41. (In Russ.) Аванесян Г.А., Сапарбаев А.А., Филатов А.Г. и др. Абляция импульсным полем в лечении фибрилляции предсердий. *Креативная кардиология*. 2021;15(3):332-41. doi:10.24022/1997-3187-2021-15-3-332-341.



Итоги XI Международного Форума Молодых кардиологов Российского кардиологического общества "Современные тренды развития кардиологии: новые клинические решения"

Ляпина И. Н., Кручинова С. В.

Завершил свою работу XI Международный Форум Молодых кардиологов Российского кардиологического общества (РКО) "Современные тренды развития кардиологии: новые клинические решения", который проходил 31 мая — 1 июня в городе Краснодар (рис. 1).

В Форуме приняли участие более тысячи молодых врачей и ученых нашей страны, а также из Белоруссии, Кыргызстана, Азербайджана, Индонезии, Европы, Англии.

РКО выделило 60 грантов различных категорий, а Краснодарское кардиологическое общество — 15, что позволило молодым специалистам посетить солнечный Краснодар.

Научная программа Форума включала 43 симпозиума, 6 мастер-классов (ультразвуковые исследования, электрокардиография, интерактивный разбор клинических случаев, мастер класс по медицинской статистике), а также воркшоп "Поздравляем, вы получили грант". В коллаборации с независимой национальной академией доказательной медицины был проведен научный симпозиум, посвященный детальному разбору этапов формирования научного исследования, начи-

ная от зарождения научной мысли до этапа публикации результатов исследования в высокорейтинговых журналах.

Помимо научных симпозиумов и мастер-классов, был проведен конкурс клинических случаев, конкурс научных работ на русском и английском языках, а также был организован ежегодный флешмоб Молодых кардиологов (рис. 2).

Во второй день Форума прошел легендарный Кардиоквест (рис. 3), модератором которого стала Кручинова С. В. (Краснодар). Молодые талантливые ученые показали свои знания, умение работать в команде, а также решать сложные задачи по междисциплинарным тематикам.

В завершении итогов Форума были представлены победители конкурсов молодых ученых и Кардиоквеста. Особое внимание хочется уделить тому, что среди победителей конкурса молодых ученых были не только ординаторы и аспиранты, но и студент 4 курса. Первое место среди победителей конкурса оригинальных работ молодых ученых на русском языке разделили: **Никулин Дмитрий Андреевич** (Москва) и **Марков Юрий Николаевич** (Набережные Челны,



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Итоги Форума Молодых кардиологов РКО – 2024

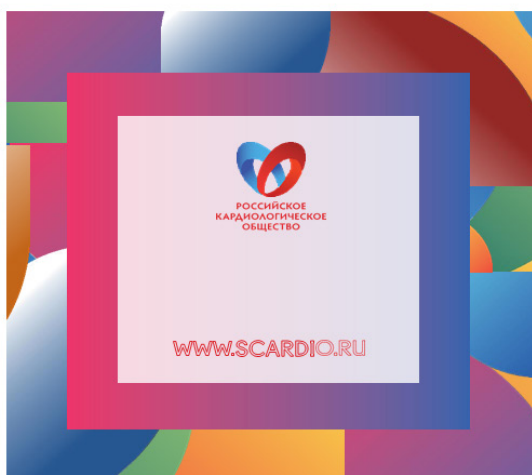


Рис. 1. Итоги Форума.



Рис. 2. Флешмоб Молодых кардиологов.



Рис. 3. Кардиоквест 2024.

республика Татарстан). Второе место было отдано работе **Луконина Ильи Андреевича** (Краснодар), а третье место в конкурсе занял **Панагов Залим Григорьевич** (Москва). Среди участников конкурса молодых ученых на английском языке первое место было отдано работе **Фроловой Екатерины Станиславовны** (Барнаул), второе место заняла **Бердышева Виктория Александровна** (Санкт-Петербург), а третье место разделили — **Талибова Саялы Махмад кызы** (Москва) и **Магамадов Иса Супьянович** (Санкт-Петербург).

Впечатлениями о конкурсе молодых ученых на английском языке делится его победитель — **Фролова Екатерина** (Барнаул):

"В конкурсе исследований на английском языке участвовало более десяти молодых кардиологов с уверенным владением английского. Поэтому перед выступлением было очень волнительно! Однако волнение ушло, как только я увидела целый зал таких же как я молодых врачей с горящими глазами. Вопросы жюри после доклада позволили взглянуть на свою тему с другой стороны и задали вектор для доработки материала. Ценными призами за призовые места стали тревел-гранты на последующие мероприятия Российского кардиологического общества. Что действительно ценно и, безусловно, оказывает дополнительную поддержку молодым специалистам!"

В конкурсе клинических случаев первое место было отдано случаю, представленному **Образцовой Лолитой Андреевной** (Санкт-Петербург), второе место заняла **Точеная Арина Сергеевна** (Краснодара), а третье место разделили **Дрогашевская Наталья Валерьевна** (Москва) и **Карпова Евгения Иссаевна** (Кемерово).

С тезисами работ молодых ученых, представленных на Форуме Молодых кардиологов РКО 2024, можно ознакомиться в опубликованных материалах Форума [1].

В командном конкурсе Кардиоквест также определены три команды победителей: 1 место — **"Com-motio Cordis Almazz"** (Санкт-Петербург), 2 место — **"Подострые козырьки"** (Краснодар), 3 место — **"Сердце Москвы"** (Москва) (рис. 4).

РКО наградило победителей конкурсов и Кардиоквеста получением тревел-грантов на посещение Национального конгресса кардиологов в 2024г, Международного Форума "Российские дни сердца" или Международного Форума Молодых кардиологов РКО в 2025г.

Впечатлениями о Форуме делится команда молодых кардиологов "Что было с сердцем?" (НИИСС ССХ им. А. Н. Бакулева, Москва) (рис. 5):

"Мы, молодые кардиологи центра сердечно-сосудистой хирургии, которым представилась возможность посетить великолепные доклады коллег, познакомиться и подружиться с докторами со всей страны. Спасибо организаторам за предоставленную возможность показать свои научные результаты в дни форума, обсудить их в приятной и дружеской атмосфере и получить ценные искренние советы от опытных коллег со всей страны.

Особое место в памяти теперь занимает Кардиоквест, и, особенно, атмосфера его проведения. Задания сложные, разносторонние, продуманные до мелочей. Соперники сильные, уверенные и смелые. При этом атмосфера конкурса максимально дружеская и приятная. В этом большая заслуга организаторов и лично Софии Владимировны, за что им огром-



1 МЕСТО

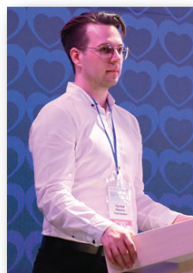
ТРЕВЕЛ-ГРАНТ НА Форум молодых кардиологов – 2025 (Самара)



Шабутдинова
Ольна
Рафисовна



Филатова
Анастасия
Егоровна



Суслов
Никита
Сергеевич



Хатламаджиян
Вячеслав
Владимирович



Шаропов
Сино
Дилшодович



Тимофей
Алексеевич Петров



Лусине
Лоренцевна
Саркисян



Арина Сергеевна
Точеная



Александр Андреевич
Корнеев



Павел Викторович Филиппов

«Подострые
козырьки»

2 МЕСТО

ТРЕВЕЛ-ГРАНТ НА НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ – 2024 (Санкт-Петербург)

3 МЕСТО



Замятин
Роман
Александрович

Филиппов
Константин
Георгиевич

Дрогашевская
Наталья
Валерьевна

Саматова
Камила
Саматовна

Косулина
Василиса
Михайловна

ТРЕВЕЛ-ГРАНТ НА НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ – 2024 (Санкт-Петербург)

Рис. 4. Итоги Кардиоквеста.



Рис. 5. Команда "Что было с сердцем?" — представители НИИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева, Москва.



Рис. 6. Жюри Кардиоквеста.



Рис. 7. Молодые кардиологи и кардиохирурги — докладчики Форума.

ная безмерная благодарность. Хочется сказать молодым коллегам не стесняться, действовать и следить за обществом молодых кардиологов. Здесь всегда любят и ждут. Удачи всем нам и новых свершений!"

Итоги Форума подводит докладчик мероприятия и жюри Кардиоквеста, к.м.н. Заславская Екатерина (Санкт-Петербург) (рис. 6):

"Ежегодный форум молодых кардиологов — праздник, который мы с нетерпением ждем каждый год. Хочется выразить огромную благодарность Шляхто Евгению Владимировичу, Таничевой Анастасии Александровне за то, что этот форум существует, за великолепную организацию, за интересные симпозиумы, за то, что зародили традицию общения и обсуж-

дения среди участников форума, и отдельное спасибо за конкурсные программы молодых кардиологов. Каждый год меня искренне восхищает уровень докладов молодых кардиологов, это и интересно, и актуально, и не оторвано от реальной клинической практики. Кардиоквест, мне кажется, не имеет аналогов, он собирает команды молодых кардиологов со всей России, и даже из новых регионов, а главное, участие в нем бесценный опыт, новые знакомства, новая дружба и иногда и новые

научные руководители. Это дружеская, позитивная атмосфера, это новые знания, это азарт и адреналин."

На церемонии закрытия Форума были объявлены планы проведения следующего Форума Молодых кардиологов в 2025г в городе Самара 30-31 мая.

Состоявшийся Форум Молодых кардиологов вдохновил участников на новые научные свершения и активную работу в профессиональной деятельности, реализацию совместных проектов Рабочей группы "Молодые кардиологи" РКО (рис. 7).

Молодые специалисты уже начали подготовку к первому этапу Битвы Эрудитов 2024, финал которой состоится на национальном конгрессе кардиологов в Санкт-Петербурге в сентябре 2024г. Команды могут присылать заявки на участие до 1 июля 2024г на почту young@scardio.ru.

От лица всей Рабочей группы мы выражаем признательность дирекции Российского кардиологического общества, Краснодарскому обществу кардиологов и нашим наставникам за помощь в организации проведения Форума и поддержку научно-образовательных проектов молодых кардиологов.



Литература/References

1. Materials of the XI Forum of Young Cardiologists of the Russian Society of Cardiology with international participation "Modern trends in the development of cardiology: new clinical solutions", May 31 — June 1, 2024, Krasnodar. *Russian Journal of Cardiology*. 2024; 29(5S):1-59. (In Russ.) Материалы XI Форума Молодых кардиологов Российского

кардиологического общества с международным участием "Современные тренды развития кардиологии: новые клинические решения", 31 мая — 1 июня 2024 года, Краснодар. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(5S):1-59. doi:10.15829/1560-4071-2024-5S.

Ляпина И.Н.* — к.м.н., врач-кардиолог, с.н.с. отдела клинической кардиологии ФГБНУ "НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний", председатель рабочей группы "Молодые кардиологи" Российского кардиологического общества, Кемерово, Россия, ORCID: 0000-0002-4649-5921, Кручинова С.В. — к.м.н., врач-кардиолог ГБУЗ "НИИ-ККБ № 1" МЗ КК; ассистент кафедры терапии № 1 ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ, секретарь Рабочей группы "Молодые кардиологи" Российского кардиологического общества по работе с образовательными проектами, Краснодар, Россия, ORCID: 0000-0002-7538-0437.

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

Для цитирования: Ляпина И.Н., Кручинова С.В. Итоги XI Международного Форума Молодых кардиологов Российского кардиологического общества "Современные тренды развития кардиологии: новые клинические решения". *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(2S):5996. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5996. EDN LRCRBG

For citation: Lyapina I.N., Kruchinova S.V. Results of the XI Forum of Young Cardiologists of the Russian Society of Cardiology with international participation "Modern trends in the development of cardiology: new clinical solutions". *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(2S):5996. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5996. EDN LRCRBG

Рукопись получена/Received: 03.06.2024
Принята к публикации/Accepted: 05.06.2024



