

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Транскатетерное и хирургическое протезирование аортального клапана. Обзор главных исследований

Отдаленные результаты ТИАК: одноцентровое наблюдательное исследование

Непосредственные результаты AVNeo в сочетании коронарным шунтированием

Прогностическое значение феномена no-reflow при ИМ: роль тяжести ишемического повреждения

Прогностическое значение нового индекса жесткости артерий START у пациентов с ИБС после КШ

Эффективность прогностических шкал в оценке риска впервые возникшей ФП у больных ИМпST после ЧКВ

Количественная компьютерно-томографическая коронарография у пациентов с острым ИМ: ассоциация с кардиоспецифическими биомаркерами

Оценка липопротеина(a) – нового фактора ССР

Особенности микробиома АСБ

В поисках оптимальной антигипертензивной комбинации. Фокус на азилсартана медоксомил/хлорталидон

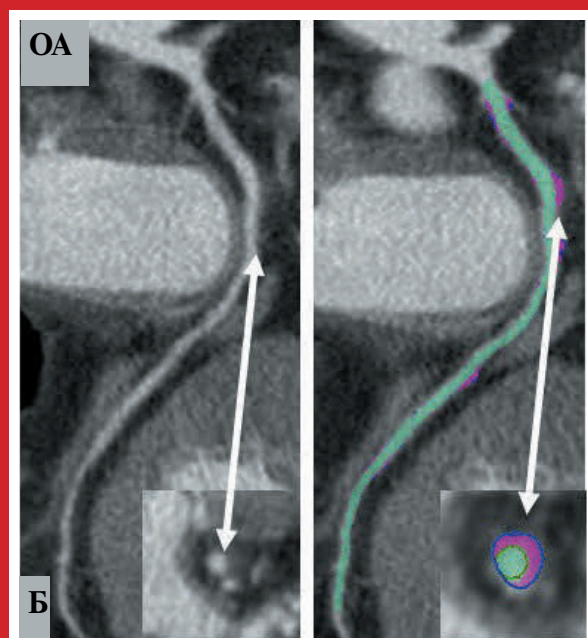


Рис. 3. Клинический пример пациента MINOCA. В проксимальном сегменте ОА, стеноз 30%. См. на стр. 86.



В ФОКУСЕ:

Современные достижения в кардиологии

Новый образовательный проект РКО

NEXUS

АКАДЕМИЯ КОМОРБИДНОСТИ

Как лечить пациента с множественными заболеваниями?

Как применять клинические рекомендации по разным нозологиям?

Где найти разбор клинических случаев сложных пациентов?

Переходи на сайт nexusacademy.ru
для ответа на эти и многие другие вопросы.



Отсканируй QR-код — это наш сайт



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

**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.roscardio.ru,
cardio.medi.ru/66.htm

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

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

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

**Открытый доступ к архивам
и текущим номерам**

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

**Ответственность за достоверность
рекламных публикаций несет рекламодатель**

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

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

Подписано в печать: 28.12.2024

Цена свободная

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 29 (12) 2024

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алекян Б. Г. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Арутюнов Г. П. (Москва) д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН
Барбараш О. Л. (Кемерово) д.м.н., профессор, академик РАН
Беленков Ю. Н. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Бойцов С. А. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Васюк Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор
Виллевальде С. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Галявич А. С. (Казань) д.м.н., профессор
Дупляков Д. В. (Самара) д.м.н., профессор
Иртюга О. Б. (Санкт-Петербург) к.м.н., доцент
Карпов Р. С. (Томск) д.м.н., профессор, академик РАН
Карпов Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор
Кобякова О. С. (Москва) д.м.н., профессор
Козилова Н. А. (Пермь) д.м.н., профессор
Конради А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН
Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Лопатин Ю. М. (Волгоград) д.м.н., профессор
Мареев В. Ю. (Москва) д.м.н., профессор
Моисеева О. М. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Недогода С. В. (Волгоград) д.м.н., профессор
Недошивин А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Никулина С. Ю. (Красноярск) д.м.н., профессор
Ревинвили А. Ш. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Стародубов В. И. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Таратухин Е. О. (Москва) к.м.н., доцент
Чазова И. Е. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Чумакова Г. А. (Барнаул) д.м.н., профессор
Шальнова С. А. (Москва) д.м.н., профессор
Якушин С. С. (Рязань) д.м.н., профессор

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

Адрес Редакции:

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

Издательство:

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)
Атьков О. Ю. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)
Голухова Е. З. (Москва)
Готье С. В. (Москва)
Кашталап В. В. (Кемерово)
Концевая А. В. (Москва)
Космачева Е. Д. (Краснодар)
Либис Р. А. (Оренбург)
Мацкеплишвили С. Т. (Москва)
Михайлов Е. Н. (Санкт-Петербург)
Недбайкин А. М. (Брянск)
Овчинников Д. А. (Санкт-Петербург)
Олейников В. Э. (Пенза)

Палеев Ф. Н. (Москва)
Периуков И. В. (Воронеж)
Покровский С. Н. (Москва)
Попов С. В. (Томск)
Протасов К. В. (Иркутск)
Рагино Ю. И. (Новосибирск)
Скибицкий В. В. (Краснодар)
Тюрина Т. В. (Ленинградская область)
Хаишева Л. А. (Ростов-на-Дону)
Хлудеева Е. А. (Владивосток)
Чернова А. А. (Красноярск)
Чернявский А. М. (Новосибирск)
Шульман В. А. (Красноярск)
Явелов И. С. (Москва)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)
Стефан Анкер (Германия)
Салим Беркинбаев (Казахстан)
Рихард Чешка (Чешская республика)
Франческо Косентино (Италия)
Роберто Феррари (Италия)
Жан Шарль Фрушар (Франция)
Владимир Габинский (США)
Владимир Коваленко (Украина)
Мишель Комажда (Франция)
Равшанбек Курбанов (Узбекистан)
Стивен Ленц (США)

Жильбер Массар (Франция)
Маркку Ниеминен (Финляндия)
Питер Нильсон (Швеция)
Джанфранко Парати (Италия)
Михаил Попович (Молдова)
Фаусто Дж. Пинто (Португалия)
Адам Торбицки (Польша)
Ярле Вааге (Норвегия)
Панагиотис Вардас (Греция)
Маргус Виигимаа (Эстония)
Хосе-Луис Заморано (Испания)

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.*

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

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

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

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

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



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Russian Society of Cardiology

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year
Circulation — 7 000 copies

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

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

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

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

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription:
www.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

№ 29 (12) 2024

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

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

ASSOCIATE EDITORS

Bagrat G. Alekryan (Moscow) Professor, Academician RAS

Grigory P. Arutyunov (Moscow) Professor, Academician RAS

Olga L. Barbarash (Kemerovo) Professor, Academician RAS

Yury N. Belenkov (Moscow) Professor, Academician RAS

Sergey A. Boytsov (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury A. Vasyuk (Moscow) Professor

Svetlana V. Villevale (St. Petersburg) Professor

Albert S. Galyavich (Kazan) Professor

Dmitry V. Duplyakov (Samara) Professor

Olga B. Irtyuga (St. Petersburg) Docent

Rostislav S. Karpov (Tomsk) Professor, Academician RAS

Yury A. Karpov (Moscow) Professor

Olga S. Kobyakova (Moscow) Professor

Natalya A. Koziolova (Perm) Professor

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

Dmitry S. Lebedev (St. Petersburg) Professor

Yury M. Lopatin (Volgograd) Professor

Viacheslav Yu. Mareev (Moscow) Professor

Olga M. Moiseeva (St. Petersburg) Professor

Sergey V. Nedogoda (Volgograd) Professor

Alexandr O. Nedoshivin (St. Petersburg) Professor

Svetlana Yu. Nikulina (Krasnoyarsk) Professor

Amiran Sh. Revishvili (Moscow) Professor, Academician RAS

Vladimir I. Starodubov (Moscow) Professor, Academician RAS

Evgeny O. Taratukhin (Moscow) Associate Professor

Irina E. Chazova (Moscow) Professor, Academician RAS

Galina A. Chumakova (Barnaul) Professor

Svetlana A. Shalnova (Moscow) Professor

Sergey S. Yakushin (Ryazan) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

Ludmila G. Ratova (St. Petersburg)

Editorial office:

119049, Moscow,

ul. Shabolovka, 23-254

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Tel. +7 (985) 768 43 18

Publisher:

Silicea-Poligraf

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

ADVISORY BOARD

Aligadzhi A. Abdullaev (Makhachkala)
Oleg Yu. Atkov (Moscow)
Yan L. Gabinsky (Ekaterinburg)
Elena Z. Goluhova (Moscow)
Sergey V. Gauthier (Moscow)
Vasily V. Kashtalap (Kemerovo)
Anna V. Kontsevaya (Moscow)
Elena D. Kosmachova (Krasnodar)
Roman A. Libis (Orenburg)
Simon T. Matskeplishvili (Moscow)
Evgeny N. Mikhaylov (St. Petersburg)
Andrei M. Nedbaikin (Bryansk)
Dmitry A. Ovchinnikov (St. Petersburg)
Valentin E. Oleynikov (Penza)

Philip N. Paleev (Moscow)
Igor V. Pershukov (Voronezh)
Sergey N. Pokrovskiy (Moscow)
Sergey V. Popov (Tomsk)
Konstantin V. Protasov (Irkutsk)
Yulia I. Ragino (Novosibirsk)
Vitalii V. Skibitskiy (Krasnodar)
Tatiana V. Tyurina (Leningradskaya oblast)
Larisa A. Haisheva (Rostov-on-Don)
Elena A. Khludeeva (Vladivostok)
Anna A. Chernova (Krasnoyarsk)
Alexandr M. Chernyavsky (Novosibirsk)
Vladimir A. Shulman (Krasnoyarsk)
Igor S. Yavelov (Moscow)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

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

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

EDITORIAL OFFICE

Managing Editor *Yulia V. Rodionova*

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

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

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

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

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

КАРДИОХИРУРГИЯ

Цароев Б. С., Богачев-Прокофьев А. В., Железнев С. И., Шарифулин Р. М., Залесов А. С., Чернявский А. М.
Транскатетерное и хирургическое протезирование аортального клапана у пациентов низкого хирургического риска. Обзор главных исследований

Коротких А. В., Бабунашвили А. М., Каледин А. Л., Ахрамович Р. В., Деркач В. В., Портнов Р. М., Карташов Д. С.
Дистальный лучевой доступ как альтернатива классическому лучевому доступу при проведении коронароангиографий и чрескожных коронарных вмешательств

Баранов А. А., Бадоян А. Г., Хелимский Д. А., Цыденова А. Ю., Зайнобидинов Ш. Ш., Бобошко В. А., Крестьянинов О. В.
Отдаленные результаты транскатетерной имплантации аортального клапана: одноцентровое наблюдательное исследование

Базылев В. В., Воеводин А. Б., Карнахин В. А., Мартынов А. А., Жуков Н. В.
Непосредственные результаты AVNeo в сочетании с коронарным шунтированием

Калашникова Т. П., Подоксенов Ю. К., Каменщиков Н. О., Арсеньева Ю. А., Горчакова М. Б., Кравченко И. В., Козулин М. С., Романюк Е. Т., Куницин С. А., Козлов Б. Н., Бощенко А. А.
Распространенность и факторы риска развития нозокомиальной пневмонии после кардиохирургических вмешательств, выполненных в условиях искусственного кровообращения

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА, ИНФАРКТ МИОКАРДА

Фролов А. А., Каштанов М. Г., Коротких А. В., Починка И. Г., Фролов И. А., Кузьмичев К. В., Мухин А. С., Шарабрин Е. Г.
Прогностическое значение феномена no-reflow при инфаркте миокарда: роль тяжести ишемического повреждения

Муслимова Э. Ф., Корепанов В. А., Реброва Т. Ю., Андреев С. Л., Афанасьев С. А.
Сопряженность β -адренореактивности мембран эритроцитов с клиническими показателями у пациентов с сохраненной и низкой фракцией выброса на фоне ишемической болезни сердца

Сумин А. Н., Щеглова А. В., Барбараш О. Л.
Прогностическое значение нового индекса жесткости артерий START у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования

Пак Р. Л., Гельцер Б. И., Шахгельдян К. И., Куksин Н. С., Кокарев Е. А., Котельников В. Н.
Эффективность прогностических шкал в оценке риска впервые возникшей фибрилляции предсердий у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства

CARDIAC SURGERY

7 Tsaroev B. S., Bogachev-Prokofiev A. V., Zheleznev S. I., Sharifulin R. M., Zalesov A. S., Chernyavsky A. M.
Transcatheter and surgical aortic valve replacement in patients at low surgical risk. Review of major studies

12 Korotkikh A. V., Babunashvili A. M., Kaledin A. L., Akhramovich R. V., Derkach V. V., Portnov R. M., Kartashov D. S.
Distal radial access as an alternative to conventional radial access in coronary angiography and percutaneous coronary interventions

22 Baranov A. A., Badoyan A. G., Khelimsky D. A., Tsydenova A. Yu., Zainobidinov Sh. Sh., Boboshko V. A., Krestyaninov O. V.
Long-term outcomes of transcatheter aortic valve implantation: a single-center observational study

31 Bazylev V. V., Voevodin A. B., Karnakhin V. A., Martynov A. A., Zhukov N. V.
Immediate outcomes of AVNeo in combination with coronary artery bypass grafting

37 Kalashnikova T. P., Podoksenov Yu. K., Kamenshchikov N. O., Arsenyeva Yu. A., Gorchakova M. B., Kravchenko I. V., Kozulin M. S., Romanyuk E. T., Kunitsyn S. A., Kozlov B. N., Boshchenko A. A.
Prevalence and risk factors for hospital-acquired pneumonia after on-pump cardiac surgery

CORONARY HEART DISEASE, MYOCARDIAL INFARCTION

44 Frolov A. A., Kashtanov M. G., Korotkikh A. V., Pochinka I. G., Frolov I. A., Kuzmichev K. V., Mukhin A. S., Sharabrin E. G.
Prognostic value of no-reflow phenomenon in myocardial infarction: the role of the severity of ischemic damage

57 Muslimova E. F., Korepanov V. A., Rebrova T. Yu., Andreev S. L., Afanasyev S. A.
Correlation of β -adrenergic reactivity of erythrocyte membranes with clinical characteristics of patients with coronary artery disease and HF with preserved and reduced ejection fraction

63 Sumin A. N., Shcheglova A. V., Barbarash O. L.
Prognostic significance of the novel START arterial stiffness index in patients with coronary artery disease after coronary artery bypass grafting

72 Pak R. L., Geltser B. I., Shakhgelyan K. I., Kuksin N. S., Kokarev E. A., Kotelnikov V. N.
Efficiency of prognostic scores in predicting the new-onset atrial fibrillation in patients with ST-elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

RESEARCH TECHNIQUE

Дашеева А. С., Воробьева Д. А., Суслова Т. Е., Мальцева А. Н., Мочула А. В., Рябов В. В., Мочула О. В., Завадовский К. В.

Количественная компьютерно-томографическая коронарография у пациентов с острым инфарктом миокарда: ассоциация с кардиоспецифическими биомаркерами

80 Dasheyeva A. S., Vorobyova D. A., Suslova T. E., Maltseva A. N., Mochula A. V., Ryabov V. V., Mochula O. V., Zavadovsky K. V.

Quantitative computed tomography coronary angiography in patients with acute myocardial infarction: association with cardiac biomarkers

Мальцева А. Н., Мочула А. В., Гракова Е. В., Копьева К. В., Цыгикало А. А., Завадовский К. В.

Сравнительный анализ стандартных индексов перфузионной сцинтиграфии миокарда и количественных показателей динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда у пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий

89 Maltseva A. N., Mochula A. V., Grakova E. V., Kopyeva K. V., Tsygikalo A. A., Zavadovsky K. V.

Comparative analysis of standard indices of myocardial perfusion scintigraphy and quantitative indicators of myocardial dynamic single-photon emission computed tomography in patients with non-obstructive coronary artery disease

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ

METHODS OF TREATMENT AND DIAGNOSIS

Сапина А. И., Варламова Ю. Ю., Папырина М. Г., Безымянный А. С., Кордзая Е. Л., Васильева Е. Ю.

Оценка липопротеина(а) — нового фактора сердечно-сосудистого риска на фоне PCSK9-таргетной терапии у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в российской реальной клинической практике

99 Sapina A. I., Varlamova Yu. Yu., Papyrina M. G., Bezymyannyy A. S., Kordzaya E. L., Vasilyeva E. Yu.

Evaluation of lipoprotein(a) — a novel cardiovascular risk factor in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases receiving PCSK9-targeted therapy in Russian real-world practice

Колесова Е. П., Чернявский М. А., Ванюркин А. Г., Верховская Е. В., Зайкова Е. К., Калинина О. В., Ситкин С. И., Маслянский А. Л., Кван В. В., Васильева Е. Ю., Яковлев А. Н., Бабенко А. Ю., Конради А. О., Шляхто Е. В. Особенности микробиома атеросклеротической бляшки у пациентов после каротидной эндартерэктомии

108 Kolesova E. P., Chernyavsky M. A., Vanyurkin A. G., Verkhovskaya E. V., Zaykova E. K., Kalinina O. V., Sitkin S. I., Maslyansky A. L., Kvan V. V., Vasilyeva E. Yu., Yakovlev A. N., Babenko A. Yu., Konradi A. O., Shlyakhto E. V. Features of the atherosclerotic plaque microbiome in patients after carotid endarterectomy

Бердышева В. А., Ионин В. А., Вакуленко А. С., Лозовая Т. А., Баранова Е. И.

Ночная гипоксемия, ремоделирование сердца, концентрации биомаркеров фиброза в крови у пациентов с фибрилляцией предсердий и обструктивным апноэ сна

122 Berdysheva V. A., Ionin V. A., Vakulenko A. S., Lozovaya T. A., Baranova E. I.

Nocturnal hypoxemia, cardiac remodeling, and blood concentrations of fibrosis biomarkers in patients with atrial fibrillation and obstructive sleep apnea

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

Смирнова М. Д., Фофанова Т. В., Агеев Ф. Т.

В поисках оптимальной антигипертензивной комбинации. Фокус на азилсартана медоксомил/хлорталидон

129 Smirnova M. D., Fofanova T. V., Ageyev F. T. Looking for an optimal antihypertensive combination. Focus on azilsartan medoxomil/chlorthalidone

ИНФОРМАЦИЯ

INFORMATION

Перечень материалов, опубликованных в Российском кардиологическом журнале в 2024 году

138 Russian Journal of Cardiology: contents for 2024

 текст доступен в электронной версии
text is available in electronic version



Транскатетерное и хирургическое протезирование аортального клапана у пациентов низкого хирургического риска. Обзор главных исследований

Цароев Б. С., Богачев-Прокофьев А. В., Железнев С. И., Шарифулин Р. М., Залесов А. С., Чернявский А. М.

В последние десятилетия транскатетерная имплантация аортального клапана (TAVR) стала революционным методом лечения тяжелого аортального стеноза, особенно, для пациентов высокого хирургического риска. Исследования, такие как PARTNER и SURTAVI, подтвердили сопоставимость или превосходство TAVR по сравнению с хирургическим протезированием аортального клапана в различных категориях риска. Новейшие технологии, включая системы клапанов третьего поколения, улучшили долговечность и снизили осложнения, в частности, развитие параклапанной регургитации. Однако данные о долгосрочной выживаемости остаются ограниченными, особенно, для молодых пациентов и групп с анатомическими особенностями. Рекомендации международных ассоциаций уже давно отдают предпочтение TAVR для пожилых пациентов, тогда как для более молодых пациентов с низким хирургическим риском хирургическое вмешательство остаётся приоритетным. Тем не менее последний пункт все чаще подвергается сомнению. Статья анализирует ключевые исследования, обсуждает текущие ограничения и подчеркивает необходимость долгосрочных данных для информирования клинической практики. В заключение, TAVR — это выдающееся достижение в интервенционной кардиологии, но его оптимальное применение требует учета индивидуальных факторов пациента.

Ключевые слова: протезирование аортального клапана, транскатетерное протезирование аортального клапана, аортальный стеноз.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках гранта Российского научного фонда № 23-15-00434.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Цароев Б. С.* — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0001-9988-2653, Богачев-Прокофьев А. В. — директор института патологии кровообращения, ORCID: 0000-0003-4625-4631, Железнев С. И. — зав. отделением сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-6523-2609, Шарифулин Р. М. — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-8832-2447, Залесов А. С. — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-3928-7374, Чернявский А. М. — генеральный директор, ORCID: 0000-0001-9818-8678.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
bash-ing06@mail.ru

РКИ — рандомизированные контролируемые исследования, TAVR — transcatheter aortic valve replacement, транскатетерная имплантация аортального клапана.

Рукопись получена 21.11.2024
Рецензия получена 02.12.2024
Принята к публикации 06.12.2024



Для цитирования: Цароев Б. С., Богачев-Прокофьев А. В., Железнев С. И., Шарифулин Р. М., Залесов А. С., Чернявский А. М. Транскатетерное и хирургическое протезирование аортального клапана у пациентов низкого хирургического риска. Обзор главных исследований. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(12):6188. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6188. EDN ZHJVOF

Transcatheter and surgical aortic valve replacement in patients at low surgical risk. Review of major studies

Tsarojev B. S., Bogachev-Prokofiev A. V., Zheleznev S. I., Sharifulin R. M., Zalesov A. S., Chernyavsky A. M.

In recent decades, transcatheter aortic valve replacement (TAVR) has become a revolutionary method for the treatment of severe aortic stenosis, especially for patients at high surgical risk. Studies such as PARTNER and SURTAVI have confirmed the non-inferiority or superiority of TAVR compared with surgical aortic valve replacement in various risk categories. Newer technologies, including third-generation valve systems, have improved durability and reduced complications such as paravalvular regurgitation. However, long-term survival data remain limited, especially for younger patients and groups with anatomical peculiarities. International association guidelines have long favored TAVR for older patients, while surgery remains the preferred option for younger patients with low surgical risk. However, the latter point is increasingly being questioned. The article analyzes key studies, discusses current limitations, and highlights the need for long-term data to inform clinical practice. In conclusion, TAVR is a remarkable achievement in interventional cardiology, but its optimal use requires consideration of individual patient factors.

Keywords: aortic valve replacement, transcatheter aortic valve replacement, aortic stenosis.

Relationships and Activities. The study was supported by the Russian Science Foundation, grant № 23-15-00434.

Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia.

Tsarojev B. S.* ORCID: 0000-0001-9988-2653, Bogachev-Prokofiev A. V. ORCID: 0000-0003-4625-4631, Zheleznev S. I. ORCID: 0000-0002-6523-2609, Sharifulin R. M. ORCID: 0000-0002-8832-2447, Zalesov A. S. ORCID: 0000-0002-3928-7374, Chernyavsky A. M. ORCID: 0000-0001-9818-8678.

*Corresponding author:
bash-ing06@mail.ru

Received: 21.11.2024 **Revision Received:** 02.12.2024 **Accepted:** 06.12.2024

For citation: Tsarojev B. S., Bogachev-Prokofiev A. V., Zheleznev S. I., Sharifulin R. M., Zalesov A. S., Chernyavsky A. M. Transcatheter and surgical aortic valve replacement in patients at low surgical risk. Review of major studies. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(12):6188. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6188. EDN ZHJVOF

Ключевые моменты

- Транскатетерная имплантация аортального клапана (TAVR) доказала свою эффективность как альтернатива хирургическому протезированию аортального клапана, особенно, для пациентов с высоким и умеренным хирургическим риском.
- Долгосрочные результаты TAVR, особенно, для молодых пациентов, остаются ограниченными. Долговечность клапанов и выживаемость требуют дальнейших исследований, особенно, в группах с низким хирургическим риском.
- Исследования, такие как PARTNER 3, имеют ограничения в экстраполяции результатов на молодых пациентов. В реальной практике пациенты и врачи чаще выбирают TAVR, несмотря на недостаток долгосрочных данных.

Key messages

- Transcatheter aortic valve replacement (TAVR) has proven to be an effective alternative to surgical aortic valve replacement, especially for patients with high and moderate surgical risk.
- Long-term outcomes of TAVR, especially for younger patients, remain limited. Valve durability and survival require further research, especially in low surgical risk groups.
- Studies such as PARTNER 3 have limitations in extrapolating results to younger patients. In real-world practice, patients and physicians are more likely to choose TAVR despite the lack of long-term data.

В последние годы наблюдается стремительный рост транскатетерной имплантации аортального клапана или TAVR (transcatheter aortic valve replacement), что обусловлено технологическим прогрессом и результатами крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Аортальный стеноз является наиболее распространенным клапанным заболеванием у пожилых людей и сопровождается высокой смертностью, если присутствуют симптомы и отсутствует лечение [1, 2]. Традиционно единственным вариантом лечения данной патологии являлась открытая операция на сердце [3, 4]. Появление TAVR в 2002г предоставило альтернативный вариант лечения для пациентов, не являющихся кандидатами на хирургическое вмешательство. В последующем, серия РКИ продемонстрировала не только сопоставимость, но и превосходство TAVR по сравнению с хирургической заменой аортального клапана пациентам различного уровня хирургического риска. В результате количество процедур TAVR ежегодно увеличивается, показывая действительно впечатляющие результаты [5].

Ниже мы кратко разберем основные исследования, ставшие основой для постепенного разворота от хирургического протезирования аортального клапана в сторону транскатетерного.

Исследование PARTNER B (Placement of Aortic Transcatheter Valves B trial) рандомизировало 358 симптоматичных пациентов с тяжелым аортальным стенозом и противопоказаниями к хирургическому лечению в группу TAVR либо в группу стандартной терапии (включая баллонную дилатацию аортального клапана). В этом исследовании использовалась система клапанов SAPIEN, и все клапаны имплан-

тировались через бедренный доступ. Группа, получившая TAVR, продемонстрировала значительное снижение общей смертности и частоты повторных госпитализаций, по сравнению со стандартной терапией [6]. В результате TAVR начали рассматривать как предпочтительный метод лечения пациентов с противопоказаниями к хирургическому лечению, для которых замена аортального клапана может улучшить качество жизни; это было отражено в рекомендациях АНА/ACC (Американский колледж кардиологии/Американская кардиологическая ассоциация) 2014г [2, 7].

Исследование PARTNER A рандомизировало 699 симптоматичных пациентов с тяжелым аортальным стенозом и высоким хирургическим риском. В этом исследовании также использовалась система клапанов SAPIEN. Предпочтение отдавалось трансфеморальному доступу, но также применялся трансапикальный доступ. TAVR продемонстрировала сопоставимую с группой хирургической замены аортального клапана общую смертность через 1 год [8]. Пятилетние результаты исследования PARTNER A, опубликованные в 2015г, продолжали показывать отсутствие различий в смертности между TAVR и хирургическим протезированием аортального клапана. Дегенерация клапанов оказалась незначимой по данным эхокардиографии, по результатам которой средние градиенты давления и площадь клапана изменились незначительно в течение периода наблюдения. Однако в группе TAVR наблюдалось значимое увеличение частоты тяжелой аортальной регургитации [9]. Следует отметить, что в этом исследовании использовалась система клапанов SAPIEN первого поколения, для большинства центров это был первый опыт проведения таких процедур, а компьютерная томография не использовалась для измерения размера кольца клапана. В результате этого исследова-

ния TAVR была признана адекватной альтернативой хирургическому лечению у пациентов с высоким хирургическим риском.

Исследование PARTNER 2 рандомизировало 2032 симптоматичных пациента с тяжелым аортальным стенозом и умеренным хирургическим риском для получения либо транскатетерного лечения ($n=1011$), либо хирургического ($n=1021$) [10]. Основной конечной точкой была общая смертность или инвалидизирующий инсульт. В этом исследовании использовалась система клапанов SAPIEN XT. Трансфеморальный доступ использовался у 76,4% пациентов, в остальных случаях применялся трансторакальный доступ. TAVR показала не меньшую эффективность по сравнению с группой хирургического лечения по показателям общей смертности и инвалидизирующих инсультов через 2 года (19,3% vs 21,1%, $P=0,001$). При пятилетнем наблюдении за пациентами исследования PARTNER 2 (под названием PARTNER 2A), опубликованного 27 февраля 2020г, результаты по основным конечным точкам сохранялись, площадь аортального клапана и средний градиент не ухудшались за этот период, что свидетельствовало о хорошей долговечности клапана [11]. Однако частота параклапанной регургитации оставалась значительно выше в группе TAVR на 2-летнем и 5-летнем наблюдении. Следует отметить, что в этом исследовании использовались клапаны SAPIEN XT второго поколения, в то время как клапаны третьего поколения SAPIEN S3, имеющие увеличенную высоту юбки вокруг рамы клапана для уменьшения этой проблемы, не использовались, т.к. долгосрочные данные пока отсутствовали.

Исследование SURTAVI (Safety and Efficacy Study of the Medtronic CoreValve System in the Treatment of Severe, Symptomatic Aortic Stenosis in Intermediate Risk subjects Who Need Aortic Valve Replacement) рандомизировало 1746 симптоматичных пациентов с тяжелым аортальным стенозом и умеренным хирургическим риском для получения транскатетерного или хирургического лечения аортального стеноза [12]. Основной конечной точкой была общая смертность или инвалидизирующий инсульт через 24 мес. В 84% случаев использовался биопротез CoreValve, а в 16% — Evolut R. Предпочтительным был трансфеморальный доступ, но у пациентов с трудной анатомией применялись и другие хирургические доступы. TAVR показала не меньшую эффективность по сравнению с хирургической альтернативой в отношении общей смертности и инвалидизирующих инсультов через 2 года. Хирургическое вмешательство было связано с более высокой частотой острой почечной недостаточности, фибрилляции предсердий и потребности в гемотрансфузиях, тогда как TAVR чаще сопровождалась параклапанной регургитацией и необходимостью установки постоянного кардиостимулятора. Большинство пациентов получали биопротез

CoreValve, тогда как более современный Evolut R использовался реже.

Исследование PARTNER 3 рандомизировало 1000 симптоматичных пациентов с тяжелым аортальным стенозом и низким хирургическим риском для получения TAVR ($n=503$) или хирургической замены аортального клапана ($n=497$) [13]. Основной конечной точкой был комбинированный показатель, включающий смертность, инсульт и повторные госпитализации через 12 мес. Использовалась система клапанов SAPIEN третьего поколения. Все пациенты получили клапаны через трансфеморальный доступ. TAVR продемонстрировала превосходство по показателям смертности, инсультов и повторных госпитализаций через год. Группа TAVR также показала значительно более высокое качество жизни по шкале Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire через 30 дней и даже через год. TAVR была ассоциирована с более низкой частотой фибрилляции предсердий, инсультов, острой почечной недостаточности и с более коротким пребыванием в стационаре. Поскольку это одnogодичный анализ, данные долгосрочного наблюдения еще ожидаются.

Исследование Evolut Low Risk рандомизировало 1468 симптоматичных пациентов с тяжелым аортальным стенозом и низким хирургическим риском для транскатетерной ($n=725$) или хирургической ($n=678$) замены аортального клапана [14]. Основной конечной точкой была общая смертность или инвалидизирующий инсульт через 2 года. Использовались различные модели от Medtronic: CoreValve (3,6%), Evolut R (74,1%) и Evolut Pro (22,3%). Трансфеморальный доступ применялся в 99% случаев. TAVR показала не меньшую эффективность по сравнению с открытым протезированием аортального клапана в отношении комбинированной конечной точки смертности и инвалидизирующих инсультов через 24 мес. Анализ вторичных исходов показал, что частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности была ниже в группе TAVR через 12 мес.

В соответствии с этими исследованиями и другими новыми данными, рекомендации ESC (Европейское общество кардиологов) 2021г по лечению тяжелого аортального стеноза предлагают трансфеморальное TAVR как терапию первого выбора для пациентов старше 75 лет или тех, кто находится в группе высокого хирургического риска (STS PROM/EuroSCORE II $>8\%$) или непригоден для операции. TAVR рекомендуется и для оставшихся пациентов в зависимости от индивидуальных клинических, анатомических и процедурных характеристик [15].

Рекомендации ACC/AHA 2020г отдают предпочтение TAVR над хирургической заменой аортального клапана для пациентов с тяжелым симптоматическим аортальным стенозом старше 80 лет, а также для более молодых пациентов с ожидаемой продол-

жительностью жизни <10 лет и без анатомических противопоказаний для трансфеморального TAVR, при этом TAVR получила статус Класса I для пациентов с симптоматическим тяжелым аортальным стенозом в возрасте от 65 до 80 лет, начиная с пациентов с противопоказаниями к хирургическому вмешательству и заканчивая пациентами с низким хирургическим риском [16].

Следует, однако, учитывать, что РКИ представляют собой исследования на рафинированной выборке пациентов и часто результаты таких крупных исследований обобщаются на все группы пациентов, забывая о недостатках или ограничениях исследования. Отсюда рождается конфликт между реальной клинической практикой и результатами крупных международных РКИ.

Например, в исследование PARTNER 3 не включались пациенты с двухстворчатым аортальным клапаном или другими сложными анатомическими особенностями клапана, значимым поражением коронарных артерий, аортальный стеноз с низким выбросом и низким градиентом, сопутствующими клапанными заболеваниями или периферическими сосудистыми заболеваниями, исключающими бедренный доступ. Следовательно, результаты этого исследования не могут быть экстраполированы на эти группы пациентов.

Кроме того, <10% пациентов, включенных в вышеперечисленные исследования с низким хирургическим риском, были моложе 65 лет, что ограничивает возможность распространения этих данных на более молодую популяцию пациентов с аортальным стенозом. Более того, не все молодые пациенты с аортальным стенозом относятся к категории низкого риска. Учитывая важность долговечности клапана и долгосрочной выживаемости, хирургические варианты должны быть рассмотрены для этой группы пациентов.

Большинство РКИ, сравнивающих TAVR и хирургическую замену аортального клапана, не представили 10-летних результатов. Однако в феврале 2024г были опубликованы 10-летние результаты исследования NOTION (82), в котором сравнивались результаты транскатетерной и хирургической замены аортального клапана у пациентов с низким хирургическим риском [17]. Результаты показали, что через 10 лет не было значимых различий в показателях общей смертности, инсульта или инфаркта миокарда между группами. Кроме того, риск тяжелой структурной деградации биологического протеза клапана был ниже после TAVR. Поскольку исследование изначально было разработано для оценки исходов через 1 год, результаты 10-летнего наблюдения следует рассматривать как исследовательские, а не окончательные. К 10-летнему сроку наблюдения количество пациентов, оставшихся в исследовании, было существенно сокращено из-за смертей, отказов от наблюдения или других

факторов. Малое число пациентов на этапе 10-летнего наблюдения снижает статистическую мощность анализа, делая выводы менее надежными. В группе хирургического лечения значительная часть пациентов (34%) получила биопротезы Mitroflow и Trifecta, которые известны своим высоким риском ранней структурной деградации [18, 19]. Это может искусственно улучшить относительные результаты TAVI, поскольку современные биологические протезы имеют лучшие показатели долговечности.

Исследователи из США, Alabbadi S, et al., проанализировали и сравнили результаты транскатетерного лечения аортального стеноза против традиционного хирургического, у пациентов младше 65 лет во всем штате Калифорния [20]. Это исследование описывает исходы у пациентов, которые в значительной степени были исключены из ключевых РКИ, сравнивающих хирургическое протезирование аортального клапана с TAVR. Рекомендации ACC/AHA рекомендуют хирургическую замену аортального клапана у взрослых младше 65 лет, которые не имеют противопоказаний к хирургическому вмешательству. Однако почти половина молодых взрослых пациентов в Калифорнии, получивших биологический протез клапана в 2021г, перенесли TAVR. Пятилетняя выживаемость оказалась ниже у пациентов, которые подверглись TAVR, в сравнении с сопоставимой по характеристикам группой пациентов, перенесших хирургическое лечение. Эти наблюдения согласуются с данными, представленными Sharma T, et al., которые проанализировали тренды в лечении аортального стеноза в национальной когорте всех пациентов, подвергшихся вмешательству на аортальном клапане, с использованием базы данных Vizient Clinical Database [21]. В их анализе 47,5% всех взрослых младше 65 лет с тяжелым аортальным стенозом, подвергшихся вмешательству, получили TAVR. Эти данные свидетельствуют о том, что пациенты и врачи все чаще предпочитают малоинвазивную терапию, несмотря на отсутствие высококачественных рандомизированных исследований с долгосрочными данными. К схожим выводам пришли и авторы метаанализа, в который были включены 7774 пациента [22]. После тщательного анализа выживаемости авторы обнаружили сопоставимую смертность от всех причин через 2 года после операции, но более низкую смертность от всех причин через 5 лет в группе хирургического лечения.

Заключение

TAVR прошла значительную эволюцию и в настоящее время признана эффективным методом лечения тяжелого аортального стеноза для пациентов различных уровней хирургического риска. Ключевые исследования демонстрируют её высокую эффективность, особенно, у пожилых пациентов с высоким и умеренным риском. Однако долгосрочные данные

о выживаемости, долговечности клапанов и частоте осложнений для молодых пациентов с низким хирургическим риском остаются ограниченными.

Практическое применение TAVR требует тщательной оценки клинических и анатомических особенностей пациентов. Необходимы дальнейшие исследования, особенно, рандомизированные исследования с долгосрочным наблюдением, чтобы обеспечить надёжные рекомендации для молодых пациентов или

пациентов низкого риска. Несмотря на имеющиеся ограничения, TAVR остаётся выдающимся достижением, способным значительно улучшить качество жизни пациентов и продолжительность их жизни при правильном подборе кандидатов.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках гранта Российского научного фонда № 23-15-00434.

Литература/References

1. Bouma BJ, Van Den Brink RBA, Van Der Meulen JHP, et al. To operate or not on elderly patients with aortic stenosis: the decision and its consequences. *Heart*. 1999;82(2): 143-8. doi:10.1136/hrt.82.2.143.
2. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(23):2440-92. doi:10.1161/CIR.0000000000000029.
3. Mahtta D, Elgendy IY, Bavry AA. From CoreValve to Evolut PRO: Reviewing the Journey of Self-Expanding Transcatheter Aortic Valves. *Cardiol Ther*. 2017;6(2):183-92. doi:10.1007/s40119-017-0100-z.
4. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003; 24(13):1231-43. doi:10.1016/S0195-668X(03)00201-X.
5. Stortecky S, Franzone A, Heg D, et al. Temporal trends in adoption and outcomes of transcatheter aortic valve implantation: a SwissTAVI Registry analysis. *Eur Heart J — Qual Care Clin Outcomes*. 2019;5(3):242-51. doi:10.1093/ehjqcco/qcy048.
6. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *N Engl J Med*. 2010;363(17):1597-607. doi:10.1056/NEJMoa1008232.
7. Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015;385(9986):2485-91. doi:10.1016/S0140-6736(15)60290-2.
8. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2011;364(23):2187-98. doi:10.1056/NEJMoa1103510.
9. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015;385(9986): 2477-84. doi:10.1016/S0140-6736(15)60308-7.
10. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1609-20. doi:10.1056/NEJMoa1514616.
11. Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, et al. Five-Year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 2020;382(9):799-809. doi:10.1056/NEJMoa1910555.
12. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017;376(14):1321-31. doi:10.1056/NEJMoa1700456.
13. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1695-705. doi:10.1056/NEJMoa1814052.
14. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1706-15. doi:10.1056/NEJMoa1816885.
15. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022;43(7):561-632. doi:10.1093/eurheartj/ehab395.
16. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;143(5):e35-e71. doi:10.1161/CIR.0000000000000932.
17. Thyregod HGH, Jørgensen TH, Ihlemann N, et al. Transcatheter or surgical aortic valve implantation: 10-year outcomes of the NOTION trial. *Eur Heart J*. 2024;45(13):1116-24. doi:10.1093/eurheartj/ehae043.
18. Diaz R, Hernández-Vaquero D, Silva J, et al. Real Structural Valve Deterioration of the Mitroflow Aortic Prosthesis: Competing Risk Analysis. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. 2017;70(12):1074-81. doi:10.1016/j.rec.2017.02.041.
19. Kattach H, Shah BN, Harden S, et al. Premature Structural Failure of Trifecta Bioprosthesis in Midterm Follow-up: A Single-Center Study. *Ann Thorac Surg*. 2021;112(5): 1424-31. doi:10.1016/j.athoracsur.2020.11.026.
20. Alabbadi S, Malas J, Chen Q, et al. Guidelines vs Practice: Surgical Versus Transcatheter Aortic Valve Replacement in Adults <60 Years. *Ann Thorac Surg*. 2024;S0003-4975(24)00671-4. doi:10.1016/j.athoracsur.2024.07.036.
21. Sharma T, Krishnan AM, Lahoud R, et al. National Trends in TAVR and SAVR for Patients With Severe Isolated Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(21):2054-6. doi:10.1016/j.jacc.2022.08.787.
22. Ahmad D, Dawes A, Im M, et al. Comparative Outcomes of Surgical and Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Meta-Analysis and Parametric Extrapolation of Clinical Trials. *J Surg Res*. 2024;302:1-11. doi:10.1016/j.jss.2024.06.044.



Дистальный лучевой доступ как альтернатива классическому лучевому доступу при проведении коронароангиографий и чрескожных коронарных вмешательств

Коротких А. В.¹, Бабунашвили А. М.^{2,3}, Каледин А. Л.⁴, Ахрамович Р. В.⁵, Деркач В. В.², Портнов Р. М.⁶, Карташов Д. С.²

Цель. Оценить непосредственные и среднесрочные (3 мес.) результаты безопасности и эффективности дистального лучевого доступа (ДЛД) при интервенционных коронарных вмешательствах в сравнении с проксимальным лучевым доступом (ПЛД).

Материал и методы. Проведен анализ 776 пациентов проспективного рандомизированного исследования TENDERA: группа ДЛД — 391, и группа ПЛД — 385. После исключения пациентов с неудавшимся первичным доступом размер первичных выборок уменьшился, ДЛД — 371, ПЛД — 382. Статистически чаще смена доступа была в группе ДЛД (5,1% и 0,8%, $p < 0,001$). Первичная конечная точка — непосредственный (госпитальный) или поздний тромбоз/окклюзия лучевой артерии (ЛА). Вторичные конечные точки: 1 — комбинированная из осложнений со стороны артерии доступа; 2 — параметры доступа.

Результаты. Получены статистически значимые различия по первичной конечной точке: ДЛД 2,7% ($n=10$), ПЛД 6,8% ($n=26$), $p=0,008$. Оклюзия дистальной ЛА, при проходимой ЛА: ДЛД 1,3% ($n=5$), ПЛД 0 (0), $p=0,023$. Во вторичной комбинированной точке получены статистически значимые различия по следующим группам осложнений: кровотечение BARC тип I (ДЛД: 3,8% ($n=14$), ПЛД: 21,7% ($n=83$), $p < 0,001$); гематома >5 см на 1 сут. (ДЛД: 10% ($n=37$), ПЛД: 25,9% ($n=98$), $p < 0,001$); гематома >5 см на 7 сут. (ДЛД: 12,4% ($n=45$), ПЛД: 34,6% ($n=132$), $p < 0,001$). Из параметров доступа статистически значимо различались: время пункции ДЛД 19,0 (8,0; 50), ПЛД 13,5 (5,0; 29), $p < 0,001$; установка интродьюсера ДЛД 42,0 (26,0; 84,0), ПЛД 35,0 (23,0; 55,0), $p < 0,001$, продолжительность гемостаза артерии доступа (мин): ДЛД 180,0 (120,0; 480,0), ПЛД 155,0 (115,0; 195,0), $p < 0,001$. Продолжительность процедуры и флюороскопии, доза радиации, спазм ЛА в обеих группах не имели статистически значимых различий.

Заключение. В исследовании TENDERA ДЛД показал эффективность и безопасность при интервенционных коронарных вмешательствах в сравнении с ПЛД в среднесрочном периоде наблюдения: статистически значимая меньшая частота окклюзий ЛА и местных осложнений.

Ключевые слова: лучевая артерия, дистальный лучевой доступ, коронароангиография, чрескожное коронарное вмешательство, окклюзия.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Амурская государственная медицинская академия Минздрава России, Благовещенск; ²АО Центр эндохирургии и литотрипсии, Москва; ³ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ⁴ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет

им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁵ГБУЗ Московской области Мытищинская городская клиническая больница, Мытищи; ⁶ООО Клиника инновационной хирургии, Клин, Россия.

Коротких А. В.* — к.м.н., главный врач, врач сердечно-сосудистый хирург, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, Клиника кардиохирургии, ORCID: 0000-0002-9709-1097, Бабунашвили А. М. — д.м.н., профессор кафедры интервенционной кардиоангиологии; руководитель сосудистого центра, Центр эндохирургии и литотрипсии, ORCID: 0000-0003-2269-7059, Каледин А. Л. — к.м.н., врач-хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-0581-6132, Ахрамович Р. В. — к.м.н., врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ORCID: 0000-0002-0026-6998, Деркач В. В. — руководитель регионального сосудистого центра, Центр эндохирургии и литотрипсии, ORCID: 0000-0002-0367-3628, Портнов Р. М. — врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, Клиника инновационной хирургии, ORCID: 0000-0001-5360-3815, Карташов Д. С. — к.м.н., зав. ОРХМДил сосудистого центра, Центр эндохирургии и литотрипсии, ORCID: 0000-0002-9932-4106.

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

ДЛА — дистальная лучевая артерия, ДЛД — дистальный лучевой доступ, КАГ — коронароангиография, ЛА — лучевая артерия, ОКС — острый коронарный синдром, ОЛА — окклюзия лучевой артерии, ПЛД — проксимальный лучевой доступ, ТРД — трансрадиальный доступ, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 21.12.2023

Рецензия получена 14.05.2024

Принята к публикации 23.07.2024



Для цитирования: Коротких А. В., Бабунашвили А. М., Каледин А. Л., Ахрамович Р. В., Деркач В. В., Портнов Р. М., Карташов Д. С. Дистальный лучевой доступ как альтернатива классическому лучевому доступу при проведении коронароангиографий и чрескожных коронарных вмешательств. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(12):5737. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5737. EDN LXDOEZ

Distal radial access as an alternative to conventional radial access in coronary angiography and percutaneous coronary interventions

Korotkikh A. V.¹, Babunashvili A. M.^{2,3}, Kaledin A. L.⁴, Akhramovich R. V.⁵, Derkach V. V.², Portnov R. M.⁶, Kartashov D. S.²

Aim. To evaluate immediate and medium-term (3 months) results of safety and effectiveness of distal versus proximal radial access for coronary interventions.

Material and methods. An analysis of 776 patients of the prospective randomized TENDERA trial was performed: distal radial access (DRA) group — 1391 patients; proximal radial access (PRA) group — 385 patients. After excluding patients with failed primary access, the primary sample sizes decreased (DRA — 371, PRA — 382). Access-site crossover rate was statistically higher in the DRA group (5,1% and 0,8%, $p < 0,001$). The primary endpoint was immediate (in-hospital) or long-

term radial artery (RA) thrombosis/occlusion. There were following secondary endpoints: 1 — composite endpoint including complications from the access artery; 2 — access parameters.

Results. Significant differences were obtained for the primary endpoint: DRA 2,7% ($n=10$), PRA 6,8% ($n=26$), $p=0,008$. Distal RA occlusion with patent RA: DRA: 1,3% ($n=5$), PRA: 0 ($n=0$), $p=0,023$. The secondary composite point showed significant differences in the following groups of complications: BARC type I bleeding (DRA: 3,8% ($n=14$), PRA: 21,7% ($n=83$), $p < 0,001$); hematoma >5 cm on day 1 (DRA:

10% (n=37), PRA: 25,9% (n=98), $p<0,001$); hematoma >5 cm on day 7 (DRA: 12,4% (n=45), PRA: 34,6% (n=132), $p<0,001$). The following access parameters showed significant differences: distal RA puncture time — 19,0 (8,0; 50), proximal RA puncture time — 13,5 (5,0; 29), $p<0,001$; introducer insertion by DRA 42,0 (26,0; 84,0), PRA 35,0 (23,0; 55,0), $p<0,001$; duration of access artery hemostasis (min): DRA 180,0 (120,0; 480,0), PRA 155,0 (115,0; 195,0), $p<0,001$. Duration of the procedure and fluoroscopy, radiation dose, and RA spasm in both groups did not have significant differences.

Conclusion. In the TENDERA study, DRA demonstrated efficacy and safety in interventional coronary procedures compared to PRA in the mid-term follow-up period — significantly lower incidence of RA occlusions and local complications.

Keywords: radial artery, distal radial access, coronary angiography, percutaneous coronary intervention, occlusion.

Relationships and Activities: none.

¹Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk; ²Center of Endosurgery and Lithotripsy, Moscow; ³Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow;

⁴Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg; ⁵Mytishchi City Clinical Hospital, Mytishchi; ⁶Innovative Surgery Clinic, Klin, Russia.

Korotkikh A.V.* ORCID: 0000-0002-9709-1097, Babunashvili A.M. ORCID: 0000-0003-2269-7059, Kaledin A.L. ORCID: 0000-0003-0581-6132, Akhramovich R.V. ORCID: 0000-0002-0026-6998, Derkach V.V. ORCID: 0000-0002-0367-3628, Portnov R.M. ORCID: 0000-0001-5360-3815, Kartashov D.S. ORCID: 0000-0002-9932-4106.

*Corresponding author:
ssemioo@rambler.ru

Received: 21.12.2023 **Revision Received:** 14.05.2024 **Accepted:** 23.07.2024

For citation: Korotkikh A.V., Babunashvili A.M., Kaledin A.L., Akhramovich R.V., Derkach V.V., Portnov R.M., Kartashov D.S. Distal radial access as an alternative to conventional radial access in coronary angiography and percutaneous coronary interventions. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(12):5737. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5737. EDN LXDOEZ

Ключевые моменты

- Впервые представлены среднесрочные результаты (3 мес.) проспективного рандомизированного исследования применения дистального лучевого доступа в сравнении с классическим лучевым доступом при лечебных и диагностических вмешательствах на коронарных сосудах.
- Выявлено статистически значимое меньшее количество окклюзий лучевой артерии при проведении интервенционных процедур через дистальный лучевой доступ, а также случаи окклюзии дистальной части лучевой артерии на тыльной поверхности кисти при проходимой собственно лучевой артерии предплечья.

Key messages

- For the first time, mid-term outcomes (3 months) of a prospective randomized study on distal radial access compared with conventional radial access in therapeutic and diagnostic interventions on coronary vessels are presented.
- A significantly lower number of radial artery occlusions was found when performing interventional procedures through the distal radial access, as well as cases of distal radial artery occlusion on dorsum of hand with a patent forearm radial artery.

На протяжении нескольких десятилетий бедренный доступ считался основным в мировой практике интервенционной кардиологии [1]. С увеличением количества коронароангиографий (КАГ), а в последующем и чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), стало возрастать число доступ-обусловленных осложнений, в т.ч. имеющих фатальный характер из-за массивных кровотечений [2-4].

Девяностые годы XX столетия ознаменовались новой эрой — эрой начала и развития трансрадиального доступа (ТРД) в эндоваскулярной хирургии, и в первую очередь благодаря Sampeau L (1989) [5] и Kiemeneij F, et al. (1993) [6]. ТРД во многих странах быстро начал набирать популярность из-за большего комфорта для пациента, быстрой активизации и сокращения койко-дня, снижения количества осложнений, особенно кровотечений, что стало важным ввиду активного назначения антиагрегантной и антикоагулянтной терапии [7, 8]. Однако часть интервенционных кардиологов

развитых стран Европы и Северной Америки сохраняли консерватизм, поэтому потребовалось больше 2-х десятилетий для формирования надежной доказательной базы по эффективности и безопасности ТРД, чтобы он мог использоваться в качестве предпочтительного доступа для любого ЧКВ независимо от клинической картины согласно рекомендациям ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда [9].

Однако лучевая артерия (ЛА) ввиду ее небольшого диаметра и вариабельной анатомии также не лишена определенных осложнений, таких как спазм, диссекция, перфорация, которые могут приводить к смене доступа и удлинению процедуры [10]. Но самым частым осложнением при использовании ТРД остается ранняя и поздняя окклюзия ЛА (ОЛА), частота которой варьирует в различных исследованиях от 5 до 30% [11]. В абсолютном большинстве ОЛА протекает бессимптомно, но саму ЛА в дальнейшем проблематично повторно использовать для любых эндоваскулярных вмешательств, а также совсем невозможно при формировании артериовенозной фистулы у диализного пациента или в качестве кондуита для аортокоронарного шунта [12].

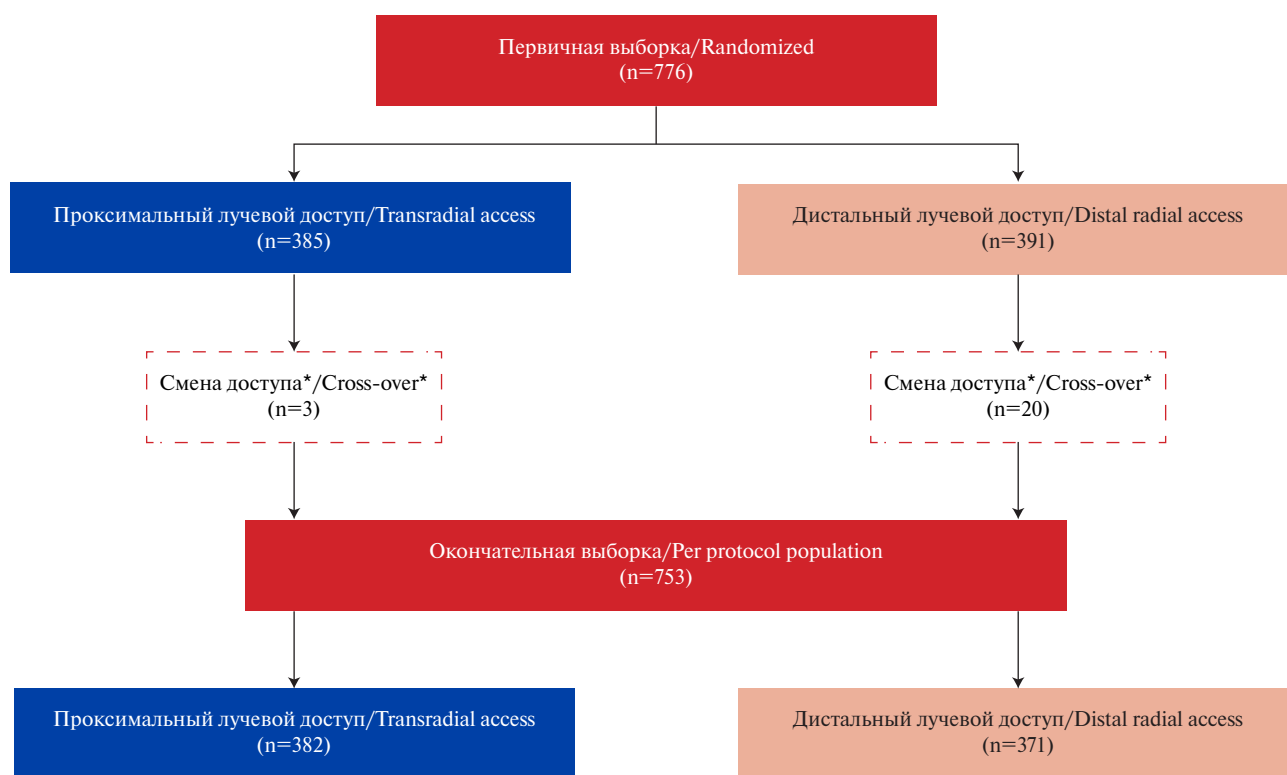


Рис. 1. Блок-схема исследования.

Примечание: * — смена доступа — невозможность провести успешную катетеризацию рандомизированного места доступа из-за любых причин, с последующим сосудистым доступом в другой точке на этой или контрлатеральной конечности.

Около 10 лет назад независимо друг от друга три российских интервенционных хирурга (Бабунашвили А. М. и др. (2011), Каледин А. Л. и др. (2014), Коротких А. В. (2015)) начали активно использовать в эндоваскулярных вмешательствах доступ через анатомическую табакерку, проведя первые ретроспективные исследования, которые выявили определенные преимущества (уменьшение количества местных осложнений) нового подхода [13–16]. В 2017г произошел всплеск популярности дистального лучевого доступа (ДЛД) во всем мире, и стали появляться научные статьи по сериям клинических случаев, ретроспективные исследования, метаанализы и небольшое количество проспективных исследований по сравнению ДЛД в области анатомической табакерки и классическим проксимальным лучевым доступом (ПЛД). В последующем пункция при ДЛД модернизировалась и стала выполняться еще более дистальнее — в первом межпальцевом промежутке тыльной поверхности кисти.

В настоящее время ДЛД активно используют не только при диагностических исследованиях и ЧКВ у стабильных пациентов, но и в лечении острого коронарного синдрома (ОКС) с подъемом сегмента ST [17], онкопатологии [18], нейроинтервенционных [19, 20] и периферических процедурах [21].

Но все проведенные ретроспективные исследования имеют один большой недостаток — длительность

наблюдения не превышает нескольких дней после процедуры. Последнее самое крупное исследование DISCO RADIAL было опубликовано в июне 2022г, и срок наблюдения в нем не превышает 30 дней [22]. Само исследование имеет ряд ограничений, из-за которых, на наш взгляд, оно не показало статистически значимой разницы по первичной конечной точке — ОЛА в группах ДЛД и ПЛД.

Цель настоящей работы — оценить непосредственные и среднесрочные (3 мес.) результаты безопасности и эффективности ДЛД при интервенционных коронарных вмешательствах в сравнении с ПЛД по данным исследования TENDERA.

Материал и методы

Дизайн исследования. TENDERA (Traditional ENtry point and Distal puncturE of Radial Artery) (NCT04211584) — проспективное многоцентровое открытое рандомизированное клиническое исследование, созданное для оценки преимуществ ДЛД в сравнении с ПЛД в отношении частоты ОЛА предплечья в срок до 1 года после процедуры. Сроки набора пациентов в исследование: декабрь 2017г — октябрь 2021г. В 2021г были опубликованы промежуточные данные исследования TENDERA, которые показали статистически значимое меньшее количество местных осложнений ДЛД [23]. В настоящей статье проведен

анализ включенных в исследование пациентов по истечении 3 мес. после процедуры.

Исследуемые доступы требуют от хирурга определенных квалификационных навыков и опыта работы. Критерии для отбора операторов в исследование: 1 — регулярно выполняет широкий спектр вмешательств ТРД на коронарном русле, в т.ч. и лечение ОКС; 2 — кроме ТРД владеет всеми другими доступами на высоком уровне (локтевой, бедренные и др.); 3 — выполнил не менее 100 процедур ДЛД.

Основная гипотеза всего исследования — ДЛД превосходит ПЛД в отношении частоты ОЛА на предплечье на сроке наблюдения до 1 года. Для группы ПЛД частота ОЛА через 1 год предполагалась 5%, выведено как среднее значение на основе большого количества исследований последних 10 лет. Для группы ДЛД предполагалось, что частота ОЛА составит 1,5%. Исследований со сроком наблюдения >1 мес. для ДЛД в настоящее время нет, а в имеющихся — ОЛА составляет ~1%. Однако мы считаем, что на сроках до 1 года количество ОЛА будет увеличиваться, поэтому процент ОЛА был увеличен. Для статистической мощности исследования 80%, двухсторонней ошибки первого рода Альфа 0,05% и цензурировании 5% необходимо 422 пациента на группу. Таким образом, общий объем выборки составил 850 пациентов. В настоящей статье выполнен анализ 776 пациентов первичной выборки (с учетом полученных результатов фактическая мощность проведенного исследования составила 90,2%) (рис. 1).

Популяция исследования и рандомизация. В исследование вошли пациенты, которым выполнены КАГ или ЧКВ с использованием гидрофильного интродьюсера 5F или 6F (операторами использовались следующие виды интродьюсеров Radifocus Introducer II Coat, Terumo; Prelude Ease, Merit Medical; Brilliant, Lepu Medical Technology) через ДЛД и ПЛД. Критерии включения: возраст пациента от 18 до 90 лет без наследственных коагулопатий; ранее не использованная ЛА с диаметром в месте пункции $\geq 1,5$ мм; наличие антеградно проходимых как минимум двух магистральных артерий предплечья. Критерии исключения: тяжелое соматическое состояние или тяжелая сопутствующая патология, которые могут привести к несоблюдению протокола исследования и/или исказить интерпретацию данных; невозможность выполнить пункцию ЛА по любой причине; некомпенсированная коагулопатия; ОКС с подъемом ST; единственная проходимость ЛА; рост пациента >195 см. Все пациенты находились под наблюдением до выписки из стационара.

Подходящие в исследование пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для ДЛД и ПЛД. Скрытое распределение выбора доступа для ЛА проводилось с использованием web-based интерактивной системы рандомизации. Рандомизация была достигнута с помощью компьютерной генерации

случайных чисел со случайным размером выборок в заданном объеме.

Протокол исследования отвечает требованиям Хельсинкской декларации и получил одобрение этического комитета в каждой клинике. Все пациенты дали письменное информированное согласие.

Проведение процедуры. Перед проведением пункции всем пациентам оценивалась под ультразвуковым контролем ЛА предплечья и кисти, при этом какой именно доступ использовать — правый или левый, принимал решение непосредственно оператор. Венозный катетер обязательно ставился в контралатеральную руку. Пункцию рекомендовалось осуществлять только с проколом передней стенки артерии, при невозможности — по классической методике Сельдингера.

ДЛД осуществлялся не в области анатомической табакерки, а в более дистальной части — в первом межпальцевом промежутке тыльной поверхности кисти; под местной анестезией проводилась пункция с углом входа 15–30° к коже в направлении максимальной пульсации. Все операторы старались выполнять пункцию максимально атравматично для надкостницы костей запястья, травма которой вызывает повышенную болезненность и может привести к спазму ЛА. Классическая пункция ЛА выполнялась по стандартной методике в точке на 2,0 см выше шиловидного отростка.

После установки гидрофильного интродьюсера при проведении КАГ обязательно вводилось интраартериально 5000 ЕД нефракционированного гепарина, при ЧКВ — от 7500 ЕД и выше до достижения цифр активированного времени свертывания крови 250–300 сек. При длительных процедурах, таких как реканализация хронической коронарной окклюзии или сложное бифуркационное стентирование, активированное время свертывания крови определяли каждый час и в случае необходимости вводили дополнительно нефракционированный гепарин внутривенно.

Введение 200 мг нитроглицерина и/или 5 мг верапамила для предотвращения спазма было на усмотрение оператора, и чаще происходило уже при начальных признаках спазма ЛА.

Пункция считалась успешной, когда интродьюсер был заведен в целевую артерию. Если не удавалось провести успешную катетеризацию рандомизированного места доступа из-за любых причин, то все попытки получить сосудистый доступ в другой точке на этой или контралатеральной конечности считались сменой доступа.

В процессе проведения процедуры выполнялись следующие ангиографические исследования, связанные с артерией доступа, согласно протоколу: после установки интродьюсера — артерии доступа (ЛА и артерий предплечья), в случае наличия выраженной

Таблица 1

Исходные данные пациентов

Показатель	Группа I	Группа II	p	v
Возраст, лет	63,0 (56,0-70,0)	63,0 (56,0-69,0)	0,873	
Мужчины, n (%)	242 (65,2)	254 (66,5)	0,715	
ИМТ, кг/м ²	29,0 (25,8-32,0)	28,6 (26,0-32,0)	0,738	
Окружность кисти, см	19,0 (17,5-21,0)	19,0 (17,5-21,0)	0,530	
Рост, см	171,0 (164,0-176,0)	171,0 (164,0-178,0)	0,529	
Факторы риска				
Нестабильная стенокардия, n (%)	55 (14,8)	57 (14,9)	0,970	0,001
Артериальная гипертензия, n (%)	322 (86,8)	331 (86,6)	0,954	0,002
Сахарный диабет, n (%)	102 (27,5)	102 (26,7)	0,807	0,009
Курение, n (%)	110 (29,6)	119 (31,2)	0,654	0,016
Холестерин, ммоль/л	4,8 (3,9-5,8)	4,7 (3,8-5,6)	0,300	
Креатинин, мкмоль/л	87,2 (76,7-100,0)	87,0 (75,0-99,0)	0,783	
Кроверазжижающие препараты				
Аспирин, n (%)	319 (86,0)	327 (85,6)	0,881	0,005
Клопидогрел, n (%)	168 (45,3)	175 (45,8)	0,884	0,005
Тикагрелор, n (%)	52 (14,0)	63 (16,5)	0,345	0,034
Нефракционные гепарины, n (%)	61 (16,4)	62 (16,2)	0,937	0,003
Низкомолекулярные гепарины, n (%)	38 (10,5)	62 (16,2)	0,021	0,084
Варфарин, n (%)	11 (3,0)	13 (3,4)	0,732	0,012
МНО	1,1 (1,2-1,5)	1,2 (1,3-1,8)	0,331	
Оральные антикоагулянты, n (%)	34 (9,2)	36 (9,4)	0,902	0,004

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, МНО — международное нормализованное отношение.

извитости или аномалии анатомического хода брахиоцефальных ветвей, финальная диагностическая ангиография артерии доступа перед удалением интродьюсера.

Интродьюсер из ЛА удалялся сразу после завершения процедуры. Поскольку на начало исследования на территории Российской Федерации не было зарегистрировано специализированных фирменных приспособлений для гемостаза при пункции дистальной ЛА (ДЛА), то применялась давящая марлевая повязка на 2 ч при КАГ или на 4 ч при ЧКВ. После этого повязка снималась и накладывалась асептическая наклейка. В случае продолжения кровотечения после снятия повязки, последняя накладывалась повторно еще на 2 ч до полного гемостаза. В случае ПЛД применялся patent hemostasis (патентованные устройства фирм Terumo, Merit Medical или Lepu Medical Technology). Гемостатическое устройство накладывалось без изменения давления на 2 ч после КАГ и на 4 ч ЧКВ. В дальнейшем стравливание воздуха (уменьшение давления в подушечке) происходило постепенно с помощью прилагаемого специального шприца (Terumo, Lepu Medical Technology) или постепенным откручиванием колесика (Merit Medical).

В исследовании оценивались непосредственно перипроцедурные и отдаленные результаты: данные анамнеза, факторы риска, локальный статус с обязательной ультразвуковой доплерографией, медика-

ментозная терапия, параметры катетеризации артерии доступа, данные ангиографии и ЧКВ, осложнения, шкала комфорта пациента и динамометрия. Все включенные в исследование пациенты с успешной катетеризацией целевой артерии должны были обязательно наблюдаться в день выписки, на 7 сут. после пункции и через 3 мес. В качестве факторов риска, которые могут повлиять на проходимость целевой артерии, выбраны холестерин, креатинин, артериальная гипертензия, ОКС, сахарный диабет, курение.

В исследовании использовалась упрощенная визуальная аналоговая шкала оценки боли или дискомфорта (5 баллов вместо 10) в месте пункции ЛА для пациента: 0 — отсутствие боли и/или неудобств; 1 — боль эпизодическая (сразу после завершения) и прошла в течение 60 мин; 2 — боль (ощущение неудобства) есть, но терпима и не требует специальных мероприятий; 3 — боль (ощущение неудобства) есть, но проходит после однократного применения обезболивающего; 4 — боль (ощущение неудобства) есть и требует неоднократного применения обезболивающего препарата; 5 — боль, нарушающая комфорт пациента, несмотря на обезболивающую терапию.

Сила сжатия кисти и пальцев пациентом проверялась до процедуры и в последующем на всех этапах контроля, оценивалась в кг. В исследовании использовались следующие динамометры: Jamar Hydraulic Hand Evaluation Kit и KYTO EH101.

Таблица 2

Процедурные характеристики

Показатель	Группа I	Группа II	p	V
Правая сторона доступа, n (%)	249 (67,1)	228 (59,7)	0,034	0,077
Положительный тест Аллена, n (%)	354 (95,4)	367 (96,1)	0,699	0,031
КАГ, n (%)	207 (55,8)	193 (50,5)	0,147	0,053
ЧКВ, n (%)	164 (44,2)	189 (49,5)	0,147	0,053
Диаметр ЛА, мм	2,2 (2,0-2,5)	2,3 (2,0-2,5)	0,518	
Диаметр ДЛА, мм	2,5 (2,3-2,8)	2,5 (2,3-2,9)	0,213	
Количество попыток пункции	1,0 (1,0-2,0)	1,0 (1,0-2,0)	0,022	
Время пункции, сек	19,0 (8,0-50,0)	13,5 (5,0-29,0)	<0,001	
Установка интродьюсера, сек	42,0 (26,0-84,0)	35,0 (23,0-55,0)	<0,001	
Первая катетеризация устья коронарной артерии, сек	190,0 (135,0-300,0)	184,5 (135,0-300,0)	0,677	
Диаметр интродьюсера, F	6,0 (6,0-6,0)	6,0 (6,0-6,0)	0,708	
Диаметр катетера, F	5,0 (5,0-6,0)	5,0 (5,0-6,0)	0,851	
Смена катетеров, n (%)	125 (33,7)	145 (38,0)	0,222	0,044
Продолжительность процедуры, мин	20,0 (9,0-35,0)	20,0 (7,0-35,0)	0,395	
Доза радиации, mGy	922,3 (487,3-1729,2)	1005,0 (554,6-1893,0)	0,178	
Время флюороскопии, мин	5,4 (3,0-10,2)	6,0 (2,8-10,8)	0,682	
Патентованный гемостаз, n (%)	—	376 (98,4)		
Давящая марлевая повязка, n (%)	371 (100,0)	6 (1,6)	<0,001	0,984
Общее время сдавливания, мин	180,0 (120,0-480,0)	155,0 (125,0-195,0)	<0,001	
Балльная оценка субъективных ощущений (0-5)	0,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-2,0)	0,065	
Спазм ЛА, n (%)	87 (23,5)	87 (22,8)	0,826	0,008
Вводимые препараты				
Гепарин, МЕ	5000,0 (5000,0-10000,0)	5000,0 (7500,0-10000,0)	0,164	
Спазмолитик, n (%)	162 (43,7)	131 (34,3)	0,008	0,084
Блокаторы IIb/IIIa рецепторов, n (%)	3 (0,8)	4 (1,0)	0,733	0,012
Вид поражения коронарных артерий				
Ствол левой коронарной артерии, n (%)	22 (5,9)	11 (2,9)	0,041	0,07
Однососудистое поражение, n (%)	87 (23,5)	94 (24,6)	0,710	0,014
Многососудистое поражение, n (%)	106 (28,6)	118 (30,9)	0,487	0,025
Хроническая окклюзия коронарной артерии, n (%)	46 (12,4)	34 (8,9)	0,119	0,057
Бифуркационное поражение, n (%)	75 (20,2)	85 (22,3)	0,495	0,025
Анатомия брахиоцефальных артерий				
Кальциноз брахиоцефального ствола, n (%)	21 (5,7)	5 (1,3)	0,001	0,119
Извитость ЛА, n (%)	23 (6,2)	21 (5,5)	0,681	0,015
Высокое отхождение ЛА, n (%)	13 (3,5)	24 (6,3)	0,078	0,064
Извитость брахиоцефального ствола, n (%)	35 (9,4)	38 (9,9)	0,812	0,078

Сокращения: ДЛА — дистальная лучевая артерия, КАГ — коронароангиография, ЛА — лучевая артерия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Конечные точки исследования. Первичная конечная точка — непосредственный (госпитальный) или поздний тромбоз/окклюзия ЛА, которая оценивалась независимым исследователем-экспертом, не участвующим в проведении процедур и индифферентным к результатам исследования. Артерия считалась окклюзированной, если не определялся кровоток в целевом сосуде по данным дуплексного ультразвукового сканирования или по данным ангиографии при проведении повторного вмешательства через другой сосудистый доступ. Если любая повторная эндоваскулярная процедура в течение 3 мес. по тем или иным причинам в любом медицинском учреждении выпол-

нялась через исследуемый доступ, то на дату выполнения доступа он признавался проходимым и достигшим первичной конечной точки.

Вторичные конечные точки: 1 — композитная из осложнений со стороны артерии доступа: гематома >5,0 см, кровотечения согласно критериям Bleeding Academic Research Consortium (BARC) (исключая CABG related bleeding), диссекция ЛА, диссекция другой артерии верхней конечности, перфорация ЛА, тромбоз ЛА, потеря чувствительности в месте пункции, образование артериовенозных фистул и ложных аневризм, инфекция места доступа; 2 — параметры доступа: смена доступа, продолжительность этапов

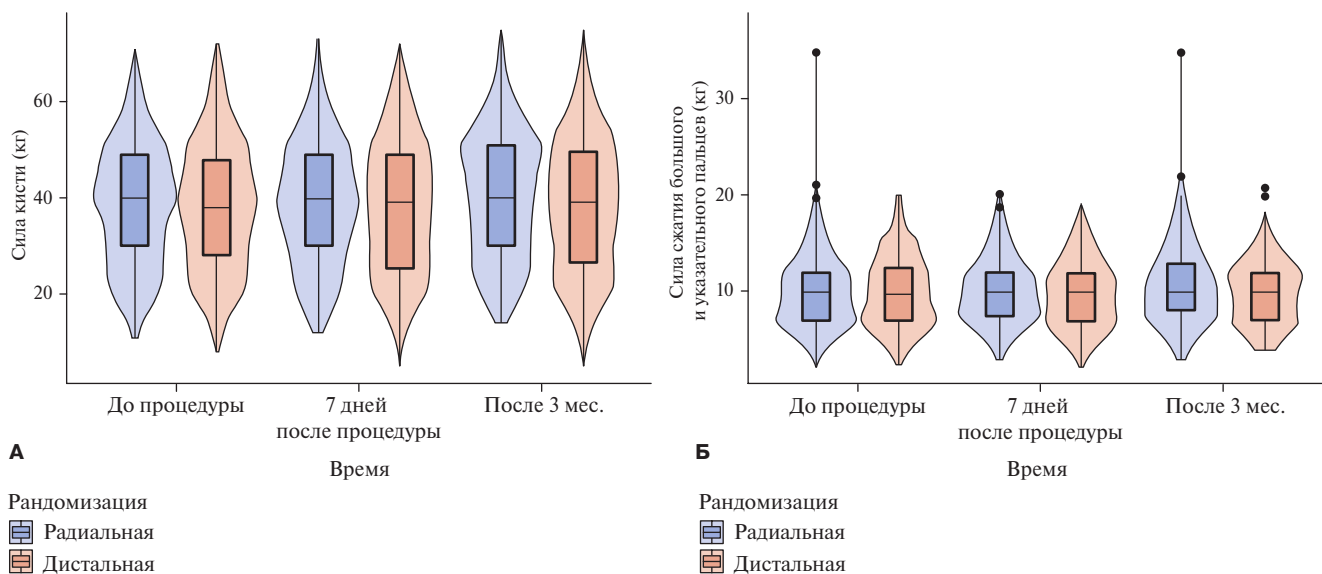


Рис. 2. Гистограмма силы кисти по времени.

процедуры, флюороскопии и гемостаза, доза радиации, общее время процедуры, наличие/отсутствие спазма, боль в месте доступа, динамометрия.

Статистический анализ. Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office 2019 для работы с электронными таблицами, IBM SPSS Statistics v.27, jamovi 2.0. Характер распределения количественных данных оценивался с помощью критерия Шапиро-Уилка, а также показателей асимметрии и эксцесса. В случае нормального распределения количественные данные представлены средними арифметическими величинами (M) и стандартными отклонениями (SD), 95% доверительным интервалом. В случае, если распределение признака отличается от нормального, количественные данные представлены при помощи медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1-Q3). Для представления качественных признаков использовали относительные показатели (доли, %) с указанием абсолютных величин. Сравнение 2 независимых групп по количественному признаку с нормальным распределением проводилось с помощью t-критерия Стьюдента (Student's t-test). Сравнение 2 независимых групп по одному или нескольким признакам, имеющим хотя бы в одной из групп распределение, отличное от нормального, или если вид распределений не анализировался, проводилось путем проверки статистической гипотезы о равенстве средних рангов с помощью критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test). Для определения размера эффекта при сравнении относительных показателей использовался показатель отношения шансов с 95% доверительным интервалом, рассчитанный с помощью бинарной логистической регрессии. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты

С декабря 2017г по май 2021г в исследовании было рандомизировано 776 пациентов (рис. 1). С учетом исключенных пациентов, ввиду смены доступа, группу с ДЛД составил 371 человек (группа I), группу с ПЛД — 382 человека (группа II). Статистически чаще смена доступа была в группе I (5,1% и 0,8%, $p < 0,001$).

Все данные настоящего исследования занесены в запатентованную базу данных "Результаты дистального и классического лучевого доступа при проведении ЧКВ и КАГ"¹.

Исходные показатели пациентов представлены в таблице 1, группы хорошо сбалансированы. Общий средний возраст пациентов составил 62,8 лет, 65,9% мужчин, 86,7% с артериальной гипертензией и 27,1% с сахарным диабетом. 85,8% пациентов принимали аспирин, а 42,1% получали антикоагулянты в таблетированной или инъекционной форме.

Процедурные характеристики представлены в таблице 2, где есть статистически значимые различия, не влияющие на конечную точку, а лишь связаны с выбором оператора — правая сторона доступа (67,1% и 59,7%, $p = 0,034$), или анатомическими вариантами: кальциноз брахиоцефального ствола (5,7% и 1,3%, $p = 0,001$), который не оценивался при доступе через левую руку, поражение ствола левой коронарной артерии (5,7% и 1,3%, $p = 0,001$). Стоит отметить весьма значимые статистические различия в количестве попыток пункции, времени пункции и установки интродьюсера, при этом никак не влияющие на общую продолжительность процедуры, время флюо-

¹ Коротких А. В., изобретатель и правообладатель. "Результаты дистального и классического лучевого доступа при проведении чрескожных коронарных вмешательств и коронарографий". Россия. RU 2022620918. 21.04.2022. <https://elibrary.ru/item.asp?id=48492046>.

Таблица 3

Первичные и вторичные результаты

Показатель	Группа I	Группа II	p	V
ОЛА предплечья, n (%)	10 (2,7)	26 (6,8)	0,008	
Окклюзия ДЛА, n (%)	5 (1,3)	0 (0)	0,023	0,083
Диссекция ЛА, n (%)	6 (1,6)	15 (3,9)	0,054	0,07
Тромбоз ЛА, n (%)	0 (0,0)	1 (0,3)	0,324	0,036
Перфорация ЛА, n (%)	3 (0,8)	5 (1,3)	0,503	0,024
Диссекция других артерий верхних конечностей, n (%)	5 (1,3)	4 (1,0)	0,704	0,014
Потеря чувствительности, n (%)	2 (0,5)	1 (0,3)	0,546	0,022
Гематома >5,0 см в месте пункции на 1 сут., n (%)	37 (10,0)	98 (25,9)	<0,001	0,204
Гематома >5,0 см в месте пункции на 7 сут., n (%)	45 (12,4)	132 (34,6)	<0,001	0,264
Кровотечение, BARC тип 1, n (%)	14 (3,8)	83 (21,7)	<0,001	0,268
Артериовенозная фистула, n (%)	0	0		
Ложная аневризма, n (%)	0	2 (0,5)	0,499	0,051
Инфекция в месте пункции, n (%)	0	0	—	

Сокращения: ДЛА — дистальная лучевая артерия, ЛА — лучевая артерия, ОЛА — окклюзия лучевой артерии.

роскопии и поглощенную дозу, а также меньшую продолжительность сдавливания места пункции ДЛА (180,0 и 155,0 мин, $p<0,001$) и более частое введение спазмолитиков в группе I (43,7% и 34,3%, $p=0,008$).

Группы по силе кисти и силе сжатия большого и указательного пальцев до процедуры и в контрольных точках после неё не имеют статистически значимых различий. Данные параметры оценивались у 55% группы I и 56% группы II. Результаты представлены в виде гистограмм на рисунках 2 А и Б.

Конечные точки. Получены статистически значимые различия по первичной конечной точке, ОЛА случилась у 10 пациентов группы I и 26 — группы II (2,7% и 6,8%, $p=0,008$) (табл. 3). При этом нет статистически значимой разницы в дне выявления ОЛА, 48,5 (2,0-90,0) и 7,0 (2,0-90,0), $p=0,520$. Окклюзия ДЛА при проходимой ЛА также имела статистически значимые различия в группах (1,3% и 0%, $p=0,023$).

Во вторичных результатах получены статистически значимые различия в пользу ДЛД по таким осложнениям, как гематома >5,0 см в месте пункции на 1 сут. (10,0% и 25,9%, $p<0,001$), гематома >5,0 см в месте пункции на 7 сут. (12,4% и 34,6%, $p<0,001$), кровотечение типа BARC 1 (3,8% и 21,7%, $p<0,001$); все показатели со средней статистической взаимосвязью по критерию Крамера. Кроме того, диссекция ЛА очень близка к статистически значимой разнице (1,6% и 3,9%, $p=0,054$). Полный анализ по конечным результатам представлен в таблице 3.

Обсуждение

Исследование TENDERA — это первое проспективное многоцентровое рандомизированное клиническое исследование, сравнивающее ДЛД и ПЛД в интервенционной кардиологической практике со сроками наблюдения >1 мес., а также в максимально

приближенных к ежедневной работе условиях (различные виды и диаметры интродьюсеров, диагностические и лечебные вмешательства, малое количество критериев исключения). Основной целью работы было показать превосходство ДЛД над ПЛД через меньшее число ОЛА на ранних, средних и отдаленных сроках наблюдения, которая выявлялась на дуплексном ультразвуковом сканировании или ангиографии. Для этого разработали оптимальный протокол исследования с правильным размером выборок в отличие от исследования DISCO RADIAL, где результатом стала низкая частота ОЛА в обеих группах, и ввиду заложенной небольшой ошибки II рода не получили статистически значимых различий между группами [22].

Полученные результаты по частоте ОЛА в исследуемых группах в среднесрочном периоде коррелируют с данными Eid-Lidt G, et al. (2021), где проверяли проходимость ЛА на сроках 24 ч и 1 мес. [24]. Заслуживает внимания факт, что частота ОЛА может увеличиваться со временем после вмешательства. Так, Gasparini GL, et al. (2019) обнаружили, что количество ОЛА увеличивается через 1 мес. по сравнению с первыми сутками после процедуры, что может быть связано с ремоделированием сосуда [25]. Возможно, подобный процесс происходит и в течение всего года после вмешательства. В одном из исследований авторы при многофакторном регрессионном анализе выявили связь ОЛА с несколькими факторами: женский пол, возраст, мануальная компрессия и диаметр ЛА, а в исследовании DISCO RADIAL предположили, что их низкая частота ОЛА связана с использованием современных тонких интродьюсеров, адекватной антикоагулянтной перипроцедурной терапией, неокклюзионным и недлительным гемостазом [22, 26]. Данные взаимосвязи будут также подробно изучены в исследовании TENDERA. Что уже интерес-

но, в TENDERA время сдавливания давящей повязкой в группе ДЛД статистически оказалось дольше, чем в группе ПЛД. Это не отразилось на первичной конечной точке, но могло отразиться на некоторых осложнениях вторичной конечной точки.

Важным среднесрочным результатом исследования TENDERA является наличие окклюзий ДЛА с проходимой ЛА в группе ДЛД, что сохраняет возможность повторного использования ЛА для эндоваскулярных процедур или других целей в будущем. Кроме того, если бы совместно с ДЛА у этих пациентов закрылась и ЛА, то количество ОЛА в группе I стало бы 15, и тогда не было бы статистической разницы по первичной конечной точке (4,0% и 6,8%, $p=0,094$). Впервые говорится о такой пользе доступа через ДЛА для сохранения проходимости ЛА и пациента в целом.

Отличительными особенностями настоящего исследования являются многофакторное сравнение двух доступов для поиска критериев, которые могут повлиять на первичную конечную точку, а также включение в исследование только опытных хирургов в отношении не только классических доступов, но и ДЛД.

Вторичные конечные точки и процедурные характеристики важны для лучшего понимания ДЛД. Смена доступа в группе ДЛД составила 5,1%, что более чем в 6 раз выше, чем в группе ПЛД (0,8%). Эта разница гораздо выше, чем в других схожих исследованиях и метаанализах. В максимально похожем по дизайну исследовании DISCO RADIAL разница оказалась двукратной в пользу ДЛД [22]. Однако если сравнить конкретные цифры, то частота смены доступа в DISCO RADIAL в группе ДЛД — 7,3%, а ПЛД — 3,5% [22], что, возможно, говорит о меньшем опыте хирургов в отношении к ЛА и ДЛА. В исследовании DAPROA частота смены доступа при попытке пункции ДЛА составила 13,3%, а в ANGIE — 22,3% [24, 27]. В настоящем исследовании отдаленные результаты пациентов, у которых была смена доступа, не оценивались.

Обращает на себя внимание гораздо большее количество спазмов ЛА, чем в предыдущих исследованиях, при этом спазмолитики использовались хирургами на свое усмотрение, что могло повлиять на этот показатель, а также иной подход к определению спазма ЛА — не только клинически, но и по данным ангиографии, которую проводили всем пациентам по протоколу в начале и конце процедуры [18, 22, 24, 27].

Несмотря на статистически значимое более долгое время пункции и установку интродьюсера в группе ДЛД, по общей продолжительности операции и флюороскопии или дозе облучения различий получено не было, как и в DISCO RADIAL, в отличие от ANGIE [22, 27].

Впервые одним из критериев сравнения исследуемых доступов стали сила кисти и сила сжатия большого и указательного пальцев. Статистически значимых различий в группах получено не было, что можно объ-

яснить изучением данного критерия лишь у половины пациентов и несовершенством разработанного протокола динамометрии, но в будущем можно усовершенствовать данный подход и изучать более детально.

По вторичной конечной точке серьезные местные осложнения, такие как ложная аневризма, артериовенозная фистула, инфекция, не встречались вовсе или же были единичны, что коррелирует с данными литературы [12, 28, 29]. Однако получены существенные различия по кровотечениям I типа BARC и гематомам >5,0 см на начальных сроках наблюдения в пользу ДЛД, что может быть связано со статистически меньшей продолжительностью гемостаза в группе II. Подобных данных в других исследованиях получено не было [12, 18, 22, 24, 27-29].

В целом полученные среднесрочные результаты исследования TENDERA уже дают уникальные данные по применению ДЛД в коронарной практике опытными трансрадиальными эндоваскулярными хирургами. Основные ограничения связаны с меньшим диаметром ДЛА, что отражается на начале процедуры и требует определенной кривой обучения (порядка 50 процедур [16]), но никак не связаны с самими ЧКВ или КАГ. И эти же анатомо-физиологические особенности ДЛА, наоборот, способствуют надежному, быстрому и безопасному гемостазу в конце вмешательства, снижают при этом количество ОЛА.

Ограничения исследования. Впервые представлены результаты многоцентрового проспективного рандомизированного исследования по сравнению ДЛД и ПЛД со сроком наблюдения 3 мес. (по данным исследования TENDERA). Однако есть определенные ограничения, которые, возможно, будут учтены и устранены другими исследователями. Отсутствие в Российской Федерации зарегистрированного устройства для гемостаза ДЛА на начало исследования привело к разработке протокола гемостаза с помощью бинтовой повязки. Использование патентованного гемостаза при ДЛД может способствовать еще большему уменьшению количества гематом и кровотечений на различных сроках наблюдения. Учитывая зависимость первичного ЧКВ при ОКС с подъемом сегмента ST от времени, данная когорта пациентов была исключена из настоящего исследования. Применение спазмолитических препаратов на усмотрение оператора привело к статистически значимым различиям в группах, при этом развитие спазма ЛА в группах статистически не различалось.

Заключение

В исследовании TENDERA ДЛД показал эффективность и безопасность при интервенционных коронарных вмешательствах в сравнении с ПЛД в среднесрочном периоде наблюдения: статистически значимая меньшая частота ОЛА и местных осложнений. ПЛД в настоящее время остается золотым стандар-

том в интервенционной кардиологии, но ДЛД может уже сейчас выступать в качестве действенной альтернативы, особенно, у молодых пациентов.

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

Литература/References

- Chiarito M, Cao D, Nicolas J, et al. Radial versus femoral access for coronary interventions: An updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021;97(7):1387-96. doi:10.1002/ccd.29486.
- Judkin MP, Gander MP. Prevention of complications of coronary arteriography. *Circulation.* 1974;49(4):599-602. doi:10.1161/01.cir.49.4.599.
- Adams DF, Fraser DB, Abrams HL. The complications of coronary arteriography. *Circulation.* 1973;48(3):609-18. doi:10.1161/01.cir.48.3.609.
- Dodek A, Boone JA, Hooper RO, et al. Complications of coronary arteriography. *Can Med Assoc J.* 1983;128(8):934-6.
- Campeau L. Percutaneous radial artery approach for coronary angiography. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1989;16(1):3-7. doi:10.1002/ccd.1810160103.
- Kiemeneij F, Laarman GJ. Percutaneous transradial artery approach for coronary stent implantation. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1993;30(2):173-8. doi:10.1002/ccd.1810300220.
- Rao SV, Cohen MG, Kandzari DE, et al. The transradial approach to percutaneous coronary intervention: historical perspective, current concepts, and future directions. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(20):2187-95. doi:10.1016/j.jacc.2010.01.039.
- Valgimigli M, Gagnor A, Calabró P, et al. MATRIX Investigators. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet.* 2015;385(9986):2465-76. doi:10.1016/S0140-6736(15)60292-6.
- Hamon M, Pristipino C, Di Mario C, et al. Consensus document on the radial approach in percutaneous cardiovascular interventions: position paper by the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions and Working Groups on Acute Cardiac Care and Thrombosis of the European Society of Cardiology. *EuroIntervention.* 2013;8(11):1242-51. doi:10.4244/eijv8i11a192.
- Gatzopoulos D, Rigatou A, Kontopodis E, et al. Alternative access site choice after initial radial access site failure for coronary angiography and intervention. *J Geriatr Cardiol.* 2018;15(9):585-90. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2018.09.001.
- Sinha SK, Jha MJ, Mishra V, et al. Radial Artery Occlusion — Incidence, Predictors and Long-term outcome after TRA nsradial Catheterization: clinico-Doppler ultrasound-based study (RAIL-TRAC study). *Acta Cardiol.* 2017;72(3):318-27. doi:10.1080/00015385.2017.1305158.
- Korotkikh AV, Babunashvili AM. Distal radial access — modern trends. *Endovaskulyarnaya Khirurgiya.* 2021;8(2):135-43. (In Russ.) Коротких А. В., Бабунашвили А. М. Дистальный лучевой доступ — современные тенденции. *Эндоваскулярная хирургия.* 2021;8(2):135-43. doi:10.24183/2409-4080-2021-8-2-135-143.
- Babunashvili A, Dundua D. Recanalization and reuse of early occluded radial artery within 6 days after previous transradial diagnostic procedure. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011;77(4):530-6. doi:10.1002/ccd.22846.
- Kaledin AL, Kochanov IN, Seletskiy SS, et al. Peculiarities of arterial access in endovascular surgery in elderly patients. *Uspekhi gerontologii.* 2014;27(1):115-9. (In Russ.) Каледин А. Л., Кочанов И. Н., Селецкий С. С. и др. Особенности артериального доступа в эндоваскулярной хирургии у больных пожилого возраста. *Успехи геронтологии.* 2014;27(1):115-9.
- Korotkikh AV. New possibilities of using the radial artery in conducting angiographic studies. Materials of the scientific and practical conference with international participation "Modern aspects of diagnosis and treatment in cardiac surgery", Khabarovsk. 2015: 56-60. (In Russ.) Коротких А. В. Новые возможности использования лучевой артерии при проведении ангиографических исследований. Материалы научно-практической конференции с международным участием "Современные аспекты диагностики и лечения в кардиохирургии", Хабаровск. 2015:56-60. EDN UJSVVP.
- Korotkikh AV, Bondar VYu. Using a deep palmar branch of radial artery in the region of anatomical snuffbox during angiography. *Far Eastern medical journal.* 2016;1:24-7. (In Russ.) Коротких А. В., Бондарь В. Ю. Использование глубокой ладонной ветви лучевой артерии в области анатомической табакерки при проведении ангиографических исследований. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2016;1:24-7.
- Kim Y, Lee JW, Lee SY, et al. Feasibility of primary percutaneous coronary intervention via the distal radial approach in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Korean J Intern Med.* 2021;36(Suppl 1):S53-S61. doi:10.3904/kjim.2019.420.
- Hadjivassiliou A, Cardarelli-Leite L, Jalal S, et al. Left Distal Transradial Access (IdTRA): A Comparative Assessment of Conventional and Distal Radial Artery Size. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2020;43(6):850-7. doi:10.1007/s00270-020-02485-7.
- Rajah GB, Lieber B, Kappel AD, et al. Distal transradial access in the anatomical snuffbox for balloon guide-assisted stentriever mechanical thrombectomy: Technical note and case report. *Brain Circ.* 2020;6(1):60-4. doi:10.4103/bc.bc_22_19.
- Kühn AL, de Macedo Rodrigues K, Singh J, et al. Distal radial access in the anatomical snuffbox for neurointerventions: a feasibility, safety, and proof-of-concept study. *J Neurointerv Surg.* 2020;12(8):798-801. doi:10.1136/neurintsurg-2019-015604.
- Achim A, Kákonyi K, Jambrik Z, et al. Distal Radial Artery Access for Coronary and Peripheral Procedures: A Multicenter Experience. *J Clin Med.* 2021;10(24):5974. doi:10.3390/jcm10245974.
- Aminian A, Sgueglia GA, Wiemer M, et al. Distal Versus Conventional Radial Access for Coronary Angiography and Intervention: The DISCO RADIAL Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2022;15(12):1191-201. doi:10.1016/j.jcin.2022.04.032.
- Korotkikh AV, Babunashvili AM, Kaledin AL, et al. Analysis of intermediate results of a comparative multicenter randomized TENDERA study investigating the distal radiation access. *Novosti Khirurgii* this link is disabled, 2021;29(3):285-95. (In Russ.) Коротких А. В., Бабунашвили А. М., Каледин А. Л. и др. Анализ промежуточных результатов сравнительного многоцентрового рандомизированного исследования TENDERA по изучению дистального лучевого доступа. *Новости хирургии.* 2021;29(3):285-95. doi:10.18484/2305-0047.2021.3.285.
- Eid-Lidt G, Rivera Rodríguez A, Jimenez Castellanos J, et al. Distal Radial Artery Approach to Prevent Radial Artery Occlusion Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14(4):378-85. doi:10.1016/j.jcin.2020.10.013.
- Gasparini GL, Garbo R, Gagnor A, et al. First prospective multicentre experience with distal transradial approach for coronary chronic total occlusion interventions using a 7 Fr Glidesheath Slender. *EuroIntervention.* 2019;15(1):126-8. doi:10.4244/EIJ-D-18-00648.
- Sadaka MA, Etman W, Ahmed W, et al. Incidence and predictors of radial artery occlusion after transradial coronary catheterization. *Egypt Heart J.* 2019;71(1):12. doi:10.1186/s43044-019-0008-0.
- Tsigkas G, Papageorgiou A, Moulas A, et al. Distal or Traditional Transradial Access Site for Coronary Procedures: A Single-Center, Randomized Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2022;15(1):22-32. doi:10.1016/j.jcin.2021.09.037.
- Korotkikh AV, Babunashvili AM, Kazantsev AN, et al. Distal Radial Access: Is There a Clinical Benefit? *Cardiol Rev.* 2024;32(2):110-3. doi:10.1097/CRD.0000000000000472.
- Korotkikh AV, Babunashvili AM, Kazantsev AN, et al. Distal Radial Artery Access in Non-coronary Procedures. *Curr Probl Cardiol.* 2023;48(8):101207. doi:10.1016/j.cpcardiol.2022.101207.

Отдаленные результаты транскатетерной имплантации аортального клапана: одноцентровое наблюдательное исследование

Баранов А.А.¹, Бадоян А.Г.¹, Хелимский Д.А.¹, Цыденова А.Ю.^{1,2}, Зайнобидинов Ш.Ш.¹, Бобошко В.А.¹, Крестьянинов О.В.^{1,2}

Цель. Оценить отдаленные исходы транскатетерной имплантации аортального клапана, включая общую выживаемость, свободу от смерти от сердечно-сосудистых причин, имплантации постоянного электрокардиостимулятора и репротезирования.

Материал и методы. В ретроспективное наблюдательное исследование были включены 535 пациентов, перенесших процедуру транскатетерной имплантации аортального клапана в период с апреля 2015 г. по январь 2024 г. Из анализа были исключены пациенты, перенесшие транскатетерную имплантацию аортального клапана по поводу умеренного стеноза или выраженной недостаточности аортального клапана (35 пациентов). Таким образом, в итоговый анализ было включено 500 пациентов. Лица мужского пола составили 40,8%. Большинство пациентов имели промежуточный хирургический риск по шкале EuroSCORE II (5,2%), а также низкий хирургический риск по шкале STS-PROM (2,9%). Медиана периода наблюдения составила 2,2 (0,6;4,1) года.

Результаты. Общая выживаемость пациентов составила 94%, 88%, 86% и 58% через 1, 3, 5 и 8 лет, соответственно. Свобода от сердечно-сосудистой смерти составила 97%, 90%, 78% и 61% через 1, 3, 5 и 8 лет, соответственно. Кумулятивная свобода от имплантации постоянного электрокардиостимулятора за весь период наблюдения составила 89,4%, репротезирования — 98,8%. Факторами, влияющими на частоту смерти от всех причин в отдаленном периоде, были мужской пол, курение, онкопатология и индексированная масса миокарда левого желудочка. Единственным независимым предиктором сердечно-сосудистой смерти было значение хирургического риска STS-PROM.

Заключение. Наш опыт демонстрирует удовлетворительные отдаленные результаты транскатетерной имплантации аортального клапана у пациентов с выраженным аортальным стенозом в отношении общей выживаемости, сердечно-сосудистой смерти, имплантации постоянного электрокардиостимулятора и репротезирования. Независимыми предикторами смерти от всех причин были мужской пол, курение, онкопатология и индексированная масса миокарда левого желудочка. Единственным независимым предиктором сердечно-сосудистой смерти в отдаленном периоде был хирургический риск по шкале STS-PROM.

Ключевые слова: приобретенный порок сердца, аортальный стеноз, транскатетерная имплантация аортального клапана, выживаемость.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина, Новосибирск; ²ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия.

Баранов А.А.* — врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, н.с., ORCID: 0000-0002-2320-2233, Бадоян А.Г. — к.м.н., врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, н.с., ORCID: 0000-0003-4480-2585, Хелимский Д.А. — к.м.н., врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, н.с., ORCID: 0000-0001-5419-913X, Цыденова А.Ю. — врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, н.с.; ассистент кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-4010-7518, Зайнобидинов Ш.Ш. — врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, ORCID: 0000-0003-3235-3364, Бобошко В.А. — к.м.н., зав. отделением анестезиологии-реанимации, врач-анестезиолог-реаниматолог, ORCID: 0000-0001-5420-2263, Крестьянинов О.В. — д.м.н., руководитель научно-исследовательского отдела эндоваскулярной хирургии, врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению; профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0001-5214-8996.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ivrach@icloud.com

АК — аортальный клапан, АС — аортальный стеноз, ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, ОР — отношение рисков, ТИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана, ЭКС — электрокардиостимулятор, EuroSCORE — European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, STS-PROM — Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality, VARC-3 — Valve Academic Research Consortium.

Рукопись получена 19.06.2024

Рецензия получена 29.08.2024

Принята к публикации 08.09.2024



Для цитирования: Баранов А.А., Бадоян А.Г., Хелимский Д.А., Цыденова А.Ю., Зайнобидинов Ш.Ш., Бобошко В.А., Крестьянинов О.В. Отдаленные результаты транскатетерной имплантации аортального клапана: одноцентровое наблюдательное исследование. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(12):6007. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6007. EDN J0U0SO

Long-term outcomes of transcatheter aortic valve implantation: a single-center observational study

Baranov A. A.¹, Badoyan A. G.¹, Khelimsky D. A.¹, Tsydenova A. Yu.^{1,2}, Zainobidinov Sh. Sh.¹, Boboshko V. A.¹, Krestyaninov O. V.^{1,2}

Aim. To evaluate remote outcomes of transcatheter aortic valve implantation (TAVI), including overall survival, freedom from cardiovascular death, permanent pacemaker implantation, and repeat valve replacement.

Material and methods. This retrospective observational study included 535 patients who underwent TAVI from April 2015 to January 2024. Patients who underwent TAVI for moderate aortic stenosis or severe aortic valve regurgitation (n=35) were excluded from the analysis. A total of 500 patients were included in the final analysis. Males accounted for 40,8%. Most patients had intermediate EuroSCORE II risk (5,2%), as well as low STS-PROM score risk (2,9%). The median follow-up period was 2,2 (0,6;4,1) years.

Results. Overall patient survival was 94%, 88%, 86%, and 58% at 1, 3, 5, and 8 years, respectively. Freedom from cardiovascular death was 97%, 90%, 78%, and 61% at 1, 3, 5, and 8 years, respectively. The cumulative freedom from permanent

pacemaker implantation over the entire follow-up period was 89,4%, and from repeat pacemaker replacement — 98,8%. The factors influencing the long-term all-cause mortality were male sex, smoking, cancer, and left ventricular mass index. The only independent predictor of cardiovascular death was the STS-PROM score.

Conclusion. Our experience demonstrates satisfactory long-term outcomes of transcatheter aortic valve implantation in patients with severe aortic stenosis in terms of overall survival, cardiovascular death, permanent pacemaker implantation, and repeat pacemaker replacement. Independent predictors of all-cause death were male sex, smoking, cancer, and left ventricular mass index. The only independent predictor of cardiovascular death in the long-term period was the STS-PROM score.

Keywords: acquired heart defect, aortic stenosis, transcatheter aortic valve implantation, survival.

Relationships and Activities: none.

*Corresponding author:
ivrach@icloud.com

¹Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk; ²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Baranov A. A.* ORCID: 0000-0002-2320-2233, Badoyan A. G. ORCID: 0000-0003-4480-2585, Khelimsky D. A. ORCID: 0000-0001-5419-913X, Tsydenova A. Yu. ORCID: 0000-0003-4010-7518, Zainobidinov Sh. Sh. ORCID: 0000-0003-3235-3364, Boboshko V. A. ORCID: 0000-0001-5420-2263, Krestyaninov O. V. ORCID: 0000-0001-5214-8996.

Received: 19.06.2024 **Revision Received:** 29.08.2024 **Accepted:** 08.09.2024

For citation: Baranov A. A., Badoyan A. G., Khelimsky D. A., Tsydenova A. Yu., Zainobidinov Sh. Sh., Boboshko V. A., Krestyaninov O. V. Long-term outcomes of transcatheter aortic valve implantation: a single-center observational study. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(12):6007. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6007. EDN JOURNAL

Ключевые моменты

- Накопление хирургического опыта, активное внедрение пациент-ориентированных методик имплантации транскатетерных биопротезов аортального клапана, а также оптимизация послеоперационного ведения больных, позволили достичь высоких показателей технического успеха процедуры транскатетерной имплантации аортального клапана.
- Представленный отечественный опыт транскатетерной имплантации аортального клапана по поводу выраженного аортального стеноза у 500 пациентов демонстрирует оптимальные отдаленные результаты в отношении общей выживаемости, сердечно-сосудистой смерти, имплантации постоянного электрокардиостимулятора и репротезирования.

Key messages

- The accumulation of surgical experience, the active implementation of patient-oriented techniques for the transcatheter aortic valve implantation, as well as the optimization of postoperative patient management, have made it possible to achieve high technical success rates in the transcatheter aortic valve implantation.
- The presented domestic experience of transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis in 500 patients demonstrates optimal long-term outcomes in terms of overall survival, cardiovascular death, implantation of a permanent pacemaker, and repeat valve replacement.

оценка отдаленных исходов у пациентов, перенесших процедуру ТИАК.

В 2002г французский кардиолог Ален Крийе выполнил первую в мире транскатетерную имплантацию аортального клапана (ТИАК) [1]. С тех пор достигнуты значительные успехи в развитии технологии ТИАК как малоинвазивного метода лечения неоперабельных пациентов с выраженным аортальным стенозом (АС) [2-4]. Эти достижения во многом обусловлены усовершенствованием транскатетерных биопротезов, систем их доставки, а также оптимизацией отбора больных и стремительным накоплением хирургического опыта. Появление убедительных данных об эффективности ТИАК у пациентов промежуточного и низкого хирургических рисков позволило расширить показания к ТИАК для значительной части больных [5-7]. Учитывая тенденцию к распространению транскатетерных технологий на более молодую популяцию пациентов, проблема среднесрочных и отдаленных результатов ТИАК приобретает первостепенное значение. Хотя в мировой литературе имеется достаточное число публикаций, посвященных данной проблеме, сведения отечественной литературы на сегодняшний день крайне ограничены. Целью данного исследования была

Материал и методы

В данное ретроспективное обсервационное исследование были включены 500 пациентов, перенесших процедуру ТИАК по поводу дегенеративного стеноза аортального клапана (АК) в период с апреля 2015г по январь 2024г. Распределение объемов вмешательств по годам представлено на рисунке 1. Выбор стратегии лечения пациентов обсуждался многопрофильной кардиологической командой, в которую входили врачи по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, сердечно-сосудистые хирурги, кардиологи, кардиоанестезиологи. Хирургический риск оценивали с помощью шкалы Европейской системы оценки риска сердечной хирургии (англ. European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) II) и шкалы прогнозируемого риска летального исхода (англ. Predicted Risk of Mortality, PROM) Общества торакальных хирургов (англ. Society of Thoracic Surgeons, STS) (STS-PROM) [8, 9]. Для оценки состояния коронарных артерий всем пациентам перед процедурой ТИАК была выполнена селективная коронарография. Во всех случаях использовался трансфеморальный сосудистый доступ. Ангиографический

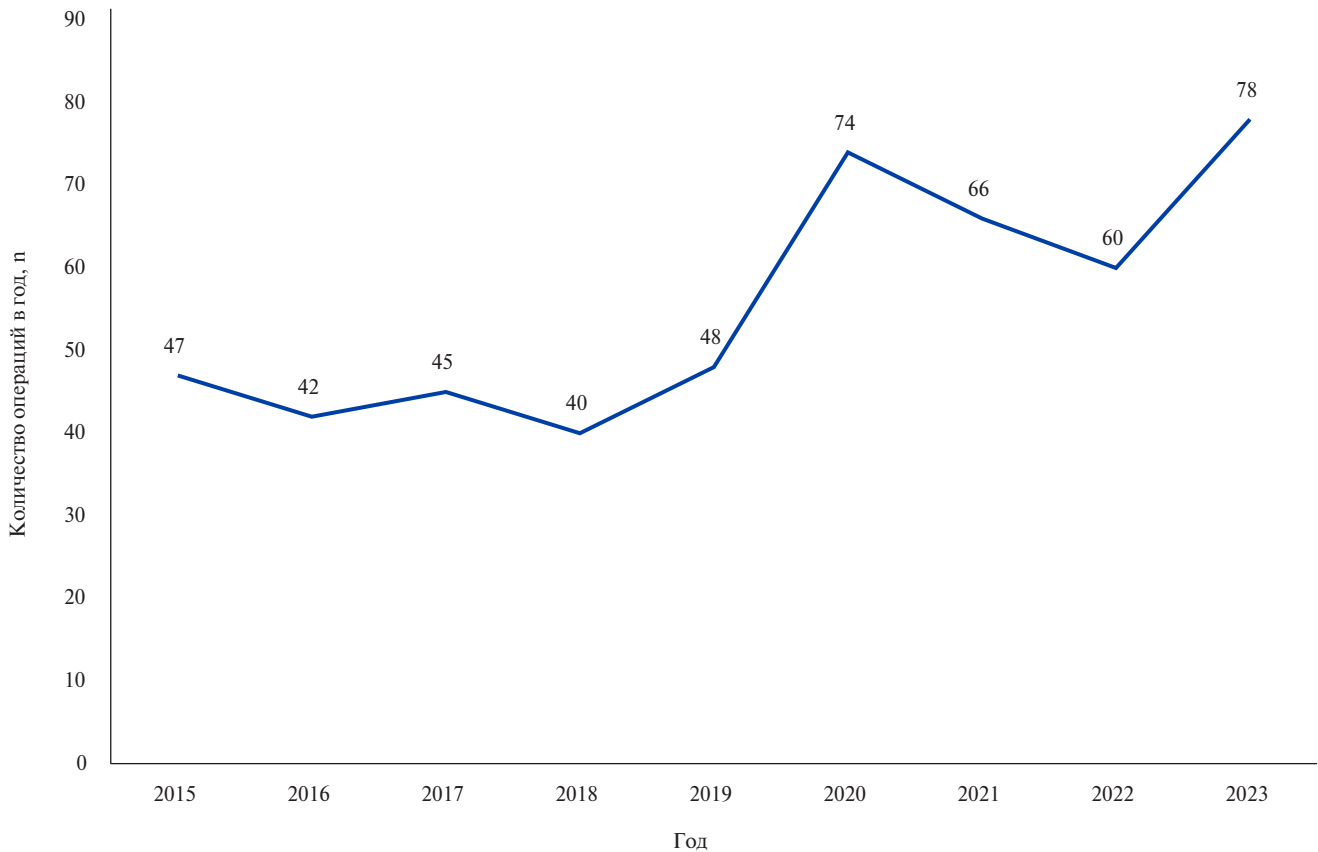


Рис. 1. Распределение объемов вмешательств по годам.

контроль позиционирования биопротеза осуществляли через лучевую артерию с применением диагностического катетера PigTail.

Во время процедуры у пациентов использовалась умеренная седация (фентанил 2-3 мкг/кг, пропофол 5-50 мкг/кг/мин или дексметомидин 0,2-0,7 мкг/кг/ч) в сочетании с локальным обезболиванием области хирургического доступа. Инвазивный мониторинг гемодинамики осуществлялся через катетер, установленный в лучевую артерию. Для достижения целевых значений активированного времени свертывания крови (>250) использовалось болюсное введение нефракционированного гепарина в дозе 70-100 ед./кг. В случае потребности в инактивации гепарина, при отсутствии противопоказаний, вводился протамин в дозе 50-100 мг. Временную электрокардиостимуляцию осуществляли за счет позиционирования временного электрода в полости правого желудочка либо посредством проводника, расположенного в полости левого желудочка (ЛЖ). Сверхчастая стимуляция сердца проводилась с помощью устройства (Medtronic 5388 Dual Chamber Pacemaker Monitor) в режиме желудочковой стимуляции (VVI) с частотой 190-200 уд./мин. Тип и размер транскатетерного биопротеза определяли по данным предоперационной мультиспиральной компьютер-

ной томографии. Применялись как саморасширяемые транскатетерные биопротезы (CoreValve, Evolute R (Medtronic Inc., США), Acurate, AcurateNeo2 (Boston Scientific, США)), так и баллонорасширяемый биопротез MyVal (Meril Life Sciences, Индия). Решение о постдилатации имплантированного биопротеза принимали по результатам интраоперационной ангиографии и эхокардиографии.

Непосредственные клинические исходы определяли в соответствии с Консорциумом академических исследователей пороков сердца 3-го пересмотра (Valve Academic Research Consortium (VARC-3)) [10]. Медиана периода наблюдения составила 2,2 (0,6;4,1) года. Первичной конечной точкой являлась свобода от смерти от всех причин в отдаленном периоде. Вторичные конечные точки включали свободу от смерти от сердечно-сосудистых причин, репротезирования АК и имплантации постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС).

Статистический анализ. Статистическая обработка данных выполнялась с применением пакета программ IBM SPSS Statistics 25 (США) и пакета R 3.5.0 (Австрия). Количественные данные представлены в виде среднего значения $\pm$ среднееквадратическое отклонение для переменных с нормальным распределением и в виде медианы и межквартильного

Таблица 1

Предоперационная характеристика пациентов

Показатель	Значение (n=500)
Мужской пол, n (%)	204 (40,8%)
Возраст, лет	75,5±7,2
ИМТ, кг/м ²	30,3±6,2
III-IV функциональный класс СН по NYHA, n (%)	416 (83,2)
Сахарный диабет, n (%)	156 (31,2)
Артериальная гипертензия, n (%)	470 (94,0)
Курение, n (%)	41 (8,2)
Дислипидемия, n (%)	237 (47,4)
Анемия, n (%)	107 (21,4)
Фибрилляция предсердий, n (%)	138 (37,6)
Гемодиализ, n (%)	6 (1,2)
ИМ в анамнезе, n (%)	119 (23,8)
Инсульт в анамнезе, n (%)	47 (9,4)
Заболевание периферических артерий, n (%)	137 (27,4)
Хронические заболевания легких, n (%)	55 (11,0)
Онкопатология в анамнезе, n (%)	72 (14,4)
Стеноз коронарных артерий >50%, n (%)	101 (20,2)
ЧКВ в анамнезе, n (%)	206 (41,2)
АКШ в анамнезе, n (%)	48 (9,6)
Имплантация постоянного ЭКС в анамнезе, n (%)	39 (7,8)
Протезирование АК в анамнезе, n (%)	5 (1,0)
Баллонная вальвулопластика АК в анамнезе, n (%)	28 (5,6)
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	67,7±16,4
EuroSCORE II, %	5,2 (2,6;8,8)
STS-PROM, %	2,9 (2,1;4,2)

Сокращения: АК — аортальный клапан, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКС — электрокардиостимулятор.

интервала — 25-го и 75-го перцентилей для переменных с ненормальным распределением. Качественные переменные были представлены в виде абсолютного количества и доли в процентах от общего. Выполнена проверка всех количественных переменных на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для определения предикторов смерти в отдаленном периоде проводили многофакторный регрессионный анализ Кокса, в который в качестве независимых переменных (непрерывных и дихотомических категориальных) включали все параметры, которые потенциально могли быть связаны с конечной точкой. Время до события было оценено с использованием метода Каплана-Мейера, а различия между группами — с помощью теста лог-ранга критерия Мантеля-Кокса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом в ФГБУ "НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина" и соответствует принципам Хельсинкской декларации.

Таблица 2

Инструментальная характеристика пациентов

Параметр	Значение (n=500)
Эхокардиографические данные	
Пиковый градиент давления АК, мм рт.ст.	90,0±24,0
Средний градиент давления АК, мм рт.ст.	53,4±15,5
Площадь отверстия АК, мм ²	0,8 (0,7;1,0)
Индексированная площадь отверстия АК, мм ² /м ²	0,3 (0,2;0,4)
Аортальная регургитация 2-3 степени, n (%)	80 (16,0)
Митральная регургитация 2-3 степени, n (%)	154 (30,8)
Трикуспидальная регургитация 2-3 степени, n (%)	75 (15,0)
Фракция выброса ЛЖ, %	57,4±12,3
Индексированная ММЛЖ, г/м ²	169,8±47,4
Систолическое давление в ЛА, мм рт.ст.	41,9±12,3
Данные мультиспиральной компьютерной томографии	
Средний диаметр фиброзного кольца АК, мм	24,1±2,4
Периметр фиброзного кольца АК, мм	75,8 (70,8;81,0)
Высота отхождения устья ствола ЛКА, мм	13,8±3,2
Высота отхождения устья ПКА, мм	16,6±3,5
Степень кальцификации АК, n (%)	Незначительная 87 (17,4) Умеренная 94 (18,8) Выраженная 319 (63,8)
Кальциноз ВОЛЖ, n (%)	46 (9,2)
Угол корня аорты, °	48,4±8,0
Двухстворчатый АК, n (%)	38 (7,6)
Тип 0 двухстворчатого АК, n (%)	4 (0,8)
Кальциноз в месте сосудистого доступа, n (%)	75 (15,0)
Длина мембранозной перегородки, мм	6,4 (5,5;7,7)
Электрокардиографические данные	
Полная блокада ПНПГ, n (%)	35 (7,0)
Неполная блокада ПНПГ, n (%)	33 (6,6)
Полная блокада ЛНПГ, n (%)	38 (7,6)
Блокада передней ветви ЛНПГ, n (%)	58 (11,6)
Удлинение интервала PQ >200 мс, n (%)	42 (8,4)

Сокращения: АК — аортальный клапан, ВОЛЖ — выходной отдел левого желудочка, ЛА — легочная артерия, ЛЖ — левый желудочек, ЛКА — левая коронарная артерия, ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ПКА — правая коронарная артерия, ПНПГ — правая ножка пучка Гиса.

Результаты

Предоперационная характеристика пациентов представлена в таблице 1. Средний возраст включенных в исследование больных составил 75,5±7,2 лет. Лица мужского пола составили 40,8%. Большинство пациентов имели промежуточный хирургический риск по шкале EuroSCORE II (5,2%), а также низкий хирургический риск по шкале STS-PROM (2,9%). Динамика возраста и хирургического риска пролеченных пациентов по годам представлена на рисунке 2.

Инструментальная характеристика включенных больных представлена в таблице 2. Средний градиент давления на АК составил 53,4±15,5 мм рт.ст., фракция выброса ЛЖ — 57,4±12,3%. Большая часть больных (63,8%) имели выраженную степень каль-

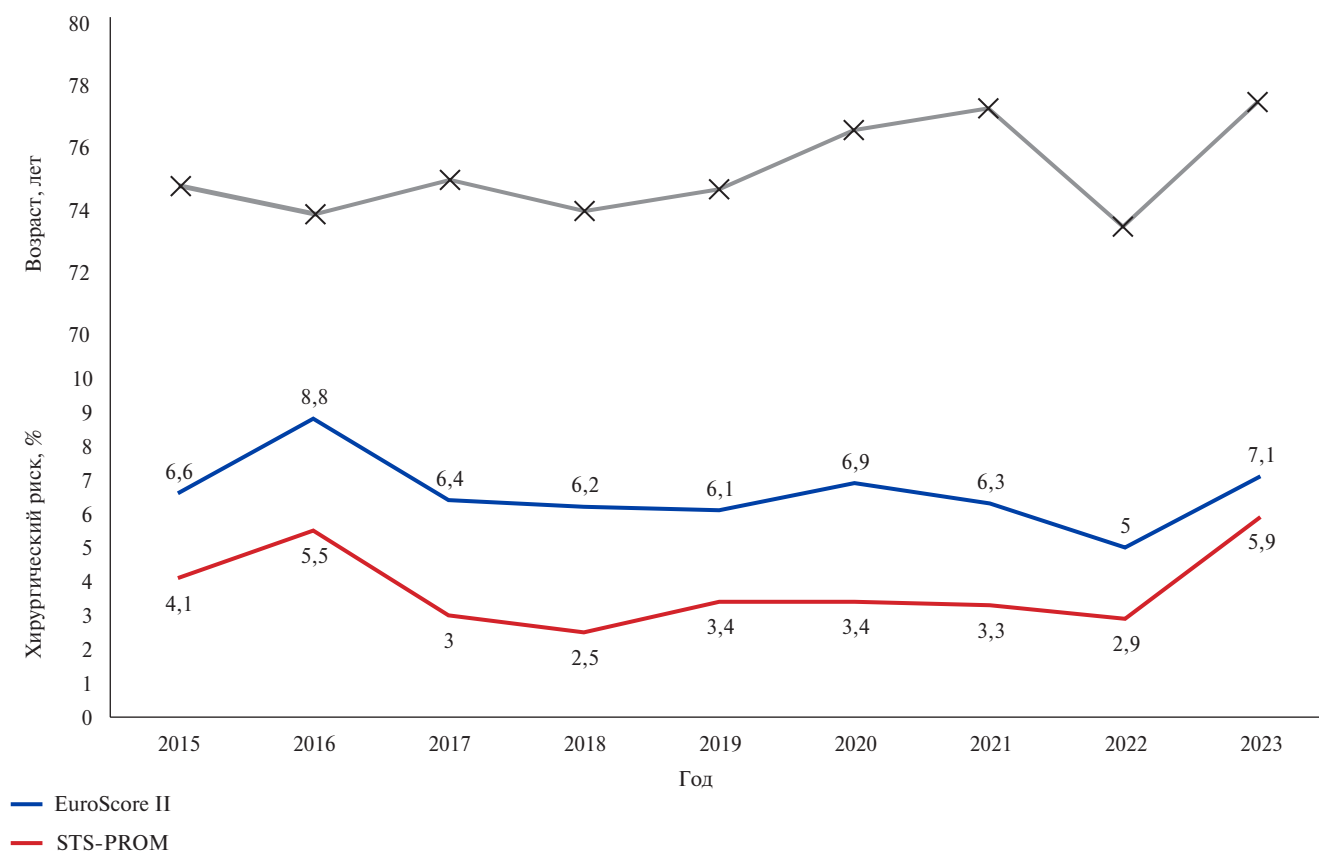


Рис. 2. Динамика возраста и хирургического риска пролеченных пациентов по годам.

цификации створок АК, 7,6% — двухстворчатую анатомию.

Процедурные и госпитальные результаты представлены в таблице 3. В 45,8% случаев использовались биопротезы нового поколения (Evolute R, Acurate Neo2, MyVal). Частота процедурного успеха, согласно VARC-3 критериям, составила 93% с госпитальной летальностью 2,2%.

Медиана периода наблюдения составила 2,2 (0,6;4,1) года. Общая выживаемость пациентов составила 94% (1 год), 88% (3 года), 86% (5 лет) и 58% (8 лет) (рис. 3 А). Свобода от сердечно-сосудистой смерти составила 97% (1 год), 90% (3 года), 78% (5 лет) и 61% (8 лет) (рис. 3 Б). Кумулятивная свобода от имплантации постоянного ЭКС за весь период наблюдения составила 89,4% (рис. 3 В), репротезирования — 98,8% (рис. 3 Г).

После исключения случаев с госпитальной летальностью, в результате многофакторного регрессионного анализа независимыми предикторами смерти от всех причин в отдаленном периоде были мужской пол (отношение рисков (ОР) 13,2, 95% доверительный интервал (ДИ): 3,52-49,50, $p<0,01$), курение (ОР 0,08, 95% ДИ: 0,01-0,95, $p=0,04$), онкопатология (ОР 5,96, 95% ДИ: 1,94-18,4, $p<0,01$) и индексированная масса миокарда ЛЖ (ОР 1,01, 95% ДИ: 1,00-1,02,

$p=0,03$). В свою очередь, единственным независимым предиктором сердечно-сосудистой смерти было значение хирургического риска STS-PROM (ОР 1,35, 95% ДИ: 1,02-1,79, $p=0,04$) (табл. 4).

Обсуждение

С момента внедрения процедуры ТИАК в современную клиническую практику достигнуты значительные успехи в развитии данной технологии как малоинвазивного метода лечения неоперабельных пациентов с выраженным АС.

Основные результаты представленного исследования следующие: 1) С момента выполнения первой процедуры ТИАК в нашем центре (2015г) отмечается тенденция к лечению пациентов промежуточного и низкого хирургического рисков; 2) Общая выживаемость пациентов составила 94%, 88%, 86% и 58% через 1, 3, 5 и 8 лет, соответственно. Свобода от сердечно-сосудистой смерти составила 97%, 90%, 78% и 61% через 1, 3, 5 и 8 лет, соответственно. За средний период наблюдения в 2,2 года кумулятивная свобода от имплантации постоянного ЭКС составила 89,4%, репротезирования — 98,8%; 3) Независимыми предикторами смерти от всех причин были мужской пол, курение, онкопатология и индексированная масса миокарда ЛЖ. Единственным независимым предик-

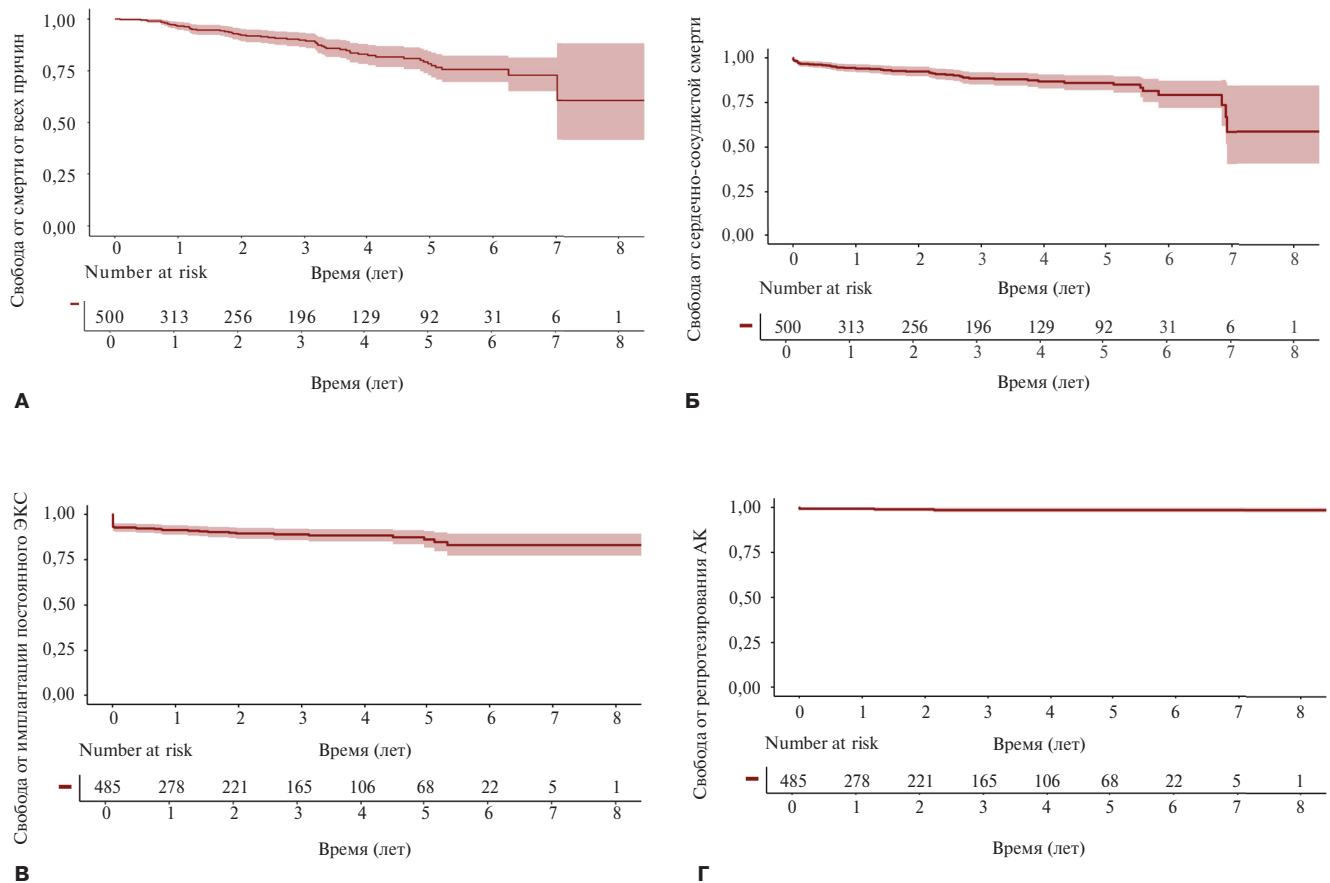


Рис. 3. Кривые Каплана-Мейера для основных конечных точек.

Примечание: **А** — свобода от смерти от всех причин; **Б** — свобода от смерти от сердечно-сосудистых причин; **В** — свобода от имплантации постоянного ЭКС; **Г** — свобода от репротезирования.

Сокращения: АК — аортальный клапан, ЭКС — электрокардиостимулятор.

тором сердечно-сосудистой смерти в отдаленном периоде был хирургический риск по шкале STS-PROM.

Результаты данного одноцентрового ретроспективного исследования отражают современную клиническую практику ТИАК в крупном отечественном центре.

В рекомендациях ESC/EACTS по клапанным порокам сердца от 2012г ТИАК рекомендовалась только пациентам с выраженным симптоматическим АС, имеющим противопоказания к открытому кардиохирургическому вмешательству или лицам, которые имели высокий хирургический риск с предполагаемым риском ранней смертности >10% [11]. В рекомендациях АНА/ACC 2014г по клапанным порокам сердца уже можно отметить более низкое пороговое значение — 8% [12]. Действующие европейские клинические рекомендации 2021г рекомендуют хирургическое протезирование АК пациентам с EuroSCORE II/STS-PROM <4% и ТИАК — пациентам с EuroSCORE II/STS-PROM >8% [13]. Стоит отметить, что тенденция к лечению пациентов низкого и промежуточного хирургических рисков прослеживается в нашем цент-

ре с момента внедрения процедуры ТИАК в 2015г. Учитывая относительно стабильную динамику среднего возраста и хирургического риска пролеченных больных (рис. 1), можно предположить, что основным фактором, определяющим выбор метода лечения АС в пользу ТИАК, является именно возраст, а величина хирургического риска в нашей клинической практике, вероятно, несколько переоценивается. Частота процедурного успеха, процедурных и госпитальных осложнений (включая смертность, инсульт, имплантацию постоянного ЭКС) также согласуется с данными крупных регистровых исследований, посвященных ТИАК [14–16]. Несмотря на сопоставимую частоту больших сердечно-сосудистых осложнений, в нашей практике мы наблюдаем более длительное послеоперационное пребывание пациентов в стационаре, которое составило $9,7 \pm 6,2$ дней.

Общая выживаемость пациентов в представленном исследовании составила 94%, 88%, 86% и 58% через 1, 3, 5 и 8 лет, соответственно, свобода от сердечно-сосудистой смерти — 97%, 90%, 78% и 61% через 1, 3, 5 и 8 лет, соответственно. Полученные ре-

Таблица 3
Процедурные и госпитальные результаты

Параметр	Значение (n=500)
Тип биопротеза, n (%)	CoreValve 172 (34,4)
	Evolute R 152 (30,4)
	AcurateNeo 99 (19,8)
	AcurateNeo2 59 (11,8)
	MyVal 18 (3,6)
Предилатация, n (%)	388 (77,6)
Постдилатация, n (%)	276 (55,2)
Электрокардиостимуляция через проводник в ЛЖ, n (%)	68 (13,6)
Глубина имплантации, мм	4,9 (3,3;6,3)
Длина мембранозной перегородки — глубина имплантации, мм	1,6 (-0,1;3,5)
Использование устройств для закрытия сосудистого доступа, n (%)	472 (94,4)
ТИАК + ЧТКА со стентированием КА, n (%)	24 (4,8)
Время флюороскопии, мин	21,2±17,6
Объем контрастного вещества, мл	200 (150;250)
Процедурный неуспех, n (%)	35 (7,0)
Процедурная смертность, n (%)	8 (1,6)
Средний градиент давления АК >20 мм рт.ст., n (%)	2 (1,0)
Парапротезная регургитация 2-3 степени, n (%)	14 (2,8)
Неоптимальное положение протеза в ФК АК, n (%)	15 (3,0)
Госпитальная смертность, n (%)	11 (2,2)
Инсульт/ТИА, n (%)	16 (3,2)
Гемоперикард, n (%)	13 (2,6)
Имплантация постоянного ЭКС, n (%)	37 (7,4)
Большое сосудистое осложнение, связанное с доступом, n (%)	17 (3,4)
Впервые возникшая полная блокада ЛНПГ, n (%)	79 (15,8)
Количество дней после операции до выписки, дней	9,7±6,2

Сокращения: АК — аортальный клапан, КА — коронарные артерии, ЛЖ — левый желудочек, ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана, ФК — фиброзное кольцо, ЧТКА — чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, ЭКС — электрокардиостимулятор.

зультаты в целом соотносятся с данными мировой литературы. Ruparelia N, et al. представили результаты ТИАК у 829 пациентов с медианой наблюдения 1,6 лет. Свобода от сердечно-сосудистой смерти через 5 лет наблюдения составила 78,9% с общей выживаемостью 53% [14]. Стоит отметить, что популяция пациентов в данном регистре имела более высокий хирургический риск (Logistic EuroSCORE 22,7±16,8) и средний возраст (82,6±8,2 лет) в сравнении с представленным нами исследованием. Кроме того, процедура ТИАК включала в себя применение только биопротезов первого поколения. Данные Японского регистра ТИАК под руководством Hiroshi Kurazumi (n=171, биопротезы различных поколений) продемонстрировали несколько худшие результаты в отношении 5-летней выживаемости (48,9%) и сопоставимые результаты в отношении свободы от сердечно-сосудистой смерти (88%) [17]. Большая

часть больных, аналогично нашим данным, была представлена лицами промежуточного хирургического риска (EuroSCORE II 4,9±4,2%), однако все также имели значительно больший возраст 85,1±5,2 лет.

Накопление хирургического опыта, активное внедрение пациент-ориентированных методик имплантации транскатетерных биопротезов, а также оптимизация послеоперационного ведения больных позволили достичь оптимальных результатов в отношении частоты нарушений атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости после ТИАК. Частота имплантации постоянного ЭКС на госпитальном этапе составила 7,4%, кумулятивная свобода от имплантации постоянного ЭКС в отдаленном периоде — 89,4%. Полученные данные превосходят результаты большинства одноцентровых регистров, в которых потребность в имплантации постоянного ЭКС после ТИАК на госпитальном этапе составляет ~13,4% [18].

После исключения случаев с госпитальной летальностью в результате многофакторного регрессионного анализа независимыми предикторами смерти от всех причин в отдаленном периоде были мужской пол, курение, онкопатология и индексированная масса миокарда ЛЖ. Отрицательная прогностическая роль мужского пола и онкопатологии в отношении отдаленной выживаемости пациентов после ТИАК была отмечена ранее в ряде крупных регистров [19-21]. Гипертрофия миокарда ЛЖ является классической адаптивной реакцией на перегрузку, вызванную АС, и независимо связана с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями и смертностью у данной группы пациентов. Однако данные относительно влияния исходной гипертрофии миокарда ЛЖ на прогноз пациентов после ТИАК являются достаточно противоречивыми. В ряде исследований сообщалось, что гипертрофия ЛЖ у пациентов, перенесших ТИАК, ассоциируется с более высокими показателями как внутрибольничной, так и отдаленной летальности [22, 23], тогда как в других работах подобной взаимосвязи выявлено не было [24].

На сегодняшний день имеется ряд инструментов для стратификации риска и прогнозирования клинических исходов у пациентов, направляемых на кардиохирургические вмешательства (EuroSCORE II, STS-PROM). Данные шкалы являются общепринятыми и валидизированы на большом количестве пациентов. Несмотря на то, что шкала STS-PROM изначально была внедрена с целью прогнозирования внутригоспитальной летальности, данный показатель в настоящем исследовании продемонстрировал прогностическую роль в отношении сердечно-сосудистой смерти и в отдаленном периоде (ОР 1,35, 95% ДИ: 1,02-1,79, p=0,04).

Ограничения исследования. Настоящее исследование имеет ряд важных ограничений. Во-первых, это ретроспективное обсервационное исследова-

Таблица 4

Многофакторный регрессионный анализ предикторов смерти в отдаленном периоде

Фактор	Смерть от всех причин		Сердечно-сосудистая смертность	
	ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
Мужской пол	13,2 (3,52-49,50)	<0,01	1,21 (0,33-4,36)	0,80
Возраст	1,07 (0,98-1,16)	0,13	1,03 (0,93-1,13)	0,60
ИМТ	1,03 (0,95-1,12)	0,50	1,02 (0,92-1,12)	0,80
СД	0,38 (0,12-1,22)	0,10	0,80 (0,26-2,46)	0,70
АГ	0,40 (0,06-2,88)	0,40	0,54 (0,04-6,92)	0,60
Курение	0,08 (0,01-0,95)	0,04	0,47 (0,08-2,83)	0,40
Дислипидемия	0,69 (0,25-1,88)	0,50	0,80 (0,29-2,18)	0,70
Анемия	0,27 (0,07-1,02)	0,05	0,53 (0,14-1,97)	0,30
ФП	2,21 (0,73-6,72)	0,20	1,45 (0,44-4,84)	0,50
СКФ	0,98 (0,95-1,01)	0,30	0,97 (0,94-1,01)	0,12
ПИКС	1,35 (0,49-3,73)	0,60	0,50 (0,12-2,14)	0,40
Инсульт в анамнезе	0,42 (0,07-2,63)	0,40	0,85 (0,37-3,66)	0,35
Хронические заболевания легких	2,21 (0,47-10,5)	0,30	0,44 (0,07-2,61)	0,40
Онкопатология	5,96 (1,94-18,4)	<0,01	0,34 (0,03-4,13)	0,40
ЧКВ в анамнезе	0,73 (0,22-2,40)	0,60	2,93 (0,65-13,3)	0,20
АКШ в анамнезе	0,45 (0,10-1,95)	0,30	0,24 (0,41-2,25)	0,35
EuroSCORE II	0,86 (0,72-1,02)	0,08	0,91 (0,75-1,12)	0,40
STS-PROM	1,22 (0,84-1,76)	0,30	1,35 (1,02-1,79)	0,04
ФВ ЛЖ	1,03 (0,98-1,08)	0,30	0,96 (0,91-1,02)	0,20
ИММЛЖ	1,01 (1,00-1,02)	0,03	1,00 (0,99-1,02)	0,50
Двухстворчатый АК	1,23 (0,21-7,25)	0,80	0,55 (0,04-6,79)	0,60
Впервые возникшая ПБЛНПГ	0,28 (0,07-1,10)	0,07	1,77 (0,44-7,15)	0,40

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АК — аортальный клапан, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ДИ — доверительный интервал, ИММЛЖ — индексированная масса миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ОР — отношение рисков, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий.

ние, которое включило опыт только одного центра с относительно небольшим объемом выборки, что может привести к систематическим ошибкам. Многоцентровый дизайн исследования мог бы дать более надежные результаты. Во-вторых, большая часть пациентов были отобраны кардиологической командой на основании множества субъективных факторов, а технические аспекты вмешательства (выбор типа биопротеза, необходимость вальвулодилатации, постдилатации и т.д.) определялись оперирующим хирургом. Также стоит отметить, что исследование включало пациентов, оперированных в разные периоды развития технологии ТИАК в нашем центре (с 2015 по 2023гг) с применением различных поколений биопротезов, что также могло повлиять на однородность выборки и отдаленные результаты.

Заключение

Наш опыт демонстрирует удовлетворительные отдаленные результаты ТИАК у пациентов с выр-аженным АС в отношении общей выживаемости, сердечно-сосудистой смерти, имплантации постоянного ЭКС и репротезирования. Независимыми предикторами смерти от всех причин были мужской пол, курение, онкопатология и индексированная масса миокарда ЛЖ. Единственным независимым предиктором сердечно-сосудистой смерти в отдаленном периоде был хирургический риск по шкале STS-PROM.

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

Литература/References

- Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002;106(24):3006-8. doi:10.1161/01.cir.0000047200.36165.b8.
- Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364(23):2187-98. doi:10.1056/NEJMoa1103510.
- Gleason TG, Reardon MJ, Popma JJ, et al. 5-year outcomes of self-expanding transcatheter versus surgical aortic valve replacement in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(22):2687-96. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.2146.
- Baranov AA, Krestyaninov OV, Badoian AG, et al. Immediate outcomes of transcatheter aortic valve implantation in patients with horizontal aorta. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2023;27(2):54-65.

- (In Russ.) Баранов А.А., Крестьянинов О.В., Бадоян А.Г. и др. Непосредственные результаты транскатетерной имплантации аортального клапана при горизонтально ориентированном корне аорты. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2023;27(2):54-65. doi:10.21688/1681-3472-2023-2-54-65.
5. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. PARTNER 3 Investigators. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients at Five Years. *N Engl J Med.* 2023;389(21):1949-60. doi:10.1056/NEJMoa2307447.
 6. Forrest JK, Deeb GM, Yakubov SJ, et al. Evolut Low Risk Trial Investigators. 4-Year Outcomes of Patients With Aortic Stenosis in the Evolut Low Risk Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2023;82(22):2163-5. doi:10.1016/j.jacc.2023.09.813.
 7. Thyregod GH, Jørgensen TH, Ihlemann N, et al. Transcatheter or surgical aortic valve implantation: 10-year outcomes of the NOTION trial. *Eur Heart J.* 2024;45(13):1116-24. doi:10.1093/eurheartj/ehae043.
 8. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(4):734-44. doi:10.1093/ejcts/ezs043.
 9. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, et al. Society of Thoracic Surgeons Quality Measurement Task Force. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: Part 1 — coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(1 Suppl):S2-S22. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.05.053.
 10. Généreux P, Piazza N, Alu MC, et al. Valve Academic Research Consortium 3: updated endpoint definitions for aortic valve clinical research. *Eur Heart J.* 2021;42(19):1825-57. doi:10.1093/eurheartj/ehaa799.
 11. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on 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.* 2012;33:2451-96. doi:10.1093/eurheartj/ehs109.
 12. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. *Circulation.* 2014;129:2440-92. doi:10.1161/CIR.0000000000000029.
 13. 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;43:561-632. doi:10.1093/eurheartj/ehab395.
 14. Ruparel N, Latib A, Buzzatti N, et al. Long-Term Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation from a Single High-Volume Center (The Milan Experience). *Am J Cardiol.* 2016;117(5):813-9. doi:10.1016/j.amjcard.2015.12.014.
 15. Giordano A, Mas-Peiro S, Fichtlscherer S, et al. Long-term outcomes following transcatheter aortic valve implantation with the Portico self-expanding valve. *Clin Res Cardiol.* 2024;113(1):86-93. doi:10.1007/s00392-023-02252-x.
 16. Demal TJ, Weimann J, Ojeda FM, et al. Temporal changes of patient characteristics over 12 years in a single-center transcatheter aortic valve implantation cohort. *Clin Res Cardiol.* 2023;112(5):691-701. doi:10.1007/s00392-023-02166-8.
 17. Kurazumi H, Suzuki R, Shirasawa B, et al. Early and Long-Term Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement for Selected Nonagenarians in Japan. *Circ J.* 2022;86(11):1748-55. doi:10.1253/circj.CJ-21-0949.
 18. Chakos A, Wilson-Smith A, Arora S, et al. Long term outcomes of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a systematic review of 5-year survival and beyond. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017;6(5):432-43. doi:10.21037/acs.2017.09.10.
 19. Maeda K, Kumamaru H, Kohsaka S, et al. A Risk Model for 1-Year Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement From the J-TVT Registry. *JACC Asia.* 2022;2(5):635-44. doi:10.1016/j.jacasi.2022.06.002.
 20. Thogata H, Garikipati S, Reddy SS, et al. Long-Term Prognosis and Predictors of Mortality in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Retrospective Analysis. *Cureus.* 2023;15(8):e44432. doi:10.7759/cureus.44432.
 21. Yamamoto M, Otsuka T, Shimura T, et al. Clinical risk model for predicting 1-year mortality after transcatheter aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021;97(4):E544-E551. doi:10.1002/ccd.29130.
 22. Duncan AI, Lowe BS, Garcia MJ, et al. Influence of concentric left ventricular remodeling on early mortality after aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2008;85(6):2030-9. doi:10.1016/j.athoracsur.2008.02.075.
 23. Ito N, Zen K, Takahara M, et al. Left ventricular hypertrophy as a predictor of cardiovascular outcomes after transcatheter aortic valve replacement. *ESC Heart Fail.* 2023;10(2):1336-46. doi:10.1002/ehf2.14305.
 24. Varshney AS, Manandhar P, Vemulapalli S, et al. Left Ventricular Hypertrophy Does Not Affect 1-Year Clinical Outcomes in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12(4):373-82. doi:10.1016/j.jcin.2018.11.013.



Непосредственные результаты AVNeo в сочетании с коронарным шунтированием

Базылев В. В., Воеводин А. Б., Карнахин В. А., Мартынов А. А., Жуков Н. В.

Цель. Оценить непосредственные результаты процедуры Ozaki у больных с коронарным шунтированием (КШ).

Материал и методы. В ретроспективное исследование включено 416 пациентов, оперированных в ФГБУ "ФЦССХ" Министерства Здравоохранения России (г. Пенза). Больные были разделены на две группы. В первой группе 139 пациентов, которым проводилась процедура AVNeo сочетано с КШ. Вторая группа включила 277 пациентов, которым изолированно была проведена процедура AVNeo.

Результаты. Медиана времени искусственного кровообращения и ишемии миокарда в группе с AVNeo+КШ составила 146 (134-165) и 115 (104-125), соответственно, в группе с AVNeo — 117 (102-136) и 96 (82-109), соответственно. Средний градиент давления на аортальном клапане сразу после операции в группе AVNeo+КШ $5,9 \pm 3,3$; в группе AVNeo — $6,4 \pm 3,1$. Летальность в группе AVNeo+КШ составила 2,8% (4 больных), в группе AVNeo 0,3% (1 больной). Выживаемость на госпитальном этапе в группе AVNeo+КШ составила 97,1%; в группе AVNeo 99,6%. В группе AVNeo+КШ причинами летального исхода служили: в двух случаях периперационный инфаркт миокарда, в одном случае пневмония и еще в одном случае полиорганная недостаточность. В группе AVNeo причиной единственного летального исхода была полиорганная недостаточность. Выявлен только один предиктор госпитальной летальности — рестернотомия по поводу кровотечения. В случае рестернотомии риск летального исхода на госпитальном этапе повышается в 1,3 раза на каждый день послеоперационного периода. Время искусственного кровообращения, инфаркт миокарда, длительность операции не влияют на летальность. Сочетание AVNeo с КШ также не оказывает влияние на госпитальную летальность ($p=0,1$).

Заключение. Сочетание операции AVNeo с КШ — эффективная и безопасная процедура в непосредственные сроки наблюдения.

Ключевые слова: операция Ozaki, процедура AVNeo, аортокоронарное шунтирование, аортальный стеноз.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Пенза, Россия.

Базылев В. В. — д.м.н., главный врач, ORCID: 0000-0001-6089-9722, Воеводин А. Б. — к.м.н., зав. кардиохирургическим отделением № 2, ORCID: 0000-0002-7078-1274, Карнахин В. А. — к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-1815-7116, Мартынов А. А.* — врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0001-7595-6056, Жуков Н. В. — врач-ординатор сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0009-0003-1466-8546.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
aleksmart97@mail.ru

АК — аортальный клапан, ИК — искусственное кровообращение, ИМ — ишемия миокарда, КШ — коронарное шунтирование, ПБА — правая внутригрудная артерия, AVNeo — неокупидизация аортального клапана.

Рукопись получена 16.03.2024

Рецензия получена 12.05.2024

Принята к публикации 09.08.2024



Для цитирования: Базылев В. В., Воеводин А. Б., Карнахин В. А., Мартынов А. А., Жуков Н. В. Непосредственные результаты AVNeo в сочетании с коронарным шунтированием. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(12):5832. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5832. EDN JYCZUX

Immediate outcomes of AVNeo in combination with coronary artery bypass grafting

Bazylev V. V., Voevodin A. B., Karnakhin V. A., Martynov A. A., Zhukov N. V.

Aim. To evaluate immediate outcomes of the Ozaki procedure in patients with coronary artery bypass grafting (CABG).

Material and methods. This retrospective study included 416 patients operated on at the Federal Center of Cardiovascular Surgery (Penza). The patients were divided into two groups. The first group included 139 patients who underwent the AVNeo procedure in combination with CABG. The second group included 277 patients who underwent a single AVNeo procedure.

Results. The median time of cardiopulmonary bypass and myocardial ischemia in the AVNeo+CABG group was 146 (134-165) and 115 (104-125), respectively, while in the AVNeo group — 117 (102-136) and 96 (82-109), respectively. The mean aortic valve pressure gradient immediately after surgery in the AVNeo+CABG group was $5,9 \pm 3,3$, while in the AVNeo group — $6,4 \pm 3,1$. Mortality in the AVNeo+CABG group was 2,8% ($n=4$), while in the AVNeo group — 0,3% ($n=1$). In-hospital survival in the AVNeo+CABG group was 97,1%, while in the AVNeo group — 99,6%. In the AVNeo+CABG group, there were following death causes: perioperative myocardial infarction ($n=2$), pneumonia ($n=1$), multiple organ failure ($n=1$). In the AVNeo group, the cause of the only fatal outcome was multiple organ failure. Only one predictor of in-hospital mortality was identified — re sternotomy for bleeding. In the case of re sternotomy, in-hospital death risk increases by 1,3 times for each day of the postoperative period. Cardiopulmonary bypass time, myocardial infarction, and operation duration do not affect mortality. The combination of AVNeo with CABG also does not affect in-hospital mortality ($p=0,1$).

Conclusion. The combination of the AVNeo procedure with CABG is an effective and safe procedure in the immediate period.

Keywords: Ozaki procedure, AVNeo procedure, coronary artery bypass grafting, aortic stenosis.

Relationships and Activities: none.

Federal Center of Cardiovascular Surgery, Penza, Russia.

Bazylev V. V. ORCID: 0000-0001-6089-9722, Voevodin A. B. ORCID: 0000-0002-7078-1274, Karnakhin V. A. ORCID: 0000-0002-1815-7116, Martynov A. A.* ORCID: 0000-0001-7595-6056, Zhukov N. V. ORCID: 0009-0003-1466-8546.

*Corresponding author: aleksmart97@mail.ru

Received: 16.03.2024 **Revision Received:** 12.05.2024 **Accepted:** 09.08.2024

For citation: Bazylev V. V., Voevodin A. B., Karnakhin V. A., Martynov A. A., Zhukov N. V. Immediate outcomes of AVNeo in combination with coronary artery bypass grafting. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(12):5832. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5832. EDN JYCZUX

Ключевые моменты

- Сочетание операции AVNeo с аортокоронарным шунтированием является перспективной процедурой: не требует применения расходных материалов, таких как искусственные протезы с каркасом, сохраняет естественную работу кольца в сердечном цикле, тем самым, приводит к отличным гемодинамическим показателям и обеспечивает реваскуляризацию миокарда при сопутствующем поражении коронарных артерий.

Key messages

- The combination of AVNeo surgery with coronary artery bypass grafting is a promising procedure. It does not require the use of consumables, such as synthetic grafts, preserves the natural annulus operation in the cardiac cycle, thereby leading to excellent hemodynamic parameters and provides myocardial revascularization in case of concomitant coronary artery disease.

Ozaki S и его коллеги в 2011г сообщили о разработке стандартизированной техники неокуспидизации аортального клапана (AVNeo) с использованием аутоперикарда, обработанного глутаральдегидом, как универсальной и легко воспроизводимой альтернативы протезированию аортального клапана (АК) механическим или биологическим протезом [1]. Техническая сложность процедуры AVNeo выше по сравнению с протезированием АК и характеризуется более длительным временем искусственного кровообращения (ИК) и ишемией миокарда (ИМ). Среднее время пережатия аорты при операции составляет 84-137 мин, по данным различных авторов [2, 3]. Сочетание AVNeo с хирургической коррекцией другой патологии, такой как ишемическая болезнь сердца, может привести к более длительному времени ИК и ИМ и более высоким показателям осложнений и смертности [4]. В мировой литературе исследования на тему результатов AVNeo в сочетании с коронарным шунтированием (КШ) отсутствуют.

Цель исследования — оценить непосредственные результаты процедуры Ozaki у больных с КШ.

Материал и методы

Исследование ретроспективное одноцентровое нерандомизированное с параллельными группами. Исследование одобрено этическим комитетом (№ протокола 1127). С января 2015г по январь 2023г в ФГБУ ФЦССХ г. Пенза выполнено 809 процедур Ozaki.

Критерии включения в исследование:

- изолированная AVNeo;
- AVNeo в сочетании с КШ.

Критерии исключения:

- повторная операция на сердце;
- другие сочетанные с AVNeo операции, кроме КШ;

— заболевания перикарда, при которых невозможно его использовать для формирования неостворок.

Абсолютных противопоказаний к операции AVNeo не существует.

Согласно критериям включения и исключения в исследование вошло 416 человек. Стратегия лечения: всем больным выполнялась процедура неокуспидизации створок АК по методике Ozaki. Первичная конечная точка — госпитальная летальность, вторичная конечная точка — градиент на АК. Стратификация риска выполнялась с помощью European system for cardiac operative risk evaluation II (EuroSCORE II) на сайте <https://www.euroscore.org/>.

Все операции по изолированному AVNeo проводились в условиях ИК и нормотермии. Доступ осуществлялся через срединную стернотомию или J-министернотомию (4%). Интраоперационно выполнялась чреспищеводная эхокардиография для оценки анатомии АК. Использовалась во всех случаях кровяная кардиоплегия. После стернотомии проводился забор аутоперикарда, который в дальнейшем подвергался специальной обработке по методике Ozaki и очищался от фрагментов тканей. После иссечения нативных створок АК и декальцинации измерялось межкомиссуральное расстояние с помощью шаблонов Ozaki. Выкроенные аутоперикардальные створки имплантировали по линии фиброзного кольца АК с фиксацией комиссур П-образными швами на внешних тефлоновых прокладках.

Процедура Ozaki в сочетании с КШ выполнялась через срединную стернотомию.

При однососудистом поражении использовалась левая внутригрудная артерия или I-графт между правой внутригрудной артерией (ПВГА) и аутовеной. При двухсосудистом поражении использовалась бимаммарная техника. При трехсосудистом поражении использовалась "Penza Coronary Technology" [5]. Выделялись обе внутригрудные артерии методом скелетизации. Забор большой подкожной вены выполнялся с окружающими тканями по методике D. Souza [6]. ПВГА отсекалась в области 3-4 см от устья. Первым этапом формировали комбинированный I-графт между аутовеной и культей ПВГА "конец в конец" нитью 9/0, вторым этапом — Т-графт: конец отсеченной ПВГА в бок левой внутригрудной артерии нитью 9/0. Оценку кровотока по шунтам выполняли с помощью флоуметра

Таблица 1

Клинико-демографические характеристики больных по группам

Показатель	AVNeo+КШ, M±SD, Me (Q1-Q3), n, % (139)	AVNeo, M±SD, Me (Q1-Q3), n, % (277)	p
Возраст (лет)	64,7±7,8	58,6±11,6	0,6
Женщины	41 (29,4%)	80 (28,8%)	0,8
ИМТ	30,3±4,4	29,5±5,3	0,9
NYHA III/IV	76 (54,6%)	129 (46,5%)	0,1
ПИКС	38 (27,3%)	55 (19,8%)	0,08
Диабет 2 типа	44 (31,6%)	83 (29,9%)	0,8
ХОБЛ	5	9	0,8
ХПН	0	1	0,4
ОНМК	5	8	0,6
Креатинин	98±18,9	97±18,8	0,9
Персистирующая ФП	14 (10%)	29 (10,4%)	0,9
Стеноз АК	134 (96,4%)	257 (92,7)	0,1
EuroScore II	3,4±2,9	2,8±2,6	0,8

Сокращения: АК — аортальный клапан, ИМТ — индекс массы тела, КШ — коронарное шунтирование, ОНМК — острое нарушения мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХПН — хроническая почечная недостаточность, AVNeo — неокuspidизация аортального клапана, NYHA — классификация выраженности хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации сердца.

Таблица 2

Эхокардиографические параметры больных по группам

Показатель	AVNeo+КШ, M±SD, Me (Q1-Q3), n, % (139)	AVNeo, M±SD, Me (Q1-Q3), n, % (277)	p
Давление в ЛА (мм рт.ст.)	32,1±10,6	32,4±10,0	0,9
ФВ (%)	58,0±12,1	60,6±11,4	0,8
Площадь отверстия АК (см ²)	0,9±0,5	1,0±1,0	0,9
Пиковый градиент (мм рт.ст.)	78,5±28,4	83,3±37,5	0,9
Средний градиент (мм рт.ст.)	44,4±17,3	31,8±23,1	0,6
ФК АК (мм)	21,8±2,6	22,4±3,0	0,8

Сокращения: АК — аортальный клапан, КШ — коронарное шунтирование, ЛА — легочная артерия, ФВ — фракция выброса, ФК — фиброзное кольцо, AVNeo — неокuspidизация аортального клапана.

VeryQ MediStim® (Осло, Норвегия) по следующим параметрам: объемная скорость — Q и сопротивление кровотоку — PI. Измерения выполняли во время кардиоплегической остановки сердца после формирования каждого анастомоза при перфузионном давлении 45 мм рт.ст., после снятия зажима с аорты, в конце операции непосредственно, перед сведением грудины при системном давлении 100–110 мм рт.ст.

Статистическая обработка материала выполнялась с использованием пакета программного обеспечения SPSS версии 29 (SPSS, США) MedCalc (Ostend, Бельгия), OpenMeta[Analyst] и JMP 7 (JMP Statistical Discovery LLC). Количественные переменные оценивались с помощью теста Стьюдента при нормальном распределении, в остальных случаях использовался критерий Манна-Уитни. Качественные переменные оценивались с помощью критерия хи-квадрат. Свобода от клинически значимого события оценивалась методом Kaplan-Meier в отдаленные сроки наблюдения. Предикторы госпитальной летальности определялись с помощью регрессии Кокса.

Пациенты разделены на две группы:

- Больные AVNeo с КШ — 139 человек;
- Больные с изолированным AVNeo — 277 человек.

AVNeo в сочетании с коррекцией клапанной патологии, операции на восходящей аорте исключены из исследования.

Клинико-демографические характеристики больных по группам представлены в таблице 1.

Эхокардиографические параметры больных по группам представлены в таблице 2.

Средний возраст в группе с AVNeo составил 64,7±7,8, а в группе AVNeo с КШ — 58,6±11,6. В структуре патологии АК преобладал аортальный стеноз. Исходно у обеих групп высокие значения пикового и среднего градиентов на АК. Статистически значимых различий между группами по клинико-демографическим характеристикам не выявлено.

Результаты

Непосредственные результаты лечения представлены в таблице 3.

Таблица 3

Непосредственные результаты и осложнения операции AVNeo по группам

Показатель	AVNeo+КШ, M±SD, Me (Q1-Q3), n, % (139)	AVNeo, M±SD, Me (Q1-Q3), n, % (277)	p
ИК (мин)	146 (134-165)	117 (102-136)	0,5
ИМ (мин)	115 (104-125)	96 (82-109)	0,5
Время операции (мин)	304 (272-340)	253 (221-290)	0,058
ИВЛ (часы)	7 (5-10)	7 (5-10)	0,9
Койко-день реанимация	4,1±2	3,2±2	0,8
Койко-день отделение	12,6±5,9	10,7±4,4	0,7
Летальность	4 (2,8%)	1 (0,3%)	0,02
ФВ (%)	58,1±11,8	60,7±11,4	0,8
Площадь отверстия АК (см²)	2,8±0,9	2,9±1,1	0,9
Пиковый градиент (мм рт.ст.)	12,5±6	13,3±6,1	0,9
Средний градиент (мм рт.ст.)	5,9±3,3	6,4±3,1	0,9
Регургитация АК 2 степени	0	3 (1%)	0,2
Регургитация АК 3 степени	0	1 (0,3%)	0,4
Реоперация	0	1 (0,3%)	0,4
ОНМК	3 (2,1%)	1 (0,3%)	0,07
Инфаркт миокарда	2 (1,4%)	1 (0,3%)	0,2
Рестернотомия	4 (2,8%)	6 (2,1%)	0,6
Гемотрансфузия	29 (20,8%)	37 (13,3%)	0,04

Сокращения: АК — аортальный клапан, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ИК — искусственное кровообращение, ИМ — ишемия миокарда, КШ — коронарное шунтирование, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ФВ — фракция выброса, AVNeo — неокуспидизация аортального клапана.

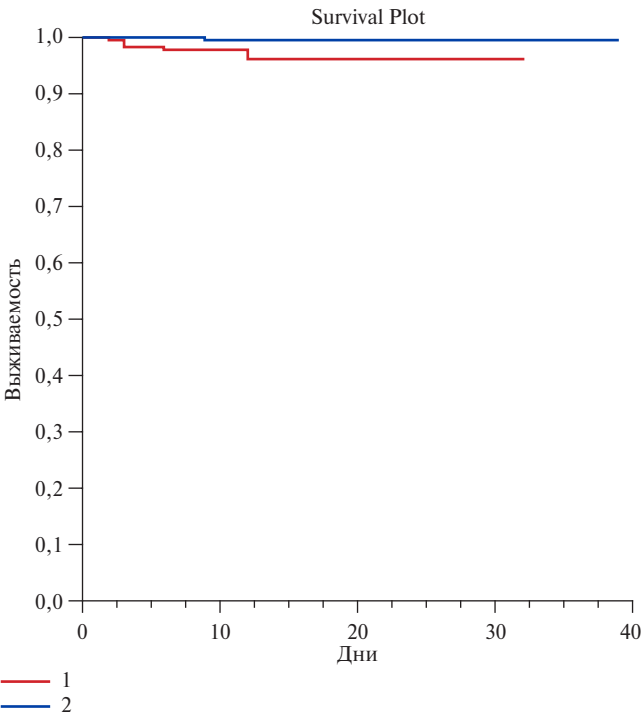


Рис. 1. Кумулятивная функция выживаемости на госпитальном этапе после процедуры Ozaki по группам.

Медиана времени ИК и ИМ в группе с AVNeo+КШ составила 146 (134-165) и 115 (104-125), соответственно, в группе с AVNeo — 117 (102-136) и 96 (82-109), соответственно, статистически значимые различия отсутствуют. Средний градиент давления на АК сразу

Таблица 4

Предикторы госпитальной летальности после процедуры Ozaki

Переменная	ОР	p	95% ДИ
Возраст	1,06	0,2	0,96-1,18
Пол	1,39	0,6	0,31-6,21
ИМТ	0,89	0,1	0,76-1,04
Инфаркт миокарда	0,7	0,6	0,15-3,16
EuroSCORE II	0,98	0,8	0,8-1,21
ИК	1,002	0,8	0,98-1,02
ИМ	1,01	0,5	0,97-1,04
Рестернотомия	1,36	0,04	1,21-1,91
NYHA III/IV	1,32	0,7	0,29-6,04
КШ	0,3	0,1	0,05-1,72
ФВ	0,96	0,5	0,84-1,1

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИК — искусственное кровообращение, ИМ — ишемия миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КШ — коронарное шунтирование, ОР — отношение рисков, ФВ — фракция выброса.

после операции в группе AVNeo+КШ 5,9±3,3; в группе AVNeo — 6,4±3,1. В группе AVNeo+КШ чаще возникала потребность в гемотрансфузии (p=0,04). По особенностям течения интра- и послеоперационного периода, эхокардиографическим параметрам, времени пребывания в стационаре и частоте осложнений статистически значимых отличий нет. В группе AVNeo в одном случае возникла необходимость в реоперации в связи с недостаточностью на АК. Реоперация выполнена в течение одной госпитализации. Летальность в группе AVNeo+КШ составила 2,8% (4 больных),

в группе AVNeo 0,3% (1 больной). Различия статистически значимые ($p=0,02$). Кумулятивная функция выживаемости по группам представлена на рисунке 1.

Выживаемость на госпитальном этапе в группе AVNeo+КШ составила 97,1%; в группе AVNeo 99,6%; различия статистически значимые (Cox-Mantel 0,02). В группе AVNeo+КШ причинами летального исхода служили: в двух случаях периоперационный инфаркт миокарда, в одном случае пневмония и еще в одном случае полиорганная недостаточность. В группе AVNeo причиной единственного летального исхода была полиорганная недостаточность.

Для поиска предикторов летального исхода использовалась регрессия Кокса. Результаты регрессии представлены в таблице 4.

Выявлен только один предиктор госпитальной летальности — рестернотомия по поводу кровотечения. В случае рестернотомии риск летального исхода на госпитальном этапе повышается в 1,3 раза на каждый день послеоперационного периода. Время ИК, ИМ, длительность операции не влияют на летальность. Сочетание AVNeo с КШ также не оказывает влияние на госпитальную летальность ($p=0,1$).

Обсуждение

Время пережатия аорты при хирургии АК в мировой литературе рассматривается как независимый предиктор тяжелых послеоперационных осложнений, таких как синдром малого сердечного выброса, острое нарушение мозгового кровообращения, острое повреждение почек и госпитальная летальность [7]. По данным Ranucci M, et al., время ИМ увеличивает риск послеоперационных осложнений на 1,4% на каждую минуту пережатия аорты [8]. Техническая сложность процедуры AVNeo приводит к увеличению времени ИК и ИМ, а в случае сочетанных операций, таких как КШ, может значительно увеличивать риск операции для больного.

В ФГБУ ФЦССХ г. Пенза непосредственные результаты AVNeo в сочетании с КШ изучены у 139 боль-

ных после процедуры. Медиана времени ИК и ИМ в группе с AVNeo+КШ составила 146 (134-165) и 115 (104-125), соответственно. Статистически значимые различия между группами отсутствуют, значения p ниже критического уровня значимости. Данные о времени ИК и ИМ в сравнении с результатами других авторов представлены в таблице 5 [3, 9-12].

Время ИК и ИМ в данном исследовании сопоставимы с результатами других авторов не только в группе AVNeo, но также в группе AVNeo в сочетании с КШ. Таким образом, выполнении КШ в сочетании с процедурой Ozaki не приводит к существенному удлинению основного этапа операции.

В обеих группах по данным эхокардиографии гемодинамические параметры на АК, близкие к нативному клапану. Средний градиент давления на АК сразу после операции в группе AVNeo+КШ $5,9 \pm 3,3$; в группе AVNeo — $6,4 \pm 3,1$. По всем основным послеоперационным осложнениям статистически значимых различий между группами не определялось. В группе AVNeo+КШ выше смертность, чем в группе AVNeo, и составляет 2,8% (4 больных). Выживаемость на госпитальном этапе в группе AVNeo+КШ составила 97,1%; в группе AVNeo 99,6%. Сравнение госпитальной ле-

Таблица 5
Время ИК и ИМ после операции Ozaki по данным различных авторов

Автор	Количество	ИК	ИМ
Ozaki, 2018 AVNeo [9]	850	150,4 $\pm$ 30,4	106,8 $\pm$ 27,5
Iida, 2018 AVNeo [10]	57	166,3 $\pm$ 35,2	124,2 $\pm$ 25,1
Krane, 2021 AVNeo [11]	103	166 $\pm$ 29	135 $\pm$ 20
Pirola, 2021 AVNeo [3]	71	167 $\pm$ 38,6	137,7 $\pm$ 25,9
Khatchatourov, 2021 AVNeo [12]	70	157 $\pm$ 37	143 $\pm$ 33
Базылев 2023 AVNeo+КШ	139	146 (134-165)	115 (104-125)
Базылев 2023 AVNeo	277	117 (102-136)	96 (82-109)

Сокращения: ИК — искусственное кровообращение, ИМ — ишемия миокарда, КШ — коронарное шунтирование, AVNeo — неокуспидализация аортального клапана.

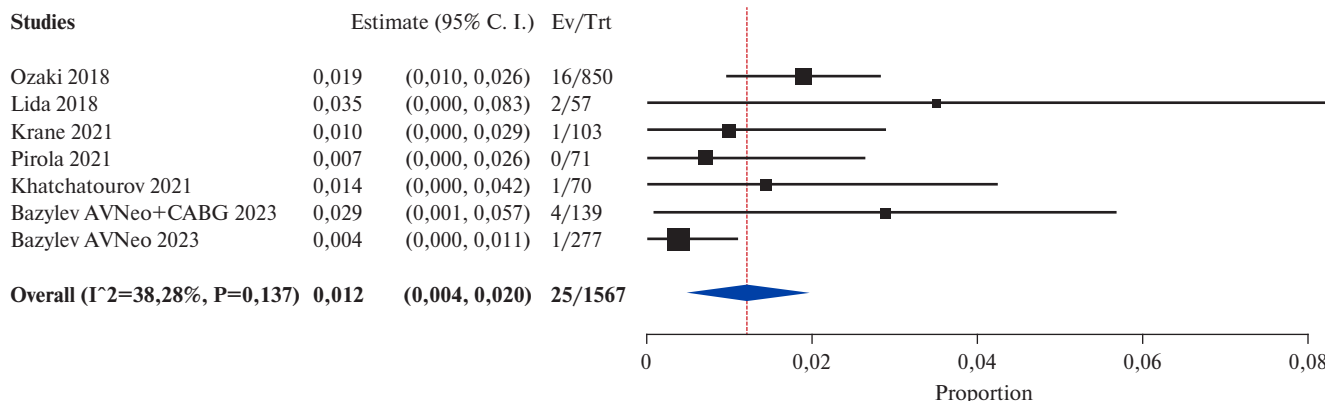


Рис. 2. Сравнительные данные госпитальной смертности по данным различных авторов (forest plot).

тальности с результатами других авторов представлено на рисунке 2. При изолированной AVNeo госпитальная летальность варьирует от 0,4% до 3,5%. В группе AVNeo летальность соответствует нижней границе диапазона, в группе AVNeo+КШ не выходит за его границы.

Данные настоящего исследования по госпитальной летальности сопоставимы с результатами других авторов, как в группе AVNeo, так и в группе AVNeo+КШ. Несмотря на то, что между группами присутствуют статистически значимые различия по летальности и выживаемости, их значения соответствуют результатам изолированной AVNeo по данным мировой литературы. По результатам регрессии Кокса КШ, время ИМ и ИК не оказывают влияния на госпитальную летальность. Для окончательного вывода о безопасности сочетания AVNeo с КШ необходимо проанализировать среднесрочные и отдаленные результаты.

Заключение

Сочетание операции AVNeo с КШ — эффективная и безопасная процедура в непосредственные сроки наблюдения.

Выживаемость на госпитальном этапе в группе AVNeo+КШ составила 97,1%; в группе AVNeo 99,6%.

Средний градиент давления на АК сразу после операции в группе AVNeo+КШ $5,9 \pm 3,3$; в группе AVNeo — $6,4 \pm 3,1$.

В случае рестернотомии риск летального исхода на госпитальном этапе повышается в 1,3 раза на каждый день послеоперационного периода.

Время ИМ и ИК не оказывают влияния на госпитальную летальность.

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

Литература/References

- Ozaki S, Kawase I, Yamashita H, et al. Aortic valve reconstruction using self-developed aortic valve plasty system in aortic valve disease. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011; 12(4):550-3. doi:10.1510/icvts.2010.253682.
- Koechlin L, Schurr U, Miazza J, et al. Echocardiographic and Clinical Follow-up After Aortic Valve Neocuspidization Using Autologous Pericardium. *World J Surg.* 2020;44(9): 3175-81. doi:10.1007/s00268-020-05588-x.
- Pirola S, Mastroiacovo G, Arlati FG, et al. Single Center Five Years' Experience of Ozaki Procedure: Midterm Follow-up. *Ann Thorac Surg.* 2021;111(6):1937-43. doi:10.1016/j.athoracsur.2020.08.039.
- Amabile A, Krane M, Dufendach K, et al. Standardized Aortic Valve Neocuspidization for Treatment of Aortic Valve Diseases. *Ann Thorac Surg.* 2022;114(4):1108-17. doi:10.1016/j.athoracsur.2022.03.067.
- Roselkin EV, Bazylev VV, Kobzev EE, et al. Immediate results of bypass grafting of the territory of the right coronary artery using the 'Penza Coronary Technology'. *Angiol Sosud Khir.* 2019;25(2):137-47. English, Russian. doi:10.33529/angio2019221.
- Souza D. A new no-touch preparation technique. *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Sur.* 1996;30:41-4.
- Nissinen J, Biancarì F, Wistbacka JO, et al. Safe time limits of aortic cross-clamping and cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Perfusion.* 2009;24(5):297-305. doi:10.1177/0267659109354656.
- Ranucci M, Frigiola A, Menicanti L, et al. Aortic cross-clamp time, new prostheses, and outcome in aortic valve replacement. *J Heart Valve Dis.* 2012;21(6):732-9.
- Ozaki S, Kawase I, Yamashita H, et al. Midterm outcomes after aortic valve neocuspidization with glutaraldehyde-treated autologous pericardium. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155(6):2379-87. doi:10.1016/j.jtcvs.2018.01.087.
- Iida Y, Fujii S, Akiyama S, Sawa S. Early and mid-term results of isolated aortic valve neocuspidization in patients with aortic stenosis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2018; 66(11):648-52. doi:10.1007/s11748-018-0976-0.
- Krane M, Boehm J, Prinzing A, et al. Excellent Hemodynamic Performance After Aortic Valve Neocuspidization Using Autologous Pericardium. *Ann Thorac Surg.* 2021;111(1): 126-33. doi:10.1016/j.athoracsur.2020.04.108.
- Khatchatourov G, van Steenberghe M, Goy D, et al. Short-term outcomes of aortic valve neocuspidization for various aortic valve diseases. *JTCVS Open.* 2021;8:193-202. doi:10.1016/j.xjon.2021.08.027.

Распространенность и факторы риска развития нозокомиальной пневмонии после кардиохирургических вмешательств, выполненных в условиях искусственного кровообращения

Калашникова Т. П., Подоксенов Ю. К., Каменщиков Н. О., Арсеньева Ю. А., Горчакова М. Б., Кравченко И. В., Козулин М. С., Романюк Е. Т., Куницын С. А., Козлов Б. Н., Бощенко А. А.

Цель. Изучить распространенность и факторы риска развития нозокомиальной пневмонии (НП) после кардиохирургических операций, выполненных в условиях искусственного кровообращения (ИК), на современной когорте пациентов.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов отделения сердечно-сосудистой хирургии, прооперированных в период с 01.01.2022 по 31.12.2022. В исследование последовательно включили 417 пациентов, которым выполнено кардиохирургическое вмешательство в условиях ИК. Оценивали частоту и сроки развития НП. Изучили влияние основных демографических, клинических, периоперационных факторов на риск ее развития.

Результаты. Частота пневмонии в группе за год составила 27,6%, в т.ч. после операции Frozen Elephant Trunk (FET) — 32%, после коронарного шунтирования (КШ) — 29,5%, после сочетанной операции КШ и вмешательства на сердечном клапане 26,2%, изолированной коррекции клапанного порока — 25,9%, после протезирования грудного отдела аорты по методике Hemiarch — 19,5%. Пневмония развивалась на 4,6±2,9 сут. после оперативного вмешательства. Риск развития пневмонии возрастал при наличии фибрилляции предсердий (ФП) до операции (отношение шансов (ОШ) 3,17; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,67; 6,02, $p=0,0002$), длительности ИК (ОШ 1,01; 95% ДИ: 1,00; 1,01; $p=0,0006$), пережатия аорты (ОШ 1,01; 95% ДИ: 1,00; 1,01; $p=0,0002$) и искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (ОШ 1,03; 95% ДИ: 1,01; 1,05; $p=0,005$). Предикторами развития пневмонии служили длительность ИК ≥ 96 мин (чувствительность 67,7%, специфичность 64,6%, $AUC=0,681$, $p=0,0006$) и ИВЛ ≥ 14 ч (чувствительность 63,1%, специфичность 69,3%, $AUC=0,641$, $p=0,005$), а также наличие ФП до операции (чувствительность 61%, специфичность 75%, $p=0,0002$).

Заключение. ФП до операции, длительность ИК ≥ 96 мин и ИВЛ ≥ 14 ч служат категориальными и количественными предикторами развития НП в послеоперационном периоде у современной когорты пациентов.

Ключевые слова: нозокомиальная пневмония, факторы риска, искусственное кровообращение, пережатие аорты, искусственная вентиляция легких, фибрилляция предсердий.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках государственного задания № 1221233000017-3.

Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

Калашникова Т.П.* — к.м.н., с.н.с. лаборатории медицины критических состояний, врач клинический фармаколог, ORCID: 0000-0003-2078-4490, Подоксенов Ю.К. — д.м.н., в.н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии,

в.н.с. лаборатории медицины критических состояний, ORCID: 0000-0002-8939-2340, Каменщиков Н.О. — к.м.н., зав. лабораторией медицины критических состояний, врач анестезиолог-реаниматолог, ORCID: 0000-0003-4289-4439, Арсеньева Ю.А. — м.н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии, врач кардиолог кардиохирургического отделения № 1, ORCID: 0000-0001-5143-4296, Горчакова М.Б. — м.н.с. лаборатории медицины критических состояний, ORCID: 0000-0001-5024-4415, Кравченко И.В. — м.н.с. лаборатории медицины критических состояний, врач анестезиолог-реаниматолог, ORCID: 0000-0003-0841-4673, Козулин М.С. — лаборант-исследователь лаборатории медицины критических состояний, врач анестезиолог-реаниматолог, ORCID: 0009-0003-8322-0200, Романюк Е.Т. — студентка лечебного факультета Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0009-0006-3709-9755, Куницын С.А. — студент медико-биологического факультета Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0009-0007-0663-7992, Козлов Б.Н. — д.м.н., зав. отделением сердечно-сосудистой хирургии, ведущий научный сотрудник лаборатории медицины критических состояний, ORCID: 0000-0002-0217-7737, Бощенко А.А. — д.м.н., зам. директора по научной работе, ORCID: 0000-0001-6009-0253.

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

ДИ — доверительный интервал, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ИК — искусственное кровообращение, КШ — коронарное шунтирование, НП — нозокомиальная пневмония, ОШ — отношение шансов, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска, FET — frozen elephant trunk ("замороженный хобот слона"), протезирование всей дуги аорты с имплантацией стент-графта в нисходящую аорту, Hemiarch — протезирование дуги аорты по методике "полудуги".

Рукопись получена 14.08.2024

Рецензия получена 07.10.2024

Принята к публикации 25.11.2024



Для цитирования: Калашникова Т.П., Подоксенов Ю.К., Каменщиков Н.О., Арсеньева Ю.А., Горчакова М.Б., Кравченко И.В., Козулин М.С., Романюк Е.Т., Куницын С.А., Козлов Б.Н., Бощенко А.А. Распространенность и факторы риска развития нозокомиальной пневмонии после кардиохирургических вмешательств, выполненных в условиях искусственного кровообращения. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(12):6094. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6094. EDN KZZMAV

Prevalence and risk factors for hospital-acquired pneumonia after on-pump cardiac surgery

Kalashnikova T. P., Podoksenov Yu. K., Kamenshchikov N. O., Arsenyeva Yu. A., Gorchakova M. B., Kravchenko I. V., Kozulin M. S., Romanyuk E. T., Kunitsyn S. A., Kozlov B. N., Boshchenko A. A.

Aim. To study the prevalence and risk factors (RF) for hospital-acquired pneumonia (HAP) after on-pump cardiac surgery in a modern cohort of patients.

Material and methods. This retrospective analysis of the medical records of cardiovascular surgery patients, operated on in the period from January 1, 2022 to December 31, 2022. The study consistently included 417 patients who underwent on-pump cardiac surgery. The incidence and timing of HAP development were

assessed. The influence of the main demographic, clinical, and perioperative factors on HAP risk was studied.

Results. The pneumonia prevalence per year was 27,6%, including after the Frozen Elephant Trunk (FET) procedure — 32%, after coronary artery bypass grafting (CABG) — 29,5%, after combined CABG and heart valve surgery — 26,2%, after isolated valve surgery — 25,9%, after thoracic aortic

hemiarh replacement — 19,5%. Pneumonia developed on the 4,6±2,9 day after surgery. The risk of pneumonia increased with atrial fibrillation (AF) before surgery (odds ratio (OR) 3,17; 95% confidence interval (CI): 1,67; 6,02, p=0,0002), on-pump duration (OR 1,01; 95% CI: 1,00; 1,01; p=0,0006), aortic cross-clamping (OR 1,01; 95% CI: 1,00; 1,01; p=0,0002) and mechanical ventilation (OR 1,03; 95% CI: 1,01; 1,05; p=0,005). Pneumonia predictors were on-pump duration ≥96 min (sensitivity 67,7%, specificity 64,6%, AUC=0,681, p=0,0006) and mechanical ventilation ≥14 h (sensitivity 63,1%, specificity 69,3%, AUC=0,641, p=0,005), as well as preoperative AF (sensitivity 61%, specificity 75%, p=0,0002).

Conclusion. Preoperative AF, on-pump duration ≥96 min and mechanical ventilation ≥14 h serve as categorical and quantitative predictors of postoperative HAP in a modern cohort of patients.

Keywords: hospital-acquired pneumonia, risk factors, artificial circulation, aortic cross-clamping, artificial pulmonary ventilation, atrial fibrillation.

Relationships and Activities. The work was carried out within the state assignment № 122123000017-3.

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

Kalashnikova T.P.* ORCID: 0000-0003-2078-4490, Podoksenov Yu. K. ORCID: 0000-0002-8939-2340, Kamenshchikov N. O. ORCID: 0000-0003-4289-4439, Arsenyeva Yu. A. ORCID: 0000-0001-5143-4296, Gorchakova M. B. ORCID: 0000-0001-5024-4415, Kravchenko I. V. ORCID: 0000-0003-0841-4673, Kozulin M. S. ORCID: 0009-0003-8322-0200, Romanyuk E. T. ORCID: 0009-0006-3709-9755, Kunitsyn S. A. ORCID: 0009-0007-0663-7992, Kozlov B. N. ORCID: 0000-0002-0217-7737, Boshchenko A. A. ORCID: 0000-0001-6009-0253.

*Corresponding author:

Kalashnikova-t@mail.ru

Received: 14.08.2024 **Revision Received:** 07.10.2024 **Accepted:** 25.11.2024

For citation: Kalashnikova T.P., Podoksenov Yu. K., Kamenshchikov N. O., Arsenyeva Yu. A., Gorchakova M. B., Kravchenko I. V., Kozulin M. S., Romanyuk E. T., Kunitsyn S. A., Kozlov B. N., Boshchenko A. A. Prevalence and risk factors for hospital-acquired pneumonia after on-pump cardiac surgery. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(12):6094. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6094. EDN KZZMAV

Ключевые моменты

- Нозокомиальная пневмония (НП) является наиболее частым инфекционным осложнением раннего послеоперационного периода у кардиохирургических пациентов.
- Развитие НП сопровождается увеличением рисков неблагоприятного клинического исхода и возрастанием экономических затрат.
- Наиболее значимыми факторами риска развития НП у современной когорты кардиохирургических пациентов являются наличие фибрилляции предсердий до операции, продолжительность искусственного кровообращения ≥96 мин и искусственной вентиляции легких ≥14 ч.

Кардиохирургия является интенсивно развивающейся отраслью современной высокотехнологичной медицины. Качество оказания кардиохирургической помощи неуклонно растет за счет совершенствования хирургической техники, анестезиологического и реанимационного обеспечения, внедрения новых технологий, материалов и лекарственных средств. Несмотря на это, частота осложнений после проведения кардиохирургических операций все еще значительна.

Нозокомиальная пневмония (НП) является наиболее распространенным инфекционным осложнением послеоперационного периода у кардиохирургических пациентов [1-4]. Она развивается в 2-22% случаев после коронарного шунтирования (КШ) и хирургии клапанов [5-7] и у 22-52,5% пациентов после вмешательств на аорте [8-11]. Присоединение НП сопровождается неблагоприятными клиническими исходами, увеличением длительности пребывания больного

Key messages

- Hospital-acquired pneumonia (HAP) is the most common infectious complication of the early post-operative period in cardiac surgery patients.
- HAP development is accompanied by an increase in the risk of an unfavorable clinical outcome and an increase in economic costs.
- The most significant risk factors for HAP in a modern cohort of cardiac surgery patients are pre-operative atrial fibrillation, on-pump duration ≥96 min and artificial ventilation ≥14 hours.

в стационаре и возрастанием медицинских расходов [2, 12], а также сокращением 5-летней выживаемости пациентов примерно вдвое [12]. Это объясняет высокий интерес к изучению вопросов возникновения НП у кардиохирургических пациентов. Однако опубликованные к настоящему времени исследования, посвященные данной проблеме, относятся к периоду до вспышки пандемии новой коронавирусной инфекции. Многие исследователи подчеркивают, что профиль кардиохирургических больных с течением времени меняется [5]: значительная часть пациентов переносит рентгенэндоваскулярные вмешательства и миниинвазивную хирургию, а в разделе открытых вмешательств остались более тяжелые пациенты. Представляется актуальным изучение распространенности и факторов риска (ФР) НП у больных, перенесших операцию в условиях искусственного кровообращения (ИК) в постковидный период.

Материал и методы

Провели ретроспективный анализ историй болезни пациентов отделения сердечно-сосудистой хирур-

Таблица 1

Основные демографические и клинические характеристики пациентов, прооперированных в 2022г

Показатели	n (%)
Мужчины	293 (70,3%)
Женщины	124 (29,7%)
Возраст, лет	62,6±9,5
Рост, см	170,1±9,3
Вес, кг	82,7±16,3
ИМТ, кг/м ²	29,1±5,4
Нормальная масса тела	96 (23%)
Избыточная масса тела	156 (37,4%)
Ожирение 1 степени	107 (25,7%)
Ожирение 2 степени	41 (9,8%)
Ожирение 3 степени	12 (2,9%)
Дефицит массы тела	5 (1,2%)
ФВ ЛЖ, %	57,3±13,2
Число курящих	191 (45,8%)
ФП	83 (19,9%)
ХОБЛ	83 (19,9%)
ИМ	182 (43,6%)
Нарушение углеводного обмена	109 (26,1%)
— СД	37 (8,9%)
— НТГ	72 (17,3%)

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда в анамнезе, ИМТ — индекс массы тела, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, СД — сахарный диабет, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

гии, прооперированных в условиях ИК в период с 01.01.2022 по 31.12.2022. Все пациенты в период госпитализации предоставили организации информированное согласие на обработку персональных данных и использование обезличенных медицинских данных для научных исследований. Критериями включения в исследование были: возраст старше 18 лет, оперативное вмешательство в условиях ИК в период госпитализации. Диагноз НП в послеоперационном периоде устанавливали в соответствии с национальными рекомендациями [13]. Критерием исключения был положительный результат мазка на новую коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2. В исследование последовательно включили 417 пациентов. Проанализировали данные клинического, лабораторного, инструментального обследования пациентов и основные периоперационные факторы. Среди послеоперационных показателей в анализ включали только предшествовавшие развитию НП. Основные характеристики пациентов, включённых в анализ, представлены в таблице 1.

Статистическую обработку результатов выполняли в программах STATISTICA 10 и IBM SPSS statistics 23. Нормальность распределения количественных показателей проверяли по критерию Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk test). Данные были представлены в виде абсолютных значений и процентов для категориаль-

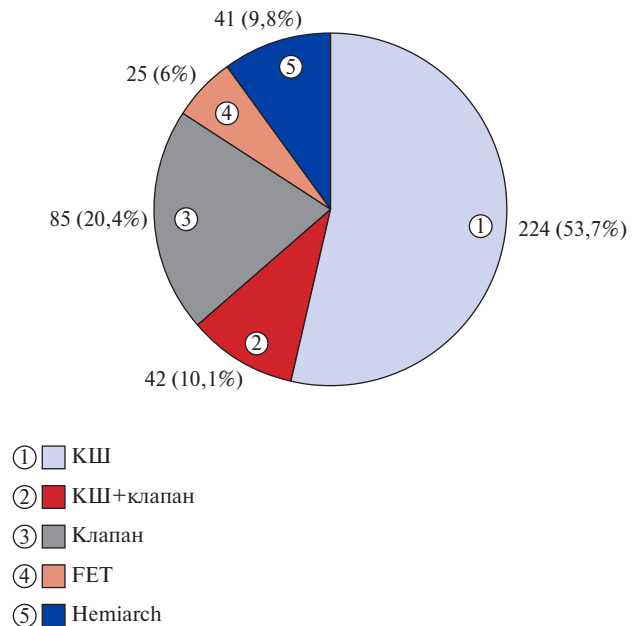


Рис. 1. Виды выполненных оперативных вмешательств с использованием ИК в 2022г.

Сокращения: КШ — коронарное шунтирование, FET — frozen elephant trunk ("замороженный хобот слона"), протезирование всей дуги аорты с имплантацией стент-графта в нисходящую аорту, Hemiarth — протезирование дуги аорты по методике "полудуги".

ных результатов. Если показатели имели нормальное распределение, они описывались средним значением и стандартным отклонением, $M \pm SD$, в противном случае — медианой и межквартильным интервалом, $Me [25; 75]$. Для категориальных переменных сравнение двух групп проводили с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Различия количественных показателей в независимых группах анализировали с помощью критерия Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis test) для сравнения более двух групп и Манна-Уитни (Mann-Whitney test) для сравнения двух групп. Статистическую связь между явлениями оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Выявление предикторов развития пневмонии проводили с построением моделей логистических регрессий. Пороговый уровень значимости при проверке гипотез составлял $p=0,05$. Точность предсказания модели оценивали с помощью ROC-анализа. Пороговые значения (cut-off) определяли как точки пересечения кривых чувствительности и специфичности модели.

Результаты

Среди пациентов, прооперированных в условиях ИК, значимо чаще были мужчины пожилого возраста, среднего роста, с избыточной массой тела и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (табл. 1). Почти половина из них курила и перенесла в прошлом инфаркт миокарда. Каждый четвертый из прооперированных пациентов имел нарушения угле-

Таблица 2

Основные характеристики пациентов, разделенных на группы по факту наличия НП

Показатели	Пациенты с НП, n=115	Пациенты без НП, n=302	p-значение
Мужчины, n (%)	77 (67%)	216 (71,5%)	0,22
Женщины, n (%)	38 (33%)	86 (28,5%)	
Возраст, лет	61,1±10,2	63,1±9,1	0,09
Рост, см	170,5±8,6	169,8±9,5	0,48
Вес, кг	84,6±16,5	82,0±16,2	1,48
ИМТ, кг/м ²	29,1±5,4	29,0±5,5	0,18
ФВ ЛЖ, %	58,2±12,0	57,0±13,6	0,6
Факт курения, n (%)	67 (58,3%)	124 (41,1%)	0,007
Индекс курения, пачка/лет	25,2±16,3	31,2±16,4	0,008
ФП до операции, n (%)	62 (53,9%)	21 (7%)	0,0003
ХОБЛ, n (%)	25 (21,7%)	58 (19,2%)	0,4
ИМ, n (%)	53 (46,1%)	129 (42,7%)	0,5
Нарушение углеводного обмена, n (%)	24 (20,9%)	85 (28,1%)	0,13
СД, n (%)	17	20	0,28
НТГ, n (%)	7	65	0,83
Вид операции, n (%)			0,13
КШ	66 (57,3%)	158 (52,3%)	
КШ+вмешательство на клапане	11 (9,6%)	63 (20,9%)	
Вмешательство на клапане	22 (19,1%)	31 (10,3%)	
FET	8 (7%)	17 (5,6%)	
Hemiarch	8 (7%)	33 (10,9%)	
ИВЛ, ч, Ме [25; 75]	14 [11,5; 22]	13 [11; 16]	0,046
ИК, мин, Ме [25; 75]	99 [78; 132]	90 [71; 108]	0,005
Пережатие аорты, мин, Ме [25; 75]	63,5 [50; 93]	56 [43; 76]	0,0036
Hb до операции, г/л	134,0±16,0	133,1±18,1	0,7
Ht до операции, %	39,8±5,9	39,8±6,2	1,0
Эритроциты до операции, 10 ¹² /л	5,0±1,1	4,7±1,9	0,4
Hb после операции, г/л	100,4±14,5	103,4±15,6	0,07
Ht после операции, %	28,8±3,9	29,5±4,9	0,07
Эритроциты после операции, 10 ¹² /л	3,5±0,5	4,8±0,9	0,02
Койко-день до операции	6,4±5,7	6,5±4,2	0,5
Койко-день после операции	25,1±12,7	15,9±6,3	0,0001
Общий койко-день	24,5±9,4	22,3±7,4	0,02

Сокращения: ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ИК — искусственное кровообращение, ИМ — инфаркт миокарда в анамнезе, ИМТ — индекс массы тела, КШ — коронарное шунтирование, НП — нозокомиальная пневмония, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, СД — сахарный диабет, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, Hb — гемоглобин, Ht — гематокрит.

водного обмена, каждый пятый страдал хронической обструктивной болезнью легких.

При анализе структуры выполненных оперативных вмешательств с использованием ИК установили, что основную долю составили операции КШ, реже проводили хирургическую коррекцию клапанных пороков. На третьем месте было сочетанное вмешательство КШ с коррекцией клапанного порока (КШ+клапан). Среди всех пациентов с патологией грудной аорты в 41 случае выполнена операция Hemiarch и 25 операций FET (Frozen Elephant Trunk) с различными вариантами реконструкций корня аорты и сочетанных вмешательствах на клапанах и коронарных артериях (рис. 1).

Частота встречаемости НП в целом по группе составила 27,6% (115 человек). Пневмония развивалась в среднем на 4,6±2,9 сут. после оперативного вмеша-

тельства. Число вовлеченных в воспалительный процесс сегментов легких составило 2,0 [2,0; 4,0]. У 64 (55,7%) пациентов пневмония была односторонней, у 51 (44,3%) в патологический процесс были вовлечены оба легких.

Частота НП в группе КШ составила 29,5%, КШ+клапан — 26,2%, при изолированном вмешательстве на клапане — 25,9%, в группе Hemiarch — 19,5%. Наиболее высокая частота НП — 32% — нами отмечена в группе пациентов, перенесших операцию FET, что согласуется с литературными данными [8–10]. При этом у всех пациентов, перенесших операцию FET, течение пневмонии расценивалось как тяжелое, сопровождавшееся дыхательной недостаточностью. У большинства из них (62,5%) в патологический процесс были вовлечены оба легких.

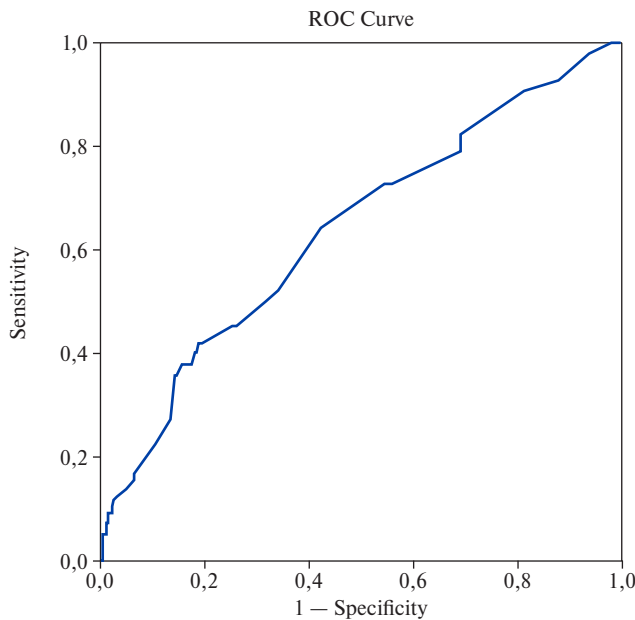


Рис. 2 А. Модель длительности ИВЛ.

Примечание: AUC=0,641, Cut of value=14 ч, чувствительность 63,1%, специфичность 69,3%.

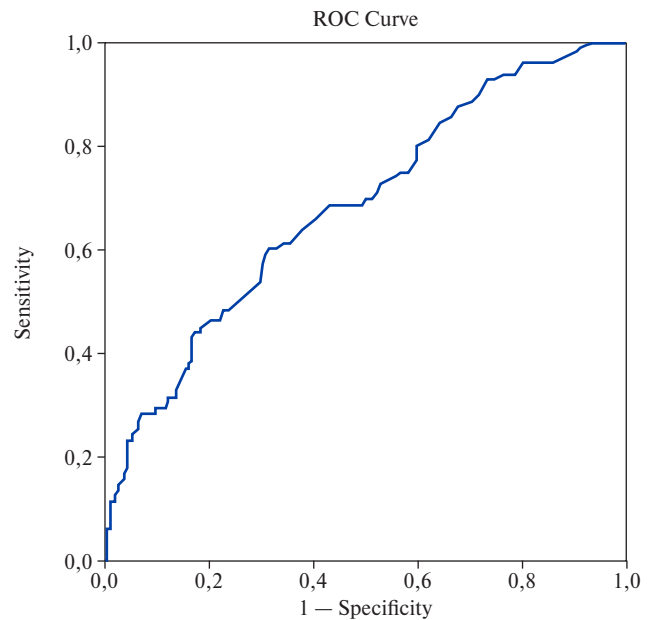


Рис. 2 Б. Модель длительности ИК.

Примечание: AUC=0,681, Cut of value=96 мин, чувствительность 67,7%, специфичность 64,6%.

Таблица 3

Частота НП в группах пациентов с разным количеством ФР

	Общее число, n	НП, n (%)
0 ФР	155	13 (8,4%)
1 ФР	154	33 (21,4%)
2 ФР	97	42 (43,3%)
3 ФР	11	7 (63,6%)

Сокращения: НП — нозокомиальная пневмония, ФР — факторы риска.

Таблица 4

Уровни статистической значимости развития НП между группами с разным количеством ФР

	2 ФР	3 ФР	0 ФР
1 ФР	p=0,0002	p=0,002	p=0,001
2 ФР		p>0,05	p=0,0000
3 ФР			p=0,0000

Сокращения: НП — нозокомиальная пневмония, ФР — факторы риска.

При межгрупповом сравнении пациентов, разделенных по факту наличия или отсутствия НП, мы выявили различия по доли курящих пациентов, индексу курения (причем он был выше у пациентов без пневмонии), наличию любой формы фибрилляции предсердий (ФП) до операции, включая постоянную, пароксизмальную или персистирующую, уровень эритроцитов после операции, длительности ИК, искусственной вентиляции легких (ИВЛ), пережатия аорты (табл. 2). Пациенты с НП в послеоперационном периоде задерживались в стационаре в среднем на 9 дней дольше.

По данным однофакторного логистического регрессионного анализа риск развития НП повышался при наличии ФП до операции (отношение шансов (ОШ) 3,17; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,67; 6,02, $p=0,0002$), по мере увеличения длительности пережатия аорты (ОШ 1,01; 95% ДИ: 1,00; 1,01; $p=0,0002$), ИК (ОШ 1,01; 95% ДИ: 1,00; 1,01;

$p=0,0006$) и ИВЛ (ОШ 1,03; 95% ДИ: 1,01; 1,05; $p=0,005$). Наличие ФП служило предиктором развития НП с чувствительностью и специфичностью 61% и 75%, соответственно. Поскольку длительность пережатия аорты коррелировала со временем ИК ($R=0,89$; $p<0,001$), а также учитывая, что многие исследователи подчеркивают значимую роль последнего в развитии НП [4, 6, 9, 10, 14], в дальнейшем в анализ включили только длительность ИК. На основании ROC-анализа в качестве предикторов развития НП определили длительность ИВЛ ≥ 14 ч и ИК ≥ 96 мин (рис. 2).

При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа построить модель не удалось. Однако мы проанализировали частоту развития НП в зависимости от наличия и количества выявленных нами предикторов (табл. 3). Выявили прогрессивное возрастание частоты НП по мере увеличения числа предикторов: минимальные значения установлены в подгруппе пациентов без ФР (8,4%),

максимальные (63,6%) — в подгруппе с наличием всех трех ФР одновременно. Различия между подгруппами с отсутствием, наличием одного или двух ФР были значимыми, а появление третьего ФР по отношению к двум уже не достигало уровня статистической значимости (табл. 4).

Обсуждение

Высокая частота НП в группе кардиохирургических пациентов объясняется целым рядом причин. Кардиохирургическое вмешательство представляет собой политравму с нарушением нормальной кардиальности и экскурсии грудной клетки, затруднением кашлевого рефлекса, нарушением функционирования мукоцилиарного аппарата и застоем мокроты. При этом основным первичным звеном патогенеза НП является аспирация колонизированного условно-патогенными бактериями собственного секрета ротоглотки пациента [13]. ИК сопровождается гипоперфузией легких, а затем их реперфузионным повреждением, что приводит к выходу альбумина, фибриногена, протеаз в альвеолярное пространство с инактивацией сурфактанта и повреждением альвеолоцитов с развитием ателектазирования, закономерно увеличивающего гипоксемию. Для успешного решения проблемы НП в кардиохирургии необходимо выделение из общей когорты пациентов, находящихся в группе риска по ее развитию. К сожалению, ни одна из предложенных к настоящему времени шкал прогнозирования НП у кардиохирургических пациентов [14] не может в полной мере удовлетворять нашим требованиям ввиду различий изучаемых популяций пациентов. Необходимы локальные исследования ФР НП, актуальные для конкретного учреждения.

Полученные нами результаты согласуются с литературными данными о значимой роли продолжительности ИК [4, 6, 9, 10] и ИВЛ [1, 2, 9, 10] в развитии НП у кардиохирургических пациентов, однако количественные значения этих показателей, способные выступить в качестве предиктора НП, ранее не были предложены. При этом в современной литературе ФП как ФР развития НП упоминается лишь у пациентов, оперированных по поводу рака легкого [15]. Мы предполагаем, что наиболее обоснованным механизмом, связывающим наличие ФП и развитие пневмонии, по всей вероятности, следует считать

послеоперационную дисфункцию миокарда у этих пациентов, приводящую к расстройству кровообращения в малом круге. По данным литературы шансы развития НП повышались в 1,6–2,2 раза при систолической дисфункции, сердечной недостаточности IV функционального класса, потребности в расширенной инотропной поддержке, внутриаортальной баллонной контрпульсации [2, 3].

В исследуемой нами когорте пациентов нарушение углеводного обмена не выступило в качестве предиктора развития НП, вопреки мнению ряда авторов, подчеркивающих его роль [2, 10]. Мы объясняем это тем, что в настоящее время кардиохирургические вмешательства проводятся в большинстве случаев в плановом порядке, пациенты в дооперационном периоде получают современную терапию сахарного диабета с достижением целевых уровней гликированного гемоглобина, обязательно определяемого перед операцией. В послеоперационном периоде у таких больных осуществляется тщательный контроль уровня гликемии с ее коррекцией инсулином короткого действия в случае необходимости. Ряд других описанных в литературе предикторов НП после операции на сердце не были идентифицированы как независимые ФР в нашем анализе, в частности индекс массы тела [5, 7, 10], хроническая обструктивная болезнь легких [1, 3, 5, 6, 8, 10, 14], хроническая болезнь почек и курение [5, 7, 14], возраст [5], возможно, из-за достаточно однородной когорты пациентов.

На основании выявленных нами ФР пневмонии логично вытекают и меры ее профилактики: как можно более ранняя экстубация пациента, совершенствование хирургической техники с сокращением времени ИК и пережатия аорты.

Заключение

Риск возникновения пневмонии в послеоперационном периоде у пациентов, оперированных в условиях ИК, возрастает по мере увеличения времени ИК и ИВЛ и сопряжен с наличием ФП до операции. ФП до операции, длительность ИК ≥ 96 мин и ИВЛ ≥ 14 ч служат категориальными и количественными предикторами развития НП в послеоперационном периоде.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках государственного задания № 122123000017-3.

Литература/References

1. Sergevin VI, Kudryavtseva LG, Lazarkov PV. Artificial ventilation as a risk factor causing hospital-acquired pneumonia (HAP) in patients treated in the intensive care unit of a cardiac surgery hospital. *Health Risk Analysis*. 2022;1:97-103. (In Russ.) Сергеев В.И., Кудрявцева Л.Г., Лазарьков П.В. Искусственная вентиляция легких как фактор риска развития внутрибольничной пневмонии у пациентов отделения анестезиологии и реанимации кардиохирургического стационара. Анализ риска здоровью. 2022;1:97-103. doi:10.21668/health.risk/2022.1.11.
2. Wang D, Lu Y, Sun M, et al. Pneumonia After Cardiovascular Surgery: Incidence, Risk Factors and Interventions. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:911878. doi:10.3389/fcvm.2022.911878.
3. Strobel RJ, Harrington SD, Hill C, et al. Evaluating the Impact of Pneumonia Prevention Recommendations After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg*. 2020;110(3):903-10. doi:10.1016/j.athoracsur.2019.12.053.
4. de la Varga-Martínez O, Gómez-Sánchez E, Muñoz MF, et al. Impact of nosocomial infections on patient mortality following cardiac surgery. *J Clin Anesth*. 2021;69:110104. doi:10.1016/j.jclinane.2020.110104.
5. Wang DS, Huang XF, Wang HF, et al. Clinical risk score for postoperative pneumonia following heart valve surgery. *Chin Med J (Engl)*. 2021;134(20):2447-56. doi:10.1097/CM9.0000000000001715.
6. Nikitina TG, Pelekh DM, Filippkina TYu, et al. Analysis of early postoperative complications after correction of valvular heart defects in the elderly in conditions of artificial circulation. *The Bulletin of Bakoulev Center. Cardiovascular Diseases*. 2022;23(6):633-43. (In Russ.) Никитина Т.Г., Пелех Д.М., Филиппкина Т.Ю. и др. Анализ ранних послеоперационных осложнений после коррекции клапанных пороков сердца у пожилых в условиях искусственного кровообращения. Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН. 2022;23(6):633-43. doi:10.24022/1810-0694-2022-23-6-633-643.
7. Kinlin LM, Kirchner C, Zhang H, et al. Derivation and validation of a clinical prediction rule for nosocomial pneumonia after coronary artery bypass graft surgery. *Clin Infect Dis*. 2010;50(4):493-501. doi:10.1086/649925.
8. Yao R, Liu X, He Y, et al. Low platelet count is a risk factor of postoperative pneumonia in patients with type A acute aortic dissection. *J Thorac Dis*. 2020;12(5):2333-42. doi:10.21037/jtd.2020.03.84.
9. Kalashnikova TP, Arsenyeva YuA, Gorchakova MB, et al. Risk factors for the development of nosocomial pneumonia after aortic arch surgery. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2023;12(4):62-70. (In Russ.) Калашникова Т.П., Арсеньева Ю.А., Горчакова М.Б. и др. Факторы риска развития нозокомиальной пневмонии при хирургической реконструкции дуги аорты. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(4):62-70. doi:10.17802/2306-1278-2023-12-4-62-70.
10. Wang D, Abuduaini X, Huang X, et al. Development and validation of a risk prediction model for postoperative pneumonia in adult patients undergoing Stanford type A acute aortic dissection surgery: a case control study. *J Cardiothorac Surg*. 2022;17(1):22. doi:10.1186/s13019-022-01769-y.
11. Axelrod BA, Dymova OV, Gubko AV, et al. Assessing the significance of some biomarkers in perioperative period after thoracic aortic reconstruction. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2S):5314. (In Russ.) Аксельрод Б.А., Дымова О.В., Губко А.В. и др. Определение значимости ряда биомаркеров в периоперационном периоде при реконструктивных вмешательствах на грудном отделе аорты. Российский кардиологический журнал. 2023;28(2S):5314. doi:10.15829/1560-4071-2023-5314.
12. Churchill LJ, Tronstad O, Mandrusiak AM, et al. The role of lung ultrasound for detecting atelectasis, consolidation, and/or pneumonia in the adult cardiac surgery population: A scoping review of the literature. *Aust Crit Care*. 2024;37(1):193-201. doi:10.1016/j.aucc.2023.08.002.
13. Nosocomial pneumonia in adults. Russian national recommendations. Ed. acad. RAS Gelfanda B.R.: Publishing house "Medical Information Agency", 2016. 176 p. (In Russ.) Нозокомиальные пневмонии у взрослых. Российские национальные рекомендации. Под ред. акад. РАН Гельфанда Б.Р.: Издательство "Медицинское информационное агентство", 2016. 176 с. ISBN: 978-5-9986-0284-9.
14. Wang D, Huang X, Wang H, et al. Risk factors for postoperative pneumonia after cardiac surgery: a prediction model. *J Thorac Dis*. 2021;13(4):2351-62. doi:10.21037/jtd-20-3586.
15. Simonsen DF, Søgaard M, Bozi I, et al. Risk factors for postoperative pneumonia after lung cancer surgery and impact of pneumonia on survival. *Respir Med*. 2015;109(10):1340-6. doi:10.1016/j.rmed.2015.07.008.



Прогностическое значение феномена no-reflow при инфаркте миокарда: роль тяжести ишемического повреждения

Фролов А. А.^{1,2}, Каштанов М. Г.^{3,4,5}, Коротких А. В.⁶, Починка И. Г.^{1,2}, Фролов И. А.², Кузьмичев К. В.^{1,2}, Мухин А. С.¹, Шарабрин Е. Г.¹

Цель. Создать шкалу оценки тяжести ишемического повреждения миокарда и изучить влияние сопутствующей ишемии на прогноз инфаркта миокарда (ИМ), осложненного развитием no-reflow в ходе чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

Материал и методы. Проведено одноцентровое когортное исследование. Критерии включения: ИМ, ЧКВ, общее время ишемии <48 ч и no-reflow (TIMI flow grade <3 степени или Myocardial blush grade <2 степени или резолюция сегмента ST <70%). Предложенная шкала: инфаркт-ответственное поражение в стволе левой коронарной артерии или проксимальном сегменте передней межжелудочковой артерии — 2 балла; общее время ишемии >12 ч — 1 балл; кровотока по TIMI flow grade до ЧКВ 0-1 степени — 1 балл; коллатерали 0-1 степени по Rentrop — 1 балл. Тяжелая ишемия — более 3 баллов. Для коррекции различий между группами использован propensity score matching. Медиана наблюдения 979 [743; 1318] дней.

Результаты. Проанализированы данные 18079 пациентов с острым коронарным синдромом, включено — 219. После сопоставления осталось 105 пациентов: 1 группа — 75 больных без оцененной тяжелой ишемии и 2 группа — 30 больных с оцененной тяжелой ишемией. На госпитальном этапе умерло 6 (8,0%) и 9 (30,0%) пациентов, соответственно, $p < 0,001$. Фракция выброса левого желудочка была 47 [42; 50]% и 41 [39; 45]%, соответственно, $p < 0,001$. Наличие тяжелой ишемии было ассоциировано с увеличением риска смерти в отдаленном периоде в 4,15 раза (95% доверительный интервал: 1,87-9,20; $p < 0,001$).

Заключение. Наличие сопутствующего тяжелого ишемического повреждения при ИМ, осложненном развитием no-reflow в ходе ЧКВ, ассоциировано с худшей функцией левого желудочка и более высоким риском смерти на госпитальном этапе и в отдаленном периоде наблюдения.

Ключевые слова: ишемия, инфаркт миокарда, феномен no-reflow, чрескожное коронарное вмешательство, прогноз.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород; ²ГБУЗ НО Городская клиническая больница № 13 Автозаводского района Нижнего Новгорода, Нижний Новгород; ³ГБУЗ ТО Областная клиническая больница № 1, Тюмень; ⁴Тюменский кардиологический научный центр, ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Тюмень; ⁵ФГАУ ВО УрФУ им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, Екатеринбург; ⁶ФГБОУ ВО Амурская государственная медицинская академия Минздрава России, Благовещенск, Россия.

Фролов А. А. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии им. Б. А. Королева, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-7228-7563, Каштанов М. Г. — к.м.н., врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, зав. лабораторией биомедицинской инженерии, н.с. лаборатории рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-0467-4817, Коротких А. В. — к.м.н., главный врач Клиники кардиохирургии, ORCID: 0000-0002-9709-1097, Починка И. Г. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой эндокринологии и внутренних болезней, зав. кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0001-5709-0703, Фролов И. А. — врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-2955-304X, Кузьмичев К. В. — ассистент кафедры эндокринологии и внутренних болезней, врач приемного отделения, ORCID: 0000-0002-1513-0313, Мухин А. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии им. Б. А. Королева, ORCID: 0000-0003-2336-8900, Шарабрин Е. Г. — д.м.н., профессор кафедры рентгеноэндоваскулярной диагностики и лечения ФДПО, ORCID: 0000-0001-5326-7233.

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

ИМ — инфаркт миокарда, ИОА — инфаркт-ответственная артерия, КА — коронарная артерия, ЛЖ — левый желудочек, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭхоКГ — эхокардиография, MBG — Myocardial blush grade, SMD — standardized mean difference (англ. стандартизованная разность средних), TFG — TIMI flow grade, TIMI — Thrombolysis in Myocardial Infarction (исследовательская группа), TTG — TIMI thrombus grade.

Рукопись получена 30.07.2024

Рецензия получена 02.09.2024

Принята к публикации 08.10.2024



Для цитирования: Фролов А. А., Каштанов М. Г., Коротких А. В., Починка И. Г., Фролов И. А., Кузьмичев К. В., Мухин А. С., Шарабрин Е. Г. Прогностическое значение феномена no-reflow при инфаркте миокарда: роль тяжести ишемического повреждения. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(12):6075. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6075. EDN FJWEMH

Prognostic value of no-reflow phenomenon in myocardial infarction: the role of the severity of ischemic damage

Frolov A. A.^{1,2}, Kashtanov M. G.^{3,4,5}, Korotkikh A. V.⁶, Pochinka I. G.^{1,2}, Frolov I. A.², Kuzmichev K. V.^{1,2}, Mukhin A. S.¹, Sharabrin E. G.¹

Aim. To create a scale for assessing the myocardial ischemia severity and to study the effect of concomitant ischemia on the prognosis of myocardial infarction (MI) complicated by no-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention (PCI).

Material and methods. A single-center cohort study was conducted. There were following inclusion criteria: MI, PCI, total ischemic time <48 h and no-reflow (TIMI flow grade <3 or Myocardial blush grade <2 or ST segment resolution <70%). The proposed scale included infarction-related lesion in the left main coronary artery or proximal left anterior descending artery — 2 points; total ischemic time >12 h — 1

point; TIMI flow grade 0-1 before PCI — 1 point; Rentrop collateral circulation grade 0-1 — 1 point. Severe ischemia — more than 3 points. Propensity score matching was used to correct differences between the groups. Median follow-up was 979 [743; 1318] days.

Results. A total of 18079 patients with acute coronary syndrome were analyzed, while 219 were included. After comparison, 105 patients remained as follows: group 1 — 75 patients without assessed severe ischemia; group 2 — 30 patients with assessed severe ischemia. During the hospital stage, 6 (8,0%) and 9 (30,0%) patients died, respectively, $p < 0,001$. The left ventricular ejection fraction was

47 [42; 50]% and 41 [39; 45]%, respectively, $p < 0,001$. Severe ischemia was associated with a 4,15-fold increase in the long-term death risk (95% confidence interval 1,87-9,20; $p < 0,001$).

Conclusion. Concomitant severe ischemic damage in MI complicated by no-reflow during PCI is associated with worse left ventricular function and a higher death risk at the hospital stage and in the long-term follow-up period.

Keywords: ischemia, myocardial infarction, no-reflow phenomenon, percutaneous coronary intervention, prognosis.

Relationships and Activities: none.

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod; ²Avtozavodsky District City Clinical Hospital № 13, Nizhny Novgorod; ³Tyumen Regional Clinical Hospital № 1, Tyumen; ⁴Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Tyumen; ⁵Ural Federal University, Yekaterinburg; ⁶Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia.

Frolov A. A.* ORCID: 0000-0001-7228-7563, Kashtanov M. G. ORCID: 0000-0002-0467-4817, Korotkikh A. V. ORCID: 0000-0002-9709-1097, Pochinka I. G. ORCID: 0000-0001-5709-0703, Frolov I. A. ORCID: 0000-0003-2955-304X, Kuzmichev K. V. ORCID: 0000-0002-1513-0313, Mukhin A. S. ORCID: 0000-0003-2336-8900, Sharabrin E. G. ORCID: 0000-0001-5326-7233.

*Corresponding author:
frolov-al-al@yandex.ru

Received: 30.07.2024 **Revision Received:** 02.09.2024 **Accepted:** 08.10.2024

For citation: Frolov A. A., Kashtanov M. G., Korotkikh A. V., Pochinka I. G., Frolov I. A., Kuzmichev K. V., Mukhin A. S., Sharabrin E. G. Prognostic value of no-reflow phenomenon in myocardial infarction: the role of the severity of ischemic damage. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(12):6075. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6075. EDN FJWEMH

Ключевые моменты

- Пациенты с инфарктом миокарда к моменту поступления на чрескожное коронарное вмешательство могут иметь тяжелое ишемическое повреждение миокарда.
- Точные методы визуализации ишемии миокарда в сосудистых центрах доступны крайне редко.
- Ишемическое повреждение одна из причин развития феномена no-reflow. Также к no-reflow ведет дистальная микроэмболия в ходе операции.
- Пациенты с no-reflow комбинированной (ишемической и эмбологенной) природы предположительно имеют неблагоприятный прогноз, что может быть аргументом для отказа от вмешательства.
- Нами предложена шкала оценки тяжести ишемического повреждения миокарда и изучен отдаленный прогноз в группах пациентов с и без тяжелой ишемии.

При выполнении экстренного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) примерно у 10% пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) развивается феномен no-reflow (коронарная микрососудистая обструкция, coronary microvascular obstruction) [1]. Во многом формирование no-reflow вызвано микроэмболией фрагментами интракоронарного тромба или липидными элементами атеросклеротической бляшки вследствие механического воздействия на них в ходе ЧКВ [1, 2].

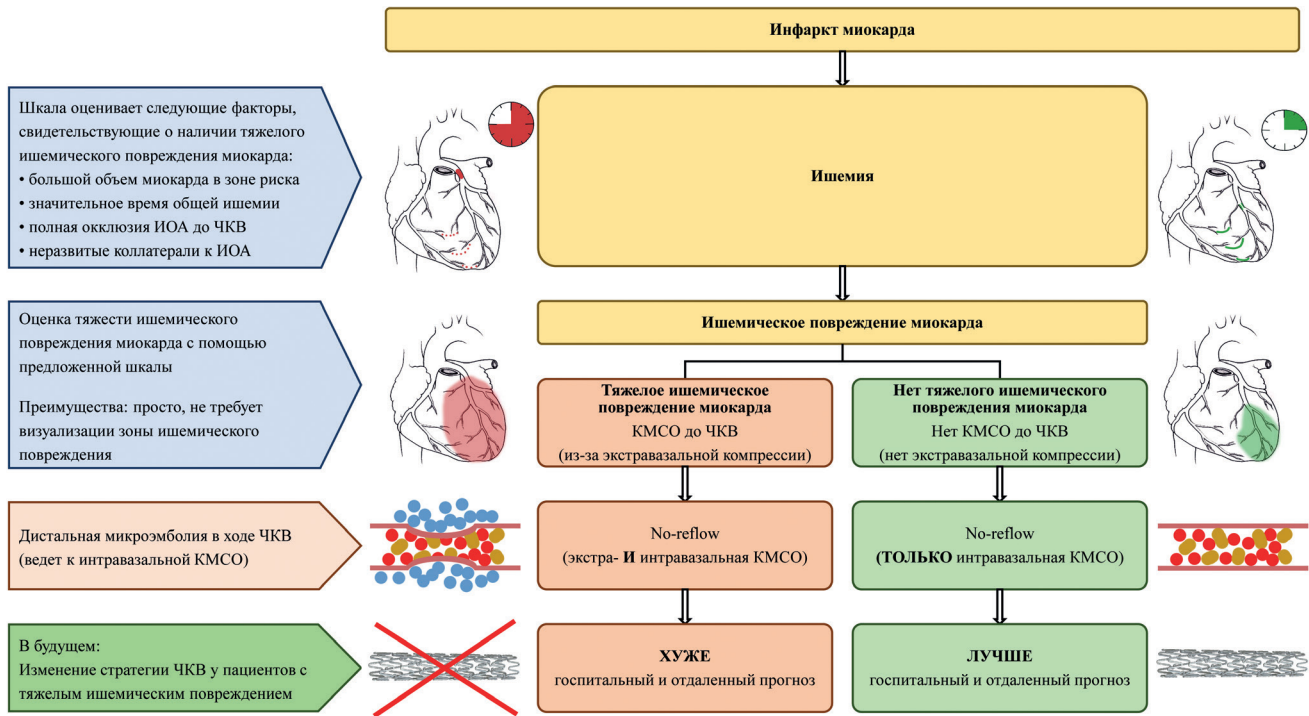
При этом известно, что на момент поступления в рентгенооперационную некоторые пациенты уже могут иметь обструкцию микрососудов вследствие их экстравазальной компрессии, обусловленной тяжелым ишемическим повреждением сердечной мышцы, которое приводит к разрушению кардиомиоцитов,

Key messages

- Patients with myocardial infarction may have severe ischemic myocardial injury at the time of admission for percutaneous coronary intervention.
- Accurate methods for myocardial ischemia imaging in vascular centers are rarely available.
- Ischemic injury is one of the no-reflow causes. Distal microembolism during surgery also leads to no-reflow.
- Patients with no-reflow of combined (ischemia and embolism) nature are presumably have an unfavorable prognosis, which may be an argument for refusing the intervention.
- We proposed a scale for assessing the severity of ischemic myocardial injury and studied the long-term prognosis in groups of patients with and without severe ischemia.

развитию интерстициального отека и формированию внутримиекардиальной гематомы [2]. Ряд авторов считает, что выполнение ЧКВ у подобных пациентов не только бессмысленно, но и опасно, т.к. в случае дополнительного развития микроэмболии объем поврежденного миокарда будет существенно больше, а прогноз соответственно хуже [3, 4]. Наиболее точно и объективно оценить объем необратимо поврежденного ишемией миокарда можно при использовании различных инструментальных методов с визуализацией и контрастированием, однако очевидно, что их использование в остром периоде ИМ существенно ограничено в силу клинических, логистических и финансовых причин [2-4].

Согласно текущим рекомендациям, основным клиническим параметром, отражающим тяжесть ишемического повреждения, следует считать время "боль-реперфузия", т.е. время, прошедшее от на-



Центральная иллюстрация.

Сокращения: ИОА — инфаркт-ответственная артерия, КМСО — коронарная микрососудистая обструкция, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

чала ангинозного статуса до восстановления про-света инфаркт-ответственной артерии (ИОА). По-граничным значением в последние годы остается 48 ч, после которых выполнять ЧКВ у стабильного пациента без ангинозных болей не рекомендовано [5]. При этом необходимо подчеркнуть, что время "боль-реперфузия", по всей видимости, не является единственным показателем, обуславливающим выра-женность ишемического повреждения.

В реальной клинической практике описаны при-меры, когда ЧКВ, выполненное в допустимые реко-мендациями сроки, приводило к ухудшению состо-яния больного в силу наличия у последнего других факторов тяжелой ишемии, что вместе с микроэм-болией в ходе ЧКВ становилось причиной выраженного no-reflow [6]. Известны и противоположные случаи, свидетельствующие о хороших результатах ЧКВ у па-циентов, поступивших за пределами рекомендован-ного временного порога реперфузии, но не имеющих других факторов тяжелой ишемии [7].

Кроме большого времени "боль-реперфузия" к важным показателям, связанным с тяжелым ише-мическим повреждением, следует отнести: наличие полной окклюзии ИОА [8], слабую выраженность коллатералей к ИОА [9], существенный объем мио-карда, кровоснабжаемого ИОА [10], отсутствие коро-нарного анамнеза [11] и высокие пиковые значения маркеров некроза миокарда [12].

Таким образом, разумно предположить, что упо-мянутые выше маркеры тяжелой ишемии обладают

различной клинической и соответственно прогности-ческой значимостью, а значит, должны учитываться в совокупности в рамках единой шкалы. В рамках настоящей статьи мы хотели бы изучить влияние тя-жести ишемии, оцененной с помощью эмпирически созданной шкалы, учитывающей указанные ранее факторы, на ближайший и отдаленный прогноз у па-циентов, развивших no-reflow в ходе выполнения экс-тренного ЧКВ.

Цель: создать шкалу оценки тяжести ишемиче-ского повреждения миокарда и изучить влияние со-путствующей ишемии на прогноз ИМ, осложненного развитием no-reflow в ходе ЧКВ.

Материал и методы

Дизайн исследования. Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование пациен-тов с ИМ, развивших no-reflow в ходе выполнения экстренного ЧКВ. В исследовании проанализиро-ван прогноз в двух когортах пациентов: имеющих и не имеющих оценочное тяжелое ишемическое по-вреждение миокарда до проведения ЧКВ и развития no-reflow. С целью выделения когорты пациентов, имеющих тяжелое ишемическое повреждение мио-карда на момент выполнения ЧКВ, использована оригинальная шкала. Предлагаемая шкала создана эмпирически и включает параметры, которые, по данным литературы и согласно нашим представле-ниям, характеризуют тяжесть ишемии наиболее пол-но. Каждому параметру назначен балл в зависимости

Таблица 1

Шкала оценки тяжести ишемического повреждения миокарда

Показатель	Балл
Значительный объем миокарда в зоне риска — инфаркт-ответственное поражение в стволе левой КА или проксимальном сегменте передней межжелудочковой артерии	2
Существенное общее время ишемии — >12 ч	1
Стойкая окклюзия ИОА до ЧКВ — кровоток 0-1 степени по TFG [14, 15]	1
Слабо выраженные коллатерали к ИОА — 0-1 степени по классификации Rentrop [15]	1

Сокращения: ИОА — инфаркт-ответственная артерия, КА — коронарная артерия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, TFG — TIMI flow grade, TIMI — Thrombolysis in myocardial infarction (исследовательская группа).

от его значимости. Когорта пациентов с оцененным тяжелым ишемическим повреждением выделена по итогу сложения баллов и превышению эмпирически выбранного порогового значения.

Участники исследования, анализируемые показатели и исходы. В исследование включили пациентов, последовательно поступивших с начала 2013г по конец 2020г. Критерии включения были: 1) поступление с диагнозом ИМ 1 типа; 2) выполнение экстренного ЧКВ; 3) развитие феномена no-reflow в ходе выполнения ЧКВ; 4) время от момента начала ангинозного статуса до выполнения ЧКВ (общее время ишемии) <48 ч.

Диагноз ИМ 1 типа ставился на основании универсального определения ИМ [13]. Выполнение ЧКВ подразумевало успешную имплантацию стента в ИОА с восстановлением проходимости ее эпикардиальной части [14]: остаточный стеноз <50%, исключены окклюдированная диссекция, перфорация, стойкий спазм или наличие крупного тромбоза в просвете артерии.

Феномен no-reflow диагностировали на основании наличия одного из критериев, отраженных в рекомендациях Европейского общества кардиологов [14]: кровоток после ЧКВ в ИОА <3 степени по TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction, исследовательская группа) flow grade (TFG) [14, 15]; перфузия миокарда после ЧКВ <2 степени по Myocardial blush grade (MBG) [14, 15] или резолуция сегмента ST на электрокардиограмме <70% в течение 60-90 мин после ЧКВ. В исследование не включались пациенты, имевшие исходное ограничение перфузии миокарда вследствие наличия кардиогенного шока, развившегося до проведения ЧКВ.

В ходе проведения исследования оценивались различные исходы. На этапе госпитализации отмечали: 1) развитие летального исхода в 1 сут. после госпитализации; 2) развитие летального исхода в течение госпитализации; 3) Q-образующий ИМ по результатам анализа электрокардиограмм в ходе госпитализации; 4) показатели эхокардиографии (ЭхоКГ) при выписке. С помощью ЭхоКГ оценивали фракцию выброса левого желудочка (ЛЖ) по Simpson [5], конечно-систолический объем и конечно-диастолические объ-

ем ЛЖ. В течение отдаленного периода наблюдения отслеживали летальные исходы.

С целью предотвращения искажения (смещения, "bias") результатов исследования контролировались различные потенциальные вмешивающиеся факторы (конфаундеры, confounder). Оценивали наиболее значимые демографические, анамнестические, клинические, ангиографические, лечебные и лабораторные показатели.

Под общим временем ишемии понимали время, прошедшее от начала ангинозного статуса до восстановления просвета ИОА в ходе ЧКВ. Для проведения тромболитической терапии использовались проурокиназа рекомбинантная (89% случаев), а также стафилокиназа рекомбинантная (8%) и альтеплаза (3%).

При проведении селективной коронароангиографии, среди прочих параметров, отмечали наличие выраженного тромбоза ИОА — 4 или 5 баллов по TIMI thrombus grade (TTG) [14, 15] и слабо развитые коллатерали к ИОА — 0 и 1 степень по классификации Rentrop [15]. Для идентификации эктазии использовали определение Swaye PS, et al., согласно которому эктазией считали любое расширение коронарной артерии (КА), превышающее диаметр прилежащего неизмененного сегмента КА в $\geq 1,5$ раза [16]. Для количественной оценки состояния КА использовали шкалу SYNTAX Score (SS) [5].

В ходе ЧКВ использовали два вида блокаторов P_2Y_{12} рецепторов тромбоцитов. Под условно "слабым" понимали клопидогрел, под "сильным" — тикагрелор. Из $Pb/IIIa$ блокаторов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов применялся препарат эптифибатид. Техника интракоронарного введения в случае изосорбида динитрата подразумевала медленное введение 100 мкг препарата селективно через направляющий катетер. В случае верапамила гидрохлорида медленное введение 200 мкг препарата суперселективно (в дистальный сегмент ИОА) через микрокатетер, баллонный или аспирационный катетеры. Для контрастирования использовался неионный низкоосмолярный йодсодержащий рентгеноконтрастный препарат "Йогексол-350" с содержанием йода 350 мг/мл. Отдельно оценивали отношение объема (мл) использованного контрастного вещества к измеренной при поступлении скорости

Таблица 2

Характеристика общей выборки и сравнение исследуемых групп по потенциальным конфаундерам

Показатель	До сопоставления			После сопоставления			Абсолютная SMD	p-value (для групп)	Группа 1			Группа 2			p-value (для групп)	Абсолютная SMD
	Общая выборка (n=219)	Группа 1 Нет оцененного тяжелого ишемического повреждения миокарда (n=175)	Группа 2 Есть оцененное тяжелое ишемическое повреждение миокарда (n=44)	Общая выборка (n=105)	Группа 1 Нет оцененного тяжелого ишемического повреждения миокарда (n=75)	Группа 2 Есть оцененное тяжелое ишемическое повреждение миокарда (n=30)										
Возраст, лет	65 [57; 72]	65 [57; 72]	64 [58; 72]	65 [58; 72]	65 [57; 72]	63 [58; 67]	0,011	0,86							0,67	0,025
Пол							0,126	0,44							0,65	0,076
Женщин	69 (32)	53 (30)	16 (36)	35 (33)	24 (32)	11 (37)										
Мужчин	150 (68)	122 (70)	28 (64)	70 (67)	51 (68)	19 (63)										
Артериальная гипертензия	170 (78)	134 (77)	36 (82)	80 (76)	57 (76)	23 (77)	0,136	0,46							0,94	0,043
Сахарный диабет	60 (27)	45 (26)	15 (34)	29 (28)	21 (28)	8 (27)	0,177	0,27							0,89	0,056
Ишемическая болезнь сердца в анамнезе	67 (31)	55 (31)	12 (27)	27 (26)	19 (25)	8 (27)	0,093	0,59							0,89	0,112
ИМ в анамнезе	40 (18)	36 (21)	4 (9)	15 (14)	11 (15)	4 (13)	0,399	0,078							>0,99	0,052
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	21 (9,6)	17 (9,7)	4 (9)	10 (9,5)	7 (9,3)	3 (10)	0,022	>0,99							>0,99	0,006
Фибрилляция или трепетание предсердий	31 (14)	28 (16)	3 (6,8)	13 (12)	10 (13)	3 (10)	0,364	0,12							0,75	0,033
Хроническая обструктивная болезнь легких	25 (11)	21 (12)	4 (9,1)	8 (7,6)	5 (6,7)	3 (10)	0,101	0,59							0,69	0,070
ИМnST	197 (90)	153 (87)	44 (100)	105 (100)	75 (100)	30 (100)	0,424	0,009							—	0,000
Острая сердечная недостаточность 3 класса	7 (3,2)	2 (1,1)	5 (11)	3 (2,9)	2 (2,7)	1 (3,3)	0,322	0,004							>0,99	0,026
Острая сердечная недостаточность 4 класса	26 (12)	19 (11)	7 (16)	12 (11)	8 (11)	4 (13)	0,138	0,35							0,74	0,009
Системная тромболитическая терапия	74 (34)	55 (31)	19 (43)	39 (37)	26 (35)	13 (43)	0,237	0,14							0,41	0,125
Гемоглобин, г/л	143 [135; 155]	143 [135; 156]	143 [137; 153]	142 [135; 152]	142 [135; 153]	143 [136; 150]	0,023	0,92							0,95	0,037
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	73 [55; 85]	73 [55; 85]	72 [56; 79]	73 [54; 84]	73 [54; 84]	72 [58; 80]	0,036	0,68							0,84	0,047
Глюкоза, ммоль/л	8,7 [7,1; 11,0]	8,6 [7,0; 10,5]	9,1 [7,5; 12,9]	8,7 [7,2; 10,9]	8,8 [7,3; 10,4]	8,2 [7,2; 11,6]	0,118	0,16							0,81	0,037
Нейтрофилы, 10 ⁹ ед./л	5,10 [4,15; 6,30]	5,10 [4,10; 6,30]	4,90 [4,30; 6,73]	5,00 [4,00; 6,10]	5,10 [4,00; 6,20]	4,75 [4,30; 5,83]	0,129	0,85							0,76	0,011
Сердечный тропонин I, нг/мл	0,6 [0,1; 5,0]	0,6 [0,1; 6,0]	0,6 [0,1; 4,3]	0,6 [0,1; 3,9]	0,6 [0,1; 4,1]	0,5 [0,1; 3,1]	0,202	0,54							0,70	0,089
SYNTAX Score, баллы	16 [10; 22]	14 [9; 21]	22 [20; 26]	20 [14; 25]	18 [13; 26]	21 [16; 22]	0,950	<0,001							0,44	0,092
Протяженность поражения в ИОА, мм	30 [26; 51]	30 [26; 51]	33 [28; 48]	36 [28; 52]	40 [28; 52]	36 [28; 53]	0,033	0,65							0,96	0,023
Эктазии ИОА	9 (4,1)	7 (4,0)	2 (4,5)	5 (4,8)	4 (5,3)	1 (3,3)	0,026	>0,99							>0,99	0,064
TTG в ИОА 4–5 степени	163 (74)	127 (73)	36 (82)	90 (86)	65 (87)	25 (83)	0,240	0,21							0,76	0,004
Предилатация ИОА	179 (82)	140 (80)	39 (89)	90 (86)	64 (85)	26 (87)	0,272	0,19							>0,99	0,068
Постдилатации ИОА "баллоном высокого давления"	34 (16)	28 (16)	6 (14)	17 (16)	12 (16)	5 (17)	0,069	0,70							>0,99	0,015
Мануальная вакуумная тромбаспирация	50 (23)	37 (21)	13 (30)	26 (25)	17 (23)	9 (30)	0,184	0,24							0,43	0,048
Внутриартериальная баллонная контрпульсация	16 (7,3)	11 (6,3)	5 (11)	9 (8,6)	6 (8,0)	3 (10)	0,160	0,33							0,71	0,005
Интракоронарное введение изособита динитрата	91 (42)	68 (39)	23 (52)	52 (50)	37 (49)	15 (50)	0,269	0,11							0,95	0,050
Интракоронарное введение верапамила гидрохлорида	46 (21)	38 (22)	8 (18)	22 (21)	16 (21)	6 (20)	0,092	0,61							0,88	0,086
IIb/IIIa блокатор гликопротеиновых рецепторов	7 (3,2)	6 (3,4)	1 (2,3)	2 (1,9)	2 (2,7)	0 (0)	0,078	>0,99							>0,99	0,090
тромбоцитов																

Таблица 2. Продолжение

Показатель	До сопоставления			После сопоставления			Абсолют- ная SMD	p-value (для групп)	Абсолют- ная SMD	
	Общая выборка (n=219)	Группа 1 Нет оцененного тяжелого ишемического повреждения миокарда (n=175)	Группа 2 Есть оцененное тяжелое ишемическое повреждение миокарда (n=44)	Общая выборка (n=105)	Группа 1 Нет оцененного тяжелого ишемического повреждения миокарда (n=75)	Группа 2 Есть оцененное тяжелое ишемическое повреждение миокарда (n=30)				
"Сильный" блокатор P2Y ₁₂ рецепторов тромбоцитов	42 (19)	35 (20)	7 (16)	0,54	0,112	23 (22)	16 (21)	7 (23)	0,82	0,150
Использование стента с антипролиферативным покрытием	47 (21)	33 (19)	14 (32)	0,061	0,278	29 (28)	19 (25)	10 (33)	0,41	0,007
Имплантация стента с давлением, превышающим RBP	46 (21)	36 (21)	10 (23)	0,75	0,051	22 (21)	15 (20)	7 (23)	0,70	0,040
Имплантация ≥3 стентов	33 (15)	28 (16)	5 (11)	0,44	0,146	13 (12)	9 (12)	4 (13)	>0,99	0,005
Проведение ЧКВ более, чем на одной КА	10 (4,6)	8 (4,6)	2 (4,5)	>0,99	0,001	5 (4,8)	3 (4,0)	2 (6,7)	0,62	0,080
Отношение объема Контрастного вещества к СКФ	73 (33)	52 (30)	21 (48)	0,023	0,361	38 (36)	27 (36)	11 (37)	0,95	0,080

Примечание: данные представлены в виде абсолютных значений и процентных долей — n (%) или медианы и интерквартильного интервала — Me [Q1; Q3].

Сокращения: ИОА — инфаркт-ответственная артерия, ИМ — инфаркт миокарда, IMnST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, КА — коронарная артерия, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, RBP — rated burst pressure, расчетное давление разрыва, SMD — standardized mean difference, TIMI — thrombolysis in myocardial infarction (исследовательская группа), TTG — TIMI thrombus grade.

клубочковой фильтрации (СКФ) по СКД-EPI (мл/мин/1,73 м²) >3,0 [17]. Среди стентов с антипролиферативным покрытием использовались системы с зотаралимусом и эверолимусом в составе. Расчетное давление разрыва (rated burst pressure, RBP) для использованных типов стентов было равным 16 атм.

Среди лабораторных показателей анализировали тесты, доступные на момент поступления в катетеризационную лабораторию.

Также отмечали формирование острой сердечной недостаточности III (отек легких) или IV (кардиогенный шок) класса по Killip [5] в ходе проведения ЧКВ или послеоперационном периоде.

Указанные выше данные были взяты из различных источников. Ангиографические показатели и аспекты проведенного ЧКВ были получены путем анализа ангиографических снимков и операционных заключений. Демографические, анамнестические, клинические и лабораторные параметры были извлечены из единой внутрибольничной базы данных пациентов с острым коронарным синдромом и верифицированы с помощью историй болезни. Отдаленные исходы были отслежены посредством телефонных контактов.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Описание использованной шкалы. Для оценки тяжести ишемического повреждения миокарда использовалась оригинальная шкала. Предлагаемая шкала была создана эмпирически и включала параметры, которые по данным литературы являлись предикторами и маркерами тяжелого ишемического повреждения [5, 8-10]. Каждому параметру был назначен балл в зависимости от его значимости. Пациента относили к когорте оцененного тяжелого ишемического повреждения при сумме баллов ≥4. Данное значение также было выбрано эмпирически. Несмотря на литературные данные, ряд показателей не был включен в модель (подробная информация приведена в разделе Обсуждение). Отобранные параметры и присвоенные им баллы представлены в таблице 1.

Статистический анализ. Объем выборки определило количество пациентов, соответствовавших критериям включения/исключения, за указанный период набора испытуемых в исследование. При этом оценка мощности по Kelsey показала, что при мощности равной 80%, уровне ошибки первого рода 0,05, соотношении групп "без тяжелого ишемического поражения" и "с тяжелым ишемическим поражением" 4 к 1, ожидаемой частоте отдаленных летальных исходов в группе без тяжелой ишемии 25% [1-4], объем выборки в исследовании достаточен для детекции отношения шансов смерти между группами >3, а отношения рисков >2.

Таблица 3
Исходы и оценка "эффекта воздействия" оцененного тяжелого ишемического повреждения миокарда на развитие смерти

Показатель	До сопоставления			После сопоставления			r-value (для групп)	Группа 1 Нет оцененного тяжелого ишемического повреждения миокарда (n=175)	Группа 2 Есть оцененное тяжелое ишемическое повреждение миокарда (n=44)	Общая выборка (n=105)	Группа 1 Нет оцененного тяжелого ишемического повреждения миокарда (n=75)	Группа 2 Есть оцененное тяжелое ишемическое повреждение миокарда (n=30)	r-value (для групп)
	Общая выборка (n=219)	Группа 1	Группа 2										
TFG после ЧКВ 2-3 степени	169 (77)	143 (82)	26 (59)	0,001	80 (76)	61 (81)	19 (63)	0,050					
MBG после ЧКВ 2-3 степени	128 (58)	108 (62)	20 (45)	0,050	57 (54)	42 (56)	15 (50)	0,58					
Резолюция сегмента ST после ЧКВ по данным ЭКГ	122 (56)	105 (60)	17 (39)	0,011	61 (58)	46 (61)	15 (50)	0,29					
Q-образующий ИМ	204 (93)	161 (92)	43 (98)	0,31	105 (100)	75 (100)	30 (100)	—					
Фракция выброса ЛЖ, %	46 [41; 49]	47 [41; 50]	41 [38; 43]	<0,001	46 [41; 48]	47 [42; 50]	41 [39; 45]	<0,001					
Конечно-систолический объем ЛЖ, мл	59 [46; 79]	56 [42; 76]	71 [54; 92]	<0,001	61 [43; 83]	54 [40; 76]	71 [56; 89]	0,008					
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	108 [88; 145]	105 [88; 143]	116 [95; 158]	0,12	105 [88; 145]	103 [81; 135]	116 [98; 155]	0,12					
Смерть в 1-й день	19 (8,7)	11 (6,3)	8 (18,2)	0,03	9 (8,6)	5 (6,7)	4 (13,3)	0,27					
Смерть на госпитальном этапе	31 (14,2)	17 (9,7)	14 (31,8)	<0,001	15 (14,3)	6 (8,0)	9 (30,0)	0,010					
Оценка "эффекта воздействия" оцененного тяжелого ишемического повреждения миокарда на развитие смерти на госпитальном этапе													
Полностью скорректированная логистическая регрессия													
Логистическая регрессия с двойной надежной корректировкой													
Условная логистическая регрессия													
Логистическая регрессия смешанных эффектов													
Оценка "эффекта воздействия" оцененного тяжелого ишемического повреждения миокарда на развитие смерти в отделенном периоде наблюдения													
Модель пропорциональных рисков Кокса													
Модель пропорциональных рисков Кокса после IPW													

Примечание: данные представлены в виде абсолютных значений и процентных долей — n (%), медианы и интерквартильного интервала — Me [Q1; Q3], отношения шансов и 95% доверительного интервала или отношения рисков и 95% доверительного интервала.

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиограмма, IPW — inverse probability weighting, обратное вероятностное взвешивание, MBG — myocardial blush grade, TFG — TIMI flow grade, TIMI — thrombolysis in myocardial infarction (исследовательская группа).

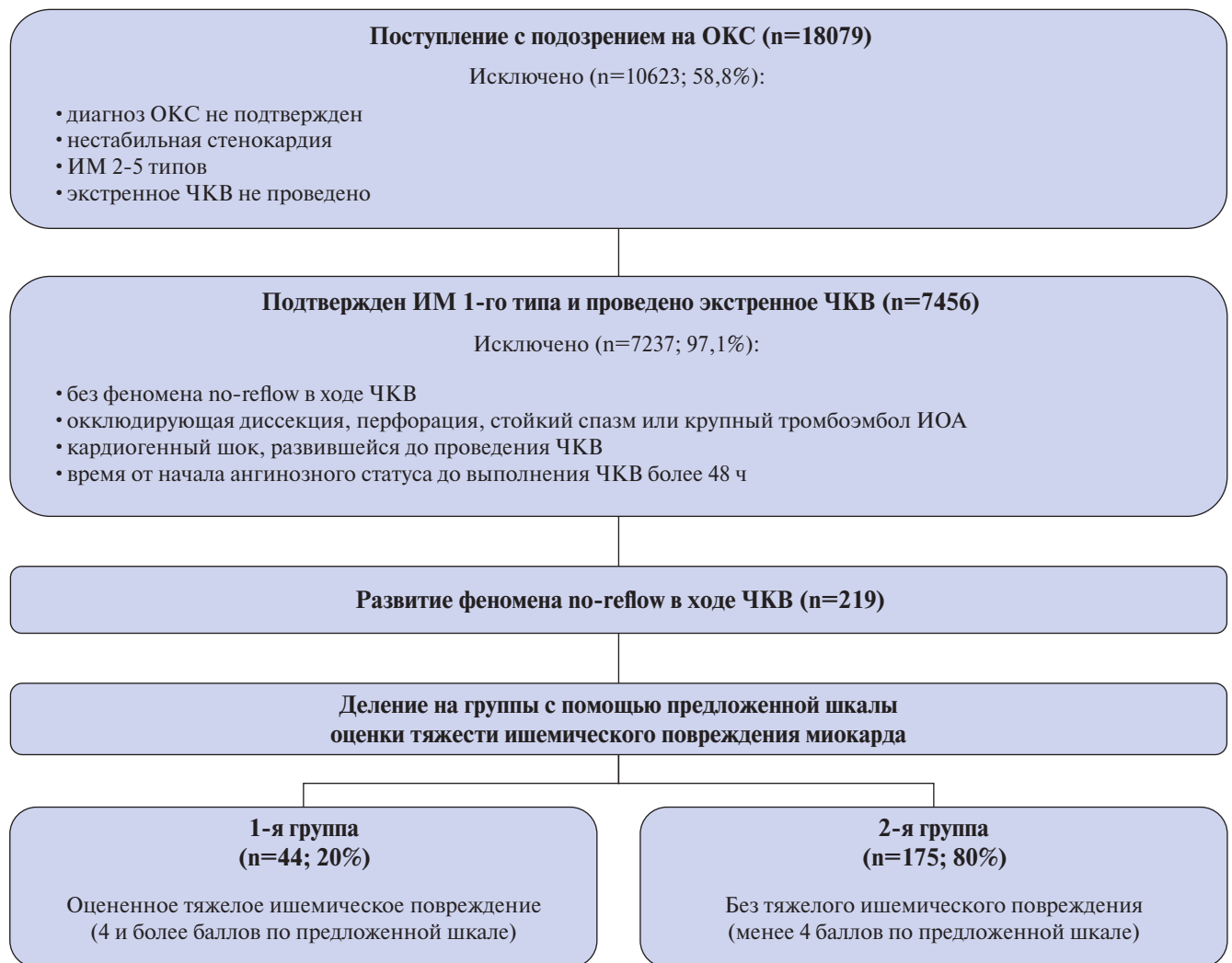


Рис. 1. Блок-схема включения пациентов в исследование.

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ИОА — инфаркт-ответственная артерия, ОКС — острый коронарный синдром, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

В данных присутствовали пропуски значений, тип пропуска данных — "случайные пропуски" (missing at random, MAR). Для обработки пропусков использовался многомерный способ заполнения пропущенных данных с помощью цепных уравнений (multivariate imputation via chained equations, MICE) с использованием деревьев классификации и регрессии (classification and regression trees) [18].

При статистическом анализе для определения характера распределения использован критерий Лиллиефорса. Учитывая характер распределения, для оценки статистической значимости различий количественных данных использовался критерий Манна-Уитни. Для оценки статистической значимости различий качественных данных использовался критерий хи-квадрат, критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса и точный критерий Фишера (в зависимости от ожидаемой частоты событий). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Количественные данные представлены в виде медиан и интерквар-

тильных интервалов (Me [Q1; Q3]). Качественные данные представлены в виде абсолютных значений и процентных долей (n (%)).

Для коррекции искажения (смещения) результатов вследствие влияния вмешивающихся факторов (конфаундеров) был рассчитан "индекс соответствия" (propensity score), на основе которого было проведено сопоставление групп сравнения (propensity score matching) с помощью метода "ближайшего соседа", без замещения, параметром caliper равным 2,0 и целевым соотношением групп 3 к 1 [19]. Критерием успешного сопоставления была абсолютная стандартизованная разность средних (standardized mean difference, SMD) для параметров, на основе которых сопоставление было проведено, 0,2 и менее.

Для подтверждения "надежности" полученных результатов был проведен дополнительный анализ чувствительности с помощью метода обратного вероятностного взвешивания (inverse probability weighting, IPW) с расчетом стабилизированных взвешенных значений

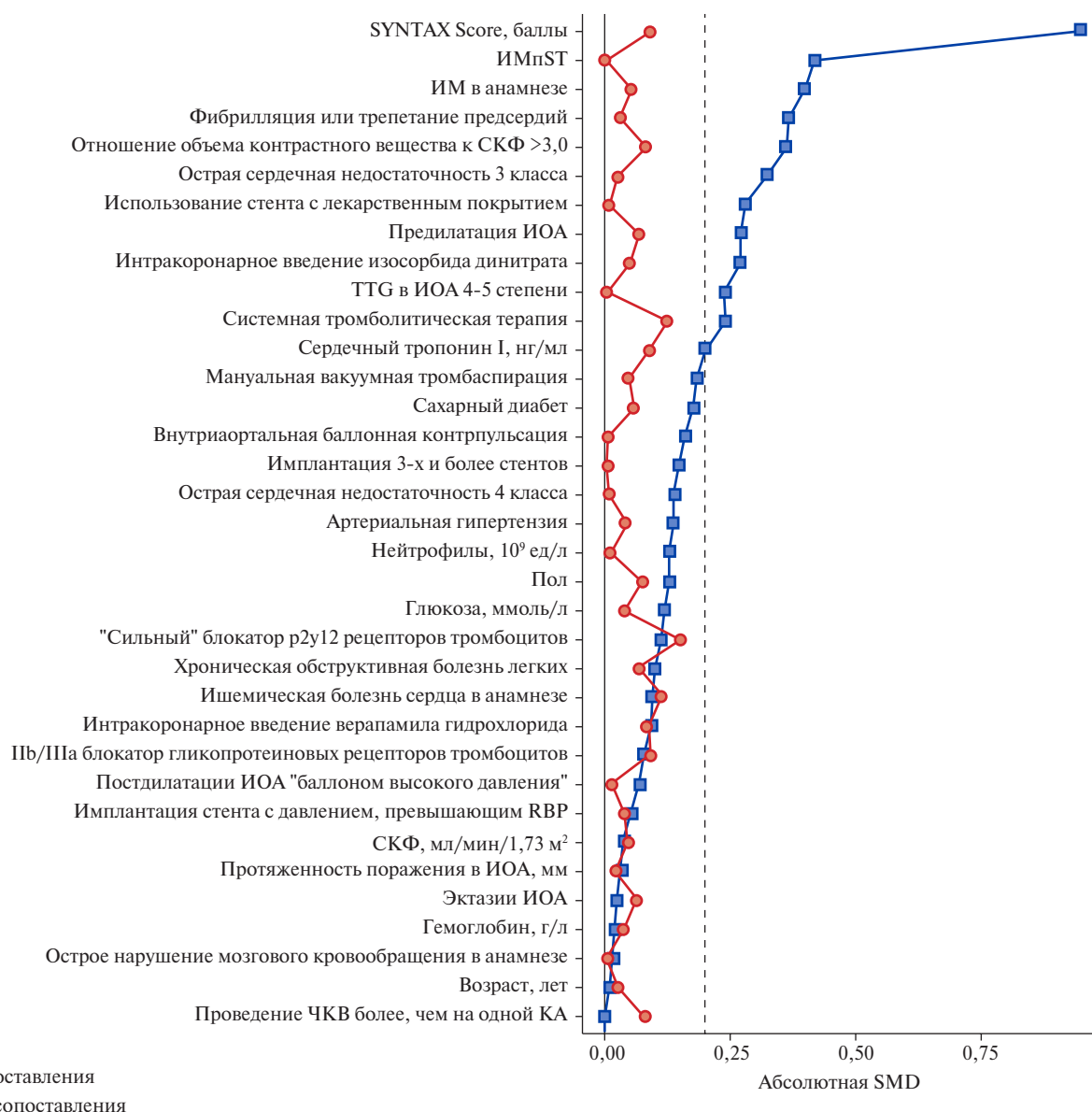


Рис. 2. Значения абсолютной SMD для потенциальных конфаундеров до и после сопоставления.

Примечание: с целью коррекции искажения результатов вследствие воздействия конфаундеров для каждого параметра был рассчитан propensity score, с помощью которого было произведено сопоставление групп. Критерием успешного сопоставления была абсолютная SMD для сопоставляемых параметров — 0,2 и менее. После сопоставления все потенциальные конфаундеры оказались сбалансированы.

Сокращения: ИОА — инфаркт-ответственная артерия, ИМ — инфаркт миокарда, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, КА — коронарная артерия, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, RBP — rated burst pressure, расчетное давление разрыва, SMD — standardized mean difference, стандартизованная разность средних, TIMI — thrombolysis in myocardial infarction (исследовательская группа), TTG — TIMI thrombus grade.

[20]. Для измерения "эффекта воздействия" (treatment effect) изучаемого фактора на прогноз и расчета отношения шансов развития неблагоприятного исхода с робастными (надежными) доверительными интервалами использовали полностью скорректированную логистическую регрессию (fully adjustment logistic regression), условную логистическую регрессию (conditional logistic regression), логистическую регрессию с двойной надежной корректировкой (doubly robust adjustment logistic regression) и логистическую регрессию смешанных эффектов (mixed effect logistic regression) [21].

При анализе смертельных исходов в отдаленном периоде наблюдения использовали модель пропорциональных рисков Кокса. Для проверки условий применения модели анализировали остатки Шёнфельда.

С целью анализа выживаемости во времени строились кривые Каплана-Мейера, для сравнения которых применялся лог-ранговый критерий.

Статистическая обработка проводилась в среде программирования Rstudio (Posit Software, США, версия 2023.06.1+524). Использовались библиотеки: dlookr, dplyr, finalfit, flextable, ggplot2, ggpubr, ggstatsplot,

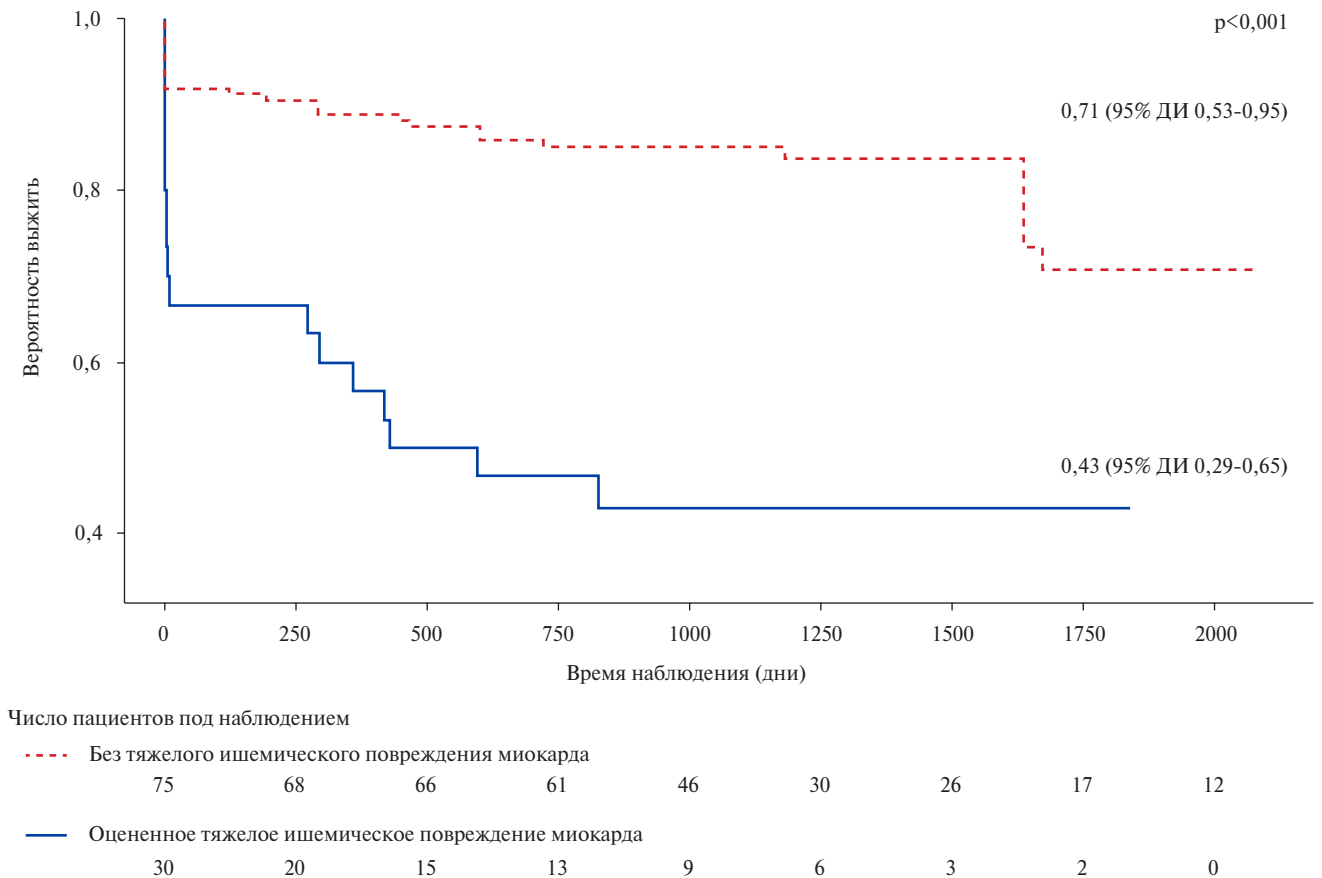


Рис. 3. Сравнение кривых выживаемости в сопоставленных группах.

Примечание: кривые функций выживаемости для сопоставленных групп пациентов с и без оцененного тяжелого ишемического повреждения миокарда. Сравнение кривых демонстрирует, что пациенты с тяжелой ишемией имеют статистически значимо меньшую вероятность выжить по сравнению с пациентами без тяжелого ишемического повреждения. Сравнение проведено с помощью лог-рангового критерия.

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

ggstatsplot, gtsummary, lme4, lmerTest, logistf, MatchIt, mice, naniar, reporter, sandwich, sjPlot, stringr, survival, survminer, tibble.

Результаты

Согласно критериям включения/невключения, из 18079 пациентов, поступивших с острым коронарным синдромом, отобрали 7456 (41,2%) больных с ИМ 1 типа и экстренным ЧКВ. Из них выделили 219 (2,9%) пациентов, развивших феномен no-reflow в ходе выполнения экстренного ЧКВ. Медиана возраста испытуемых составила 65,0 [56,7; 72,0] лет, 150 (68%) мужчин/69 (32%) женщин.

В группе из 219 отобранных для исследования пациентов пропущенные данные были отмечены в следующих показателях: нейтрофилы (пропущено 23,7% значений), конечно-систолический объем ЛЖ (23,7%), конечно-диастолический объем ЛЖ (23,3%), сердечный тропонин I (19,6%), фракция выброса (16,4%), резолюция сегмента ST (11,4%), MBG (10,5%), гемоглобин (9,6%), глюкоза (8,7%), СКФ (6,0%), отношение объема контрастного веще-

ства к СКФ >3,0 (6,0%), протяженность поражения (0,9%). Пропуски были импутированы.

Согласно представленной ранее классификации и критериям включения/исключения было выделено две группы сравнения. В 1 группу вошли 44 пациента (20%), имевших оцененное тяжелое ишемическое повреждение миокарда к моменту проведения ЧКВ, 2 группу составили 175 (80%) пациентов без тяжелого ишемического повреждения. Блок-схема включения и деления на группы представлена на рисунке 1.

Характеристика общей выборки и сравнение исследуемых групп по потенциальным конфаундерам представлено в таблице 2. До сопоставления группы различались по доле пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST и отношением объема контрастного вещества к СКФ >3,0, частоте развития острой сердечной недостаточности III класса и величине SS ($p < 0,05$). После сопоставления групп по потенциальным конфаундерам было отобрано 105 больных: 30 (29%) пациентов, имевших оцененное тяжелое ишемическое повреждение миокарда к моменту проведения ЧКВ, и 75 (71%) пациентов без исходного ишемического

повреждения. Сопоставленные группы не имели статистически значимых различий по анализируемым показателям (табл. 2). Абсолютные значения SMD для потенциальных конфаундеров до и после сопоставления представлены на рисунке 2.

Медиана наблюдения составила 979 [743; 1318] дней с момента проведения ЧКВ.

На этапе госпитализации смерть наступила в 31 случае (14,2% из 219 включенных в исследование). Причины смерти на госпитальном этапе были следующие: кардиогенный шок у 21 больного (68% от 31 умершего), механические осложнения ИМ у 6 (19%), острая левожелудочковая недостаточность у 2 (7%), фибрилляция желудочков у 1 (3%), тромбоэмболические осложнения у 1 (3%).

После выписки и до окончания периода наблюдения зарегистрировано еще 36 случаев смерти (16,4% из 219 включенных в исследование). У 16 из них (44% от 36 умерших на данном этапе) причиной смерти стала декомпенсация хронической сердечной недостаточности, у 5 (14%) — повторный ИМ, у 3 (8%) — ургентная аритмия, у 3 (8%) — ишемический инсульт, у 2 (6%) — новая коронавирусная инфекция, у 2 (6%) — желудочно-кишечное кровотечение, у 1 (3%) — тромбоэмболические осложнения, у 4 (11%) причина смерти неизвестна.

Всего в течение периода наблюдения скончались 67 (30,6%) пациентов.

Характеристика общей выборки и сравнение исследуемых групп по анализируемым исходам до и после сопоставления, а также оценка "эффекта воздействия" оцененного тяжелого ишемического повреждения миокарда на развитие смерти представлены в таблице 3. По результатам сопоставления групп выявлено, что пациенты с оцененным тяжелым ишемическим повреждением миокарда имеют худшие показатели функции ЛЖ по данным ЭхоКГ на момент выписки из стационара, а также более высокую частоту смерти в раннем и отдаленном периодах наблюдения. Анализ "эффекта воздействия" показал, что в зависимости от метода расчета отношение шансов смерти на госпитальном этапе наблюдения находится в диапазоне от 3,55 до 4,93, в отдаленном периоде наблюдения от 2,94 до 8,71 (табл. 3).

Сравнение кривых выживаемости в сопоставленных группах также показало, что пациенты с оцененным тяжелым ишемическим повреждением миокарда имеют существенно меньшую вероятность выжить (0,43) по сравнению с пациентами без тяжелой ишемии (0,71), $p < 0,001$ (рис. 3).

Обсуждение

Обсуждение ключевых результатов

В ходе проведенного исследования оценено влияние тяжести ишемического повреждения сердечной мышцы на прогноз у пациентов с ИМ, осложнен-

ном развитием феномена no-reflow в ходе выполнения ЧКВ. Для отбора пациентов, имеющих тяжелое ишемическое повреждение миокарда, использовалась оригинальная шкала, предложенная авторами на основании анализа литературы. Установлено, что пациенты с оцененным тяжелым ишемическим повреждением миокарда имеют худшие показатели систолической функции ЛЖ по данным ЭхоКГ на момент первичной госпитализации и имеют больший риск смерти как на госпитальном этапе, так и в отдаленном периоде наблюдения.

Интерпретация результатов

К развитию no-reflow при выполнении ЧКВ у пациентов с ИМ могут приводить несколько патогенетических механизмов. Известно, что во многих случаях развитие no-reflow при ИМ связано с микроэмболией элементами тромба или атеросклеротической бляшки вследствие агрессивного воздействия на поражение ИОА в ходе ЧКВ [2, 15, 22]. Течение определенных заболеваний (например, сахарного диабета и артериальной гипертензии) ассоциировано с наличием персистирующей эндотелиальной дисфункции, что повышает риск развития no-reflow и усугубляет его течение [2, 15, 22]. Некоторые же пациенты, по данным литературы, могут иметь выраженную коронарную микрососудистую обструкцию по причине развития тяжелого ишемического повреждения миокарда еще до момента выполнения ЧКВ. У подобных больных обструкция микрососудистого русла будет происходить преимущественно экстравазально, вследствие разрушения кардиомиоцитов, нарастания интерстициального отека и прогрессирования миокардиальной гематомы [2, 15, 22]. При этом важно отметить, что у одного пациента указанные механизмы могут сочетаться и иметь различную выраженность [15, 22, 23].

Согласно текущим клиническим рекомендациям, выполнение ЧКВ при ИМ в большинстве случаев обоснованно в пределах 48-ч реперфузионного окна [5]. Однако описаны случаи, когда ЧКВ, выполненное в допустимые рекомендациями сроки, существенно ухудшало течение и прогноз ИМ из-за развития выраженного no-reflow вследствие сочетания периоперационной дистальной микроэмболии с исходным тяжелым ишемическим повреждением миокарда [6]. При этом четких и комплексных критериев выявления пациентов с тяжелой ишемией ранее сформировано не было.

В настоящей работе мы попытались формализовать и структурировать процесс выделения пациентов с тяжелым ишемическим повреждением. Нами была использована оригинальная эмпирическая шкала оценки тяжести ишемического повреждения миокарда, в рамках которой были объединены несколько наиболее важных, на наш взгляд, маркеров ишемии. Согласно анализу данных литературы "зна-

чительный объем миокарда в зоне ИОА" был выбран как показатель, имеющий наибольший прогностический вес [10, 24]. Также, в силу литературных данных, высокой клинической значимости и хорошей воспроизводимости нами были отобраны: "большое время боль-реперфузия" [5], наличие стойкой окклюзии ИОА к моменту ЧКВ [11] и слабо выраженные коллатерали к ИОА [9].

Среди других известных показателей, ассоциированных с тяжелым ишемическим повреждением, нами не учитывались уровень маркеров некроза миокарда (например, наиболее распространенных сердечных тропонинов I и T) и факт отсутствия ишемической болезни сердца в анамнезе. Маркеры некроза миокарда не анализировались в силу характерного для них феномена "вымывания" (wash-out phenomenon), когда их уровень сохраняется относительно низким у пациентов с тяжелой ишемией, но полной окклюзией ИОА и возрастает до "истинных" значений уже только после восстановления просвета ИОА в ходе ЧКВ [12, 25]. Коронарный анамнез не был включен в модель из-за низкой специфичности и прогностической значимости [11].

Роль указанных выше показателей как маркеров тяжести ишемии и их влияние на прогноз по отдельности известны [5, 9-11, 15, 22]. Нами же предпринята попытка объединить наиболее значимые параметры в рамках одной шкалы, отсепарировать группу пациентов, имеющих наиболее тяжелое ишемическое повреждение и проанализировать ее. Согласно полученным результатам данный подход следует считать успешным. В ходе исследования показано, что пациенты, развившие no-reflow на фоне исходно тяжелого ишемического поражения, имеют значительно худший прогноз, по сравнению с больными, у которых тяжелая ишемия не была компонентом патогенеза no-reflow (табл. 2, рис. 3).

Дизайн проведенного исследования не подразумевал анализа оперативной стратегии у пациентов с выраженным ишемическим повреждением сердечной мышцы, хотя вопрос выбора тактики реперфузии закономерно следует из результатов проведенной работы и является очень важным. В связи с этим нам представляется разумным обозначить необходимость проведения проспективного клинического исследования, направленного на изучение оптимальной стратегии ЧКВ и медикаментозной поддержки у пациентов, имеющих оценочное тяжелое ишемическое повреждение миокарда к моменту поступления в операционную (отказ от проведения ЧКВ, использование методов механической поддержки кровообращения и превентивное назначение Пб/Ша блокаторов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов).

Обобщаемость (внешняя валидность)

С одной стороны, отобранная для исследования выборка пациентов представляется достаточно ре-

презентативной больным с no-reflow и ИМ из реальной клинической практики. Данное утверждение подтверждается следующими фактами: 1) набор пациентов производился в крупном лечебном учреждении с большим стажем работы и значительным количеством пролеченных больных; 2) медикаментозная терапия и стратегия ЧКВ у включенных в исследование пациентов во многом соответствовали стандартам лечения и клиническим рекомендациям, актуальным на момент поступления больного; 3) значения основных характеристик включенных в исследование пациентов (табл. 2) соответствовали таковым в реальной клинической практике по данным литературы [1, 2, 23]. С другой стороны, обозначенные ниже ограничения исследования в определенной степени лимитируют возможность экстраполяции результатов работы.

Ограничения исследования. Проведенное исследование имеет ряд ограничений. Согласно критериям, было включено 219 пациентов, что составило всего 2,9% от всех потенциально доступных пациентов с ИМ и ЧКВ. Малую долю пациентов с no-reflow можно объяснить ретроспективным характером исследования. Отбор пациентов производился с помощью базы данных с последующей верификацией по ангиографии. В реальной клинической практике существует некоторая гиподиагностика no-reflow, когда врачи отмечают развитие данного осложнения преимущественно у пациентов с TFG 0-1 степени, игнорируя TFG 2 степени и другие критерии no-reflow (MBG и резолюция сегмента ST) [1, 2, 22]. По всей видимости, данный факт стал причиной отбора в исследование пациентов с более выраженным и стойким no-reflow.

Малая доля пациентов с имплантацией стента с антипролиферативным покрытием (21%), использованием "сильных" блокаторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (19%), а также применением Пб/Ша блокаторов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов (3%), объясняется тем, что в исследование были включены пациенты, начиная с 2013г. Очевидно, что в течение последних 10 лет клиническая практика и спектр доступных препаратов и инструментов существенно изменились. Для контроля конфаундеров и коррекции подобного несоответствия актуальным стандартам, было применено сопоставление групп сравнения по основным показателям.

В анализируемых данных присутствовало некоторое количество пропущенных значений среди лабораторных показателей, результатов ЭхоКГ, шкалы MBG и оценки резолюции сегмента ST. Однако отметим, что доля пропущенных значений была невелика, что позволило корректно обработать пропуски с помощью современного метода импутации данных. Также стоит подчеркнуть, что у всех пациентов, имеющих пропуски в MBG и оценке резолюции сегмента

ST, значение TFG было 2 степени и меньше. То есть подобные пациенты были включены в исследование корректно и согласно критериям включения.

Предлагаемая шкала нуждается в дальнейшей валидации. Для подтверждения роли шкалы как предиктора смерти необходима внешняя валидация на независимой выборке (предпочтительно многоцентровой). Для подтверждения ассоциации между шкалой и тяжестью ишемического повреждения необходима перекрестная валидация с точными методами диагностики, непосредственно визуализирующими ишемию миокарда.

Заключение

Предложена оригинальная шкала оценки тяжести ишемического повреждения сердечной мышцы при

ИМ, осложненном развитием феномена no-reflow в ходе выполнения ЧКВ. Шкала объединяет наиболее значимые показатели, связанные с ишемией миокарда. Установлено, что наличие сопутствующего тяжелого ишемического повреждения сердечной мышцы, оцененное с помощью предложенной шкалы, ассоциировано с худшей функцией ЛЖ и более высоким риском смерти на госпитальном этапе и в отдаленном периоде наблюдения.

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

Литература/References

- Ciofani JL, Allahwala UK, Scarsini R, et al. No-reflow phenomenon in ST-segment elevation myocardial infarction: still the Achilles' heel of the interventionalist. *Future Cardiol.* 2021;17(2):383-97. doi:10.2217/fca-2020-0077.
- Konijnenberg LSF, Damman P, Duncker DJ, et al. Pathophysiology and diagnosis of coronary microvascular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 2020;116(4):787-805. doi:10.1093/cvr/cvz301.
- Prasad A, Gersh BJ, Mehran R, et al. Effect of ischemia duration and door-to-balloon time on myocardial perfusion in ST-segment elevation myocardial infarction: an analysis from HORIZONS-AMI trial (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction). *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(15):1966-74. doi:10.1016/j.jcin.2015.08.031.
- Gao N, Qi X, Dang Y, et al. Association between total ischemic time and in-hospital mortality after emergency PCI in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: a retrospective study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2022;22(1):80. doi:10.1186/s12872-022-02526-8.
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2023;44(38):3720-826. doi:10.1093/eurheartj/ehad191.
- Khalfallah M, Allaithy A, Maria DA. Impact of the total ischemia time on no-reflow phenomenon in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Anatol J Cardiol.* 2022;26(5):382-7. doi:10.5152/AnatolJCardiol.2021.846.
- Frolov AA, Kuzmichev KV, Pochinka IG, et al. Effect of late culprit coronary artery revascularization on prognosis of patients with ST-elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(8):3796. (In Russ.) Фролов А.А., Кузьмичев К.В., Починка И.Г. и др. Влияние поздней реваскуляризации инфаркт-ответственной коронарной артерии на прогноз при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(8):3796. doi:10.15829/1560-4071-2020-3796.
- Schamroth PN, Cohen T, Klempfner R, et al. Temporal trends in the pre-procedural TIMI flow grade among patients with ST-segment elevation myocardial infarction — From the ACSIS registry. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021;36:100868. doi:10.1016/j.ijcha.2021.100868.
- Ishibashi S, Sakakura K, Asada S, et al. Association of collateral flow with clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Heart Vessels.* 2022;37(9):1496-505. doi:10.1007/s00380-022-02054-7.
- Khan KA, Kumar R, Shah JA, et al. Comparison of angiographic results and clinical outcomes of no-reflow after stenting in left anterior descending (LAD) versus non-LAD culprit STEMI. *SAGE Open Med.* 2022;10:20503121221088106. doi:10.1177/20503121221088106.
- Collet JP, Zeitouni M, Procopi N, et al. Long-term evolution of premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(15):1868-78. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.1002.
- Khullar N, Buckley AJ, O'Connor C, et al. Peak troponin T in STEMI: a predictor of all-cause mortality and left ventricular function. *Open Heart.* 2022;9(1):e001863. doi:10.1136/openhrt-2021-001863.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Glob Heart.* 2018;13(4):305-38. doi:10.1016/j.gheart.2018.08.004.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-77. doi:10.1016/j.rec.2017.11.010.
- Kaur G, Baghdasaryan P, Natarajan B, et al. Pathophysiology, diagnosis, and management of coronary no-reflow phenomenon. *Int J Angiol.* 2021;30(1):15-21. doi:10.1055/s-0041-1725979.
- Willner NA, Ehrenberg S, Musallam A, et al. Coronary artery ectasia: prevalence, angiographic characteristics and clinical outcome. *Open Heart.* 2020;7(1):e001096. doi:10.1136/openhrt-2019-001096.
- van der Molen AJ, Reimer P, et al. Post-contrast acute kidney injury — Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors: recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol.* 2018;28(7):2845-55. doi:10.1007/s00330-017-5246-5.
- Austin PC, White IR, Lee DS, et al. Missing data in clinical research: a tutorial on multiple imputation. *Can J Cardiol.* 2021;37(9):1322-31. doi:10.1016/j.cjca.2020.11.010.
- Zhao QY, Luo JC, Su Y, et al. Propensity score matching with R: conventional methods and new features. *Ann Transl Med.* 2021;9(9):812. doi:10.21037/atm-20-3998.
- Lee J, Little TD. A practical guide to propensity score analysis for applied clinical research. *Behav Res Ther.* 2017;98:76-90. doi:10.1016/j.brat.2017.01.005.
- Li X, Shen C. Doubly robust estimation of causal effect: upping the odds of getting the right answers. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2020;13(1):e006065. doi:10.1161/circoutcomes.119.006065.
- Ndrepepa G, Kastrati A. Coronary No-reflow after primary percutaneous coronary intervention-current knowledge on pathophysiology, diagnosis, clinical impact and therapy. *J Clin Med.* 2023;12(17):5592. doi:10.3390/jcm12175592.
- Frolov AA, Pochinka IG, Shakhov BE, et al. Coronary microvascular obstruction (the no-reflow phenomenon) during percutaneous coronary interventions in patients with myocardial infarction. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2020;24(1):18-27. (In Russ.) Фролов А.А., Починка И.Г., Шахов Б.Е. и др. Феномен коронарной микрососудистой обструкции (no-reflow) при проведении чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с инфарктом миокарда. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2020;24(1):18-27. doi:10.21688/1681-3472-2020-1-18-27.
- Karwowski J, Gierlotka M, Gasior M, et al. Relationship between infarct artery location, acute total coronary occlusion, and mortality in STEMI and NSTEMI patients. *Pol Arch Intern Med.* 2017;127(6):401-11. doi:10.20452/pamw.4018.
- Chaulin AM. Cardiac Troponins metabolism: from biochemical mechanisms to clinical practice (literature review). *Int J Mol Sci.* 2021;22(20):10928. doi:10.3390/jms22201092.

Сопряженность β -адренореактивности мембран эритроцитов с клиническими показателями у пациентов с сохранённой и низкой фракцией выброса на фоне ишемической болезни сердца

Муслимова Э. Ф., Корепанов В. А., Реброва Т. Ю., Андреев С. Л., Афанасьев С. А.

Цель. Оценка β -адренореактивности мембран эритроцитов (β -АРМ) в зависимости от клинических параметров у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохранённой и низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), перенёсших в прошлом инфаркт миокарда.

Материал и методы. В выборку включены 89 пациентов с ХСН. У всех выявлен постинфарктный кардиосклероз. Сформированы группа с сохранённой ФВ (СНсФВ) из 64 (71,9%) пациентов и группа с низкой ФВ (СНнФВ) из 25 (28,1%) пациентов. Всем проведена оценка β -АРМ методом, основанным на факте торможения гемолиза эритроцитов, помещенных в гипоосмотическую среду, в присутствии β -адреноблокатора.

Результаты. Группы с СНсФВ и СНнФВ оказались сопоставимыми по значениям β -АРМ, в них отсутствовала линейная зависимость между β -АРМ и ФВ ЛЖ. В группе СНсФВ выявлены различия по β -АРМ в зависимости от функционального класса (ФК) ХСН ($p=0,049$): 42,5 (24,1; 61,9) усл. ед. при ФК I, 25,9 (17,1; 36,9) усл. ед. при ФК II, 22,2 (14,9; 27,3) усл. ед. при ФК III. Этого не наблюдалось в группе СНнФВ ($p=0,143$). При СНсФВ пациенты с гипертрофией ЛЖ отличались ($p=0,049$) более высокими значениями β -АРМ, чем пациенты без неё: 36,9 (24,2; 58,6) усл. ед. и 23,3 (16,0; 29,8) усл. ед. В то же время при СНнФВ β -АРМ была одинаковой ($p=0,364$) у пациентов с гипертрофией ЛЖ и без неё. В группе СНсФВ у пациентов, принимавших ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецептора ангиотензина на момент поступления, β -АРМ оказалась в 2 раза ниже ($p=0,035$), чем у пациентов, не принимавших эти препараты.

Заключение. В выборке с постинфарктным кардиосклерозом пациенты с ХСН с сохранённой и низкой ФВ ЛЖ имели сопоставимую β -АРМ. При этом лица с СНсФВ и гипертрофией ЛЖ отличались от пациентов без гипертрофии повышенной β -АРМ, т.е. большей напряженностью симпатоадреналовой системы и сниженной адренореактивностью организма, чего не наблюдалось в группе с СНнФВ. В группе с СНсФВ приём ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/блокаторов рецептора ангиотензина в анамнезе был связан с более благоприятными показателями адренореактивности.

Ключевые слова: адренореактивность, хроническая сердечная недостаточность, сохранённая фракция выброса, низкая фракция выброса.

Отношения и деятельность. Исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 23-25-00060.

Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Муслимова Э. Ф.* — к.м.н., н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0001-7361-2161, Корепанов В. А. — м.н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0002-2818-1419, Реброва Т. Ю. — к.м.н., н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0003-3667-9599, Андреев С. Л. — к.м.н., с.н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии, врач-сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0003-4049-8715, Афанасьев С. А. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0001-6066-3998.

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

β -АРМ — β -адренореактивность мембран эритроцитов, БКК — блокаторы кальциевых каналов, БРА — блокаторы рецептора ангиотензина, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, САС — симпатоадреналовая система, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 18.03.2024

Рецензия получена 26.06.2024

Принята к публикации 09.08.2024



Для цитирования: Муслимова Э. Ф., Корепанов В. А., Реброва Т. Ю., Андреев С. Л., Афанасьев С. А. Сопряженность β -адренореактивности мембран эритроцитов с клиническими показателями у пациентов с сохранённой и низкой фракцией выброса на фоне ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(12):5835. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5835. EDN WMYLC

Correlation of β -adrenergic reactivity of erythrocyte membranes with clinical characteristics of patients with coronary artery disease and HF with preserved and reduced ejection fraction

Muslimova E. F., Korepanov V. A., Rebrova T. Yu., Andreev S. L., Afanasyev S. A.

Aim. To evaluate β -adrenergic reactivity of erythrocyte membranes (β -ARM) depending on clinical parameters in patients with heart failure (HF) with preserved and reduced ejection fraction (EF), who had prior myocardial infarction.

Material and methods. The sample included 89 patients with HF and past myocardial infarction. Preserved EF (HFpEF) group included 64 (71,9%) patients, while reduced ejection fraction (HFrEF) — 25 (28,1%) patients. All patients underwent β -ARM assessment using an inhibition of hemolysis in a hypoosmotic medium with β -blocker.

Results. The groups with HFpEF and HFrEF were comparable in β -ARM values. There was no linear relationship between β -ARM and LVEF. In the HFpEF group, following differences in β -ARM were revealed depending on the HF functional class

($p=0,049$): 42,5 (24,1; 61,9) CU in class I, 25,9 (17,1; 36,9) CU in class II, 22,2 (14,9; 27,3) CU in class III. This was not observed in the HFrEF group ($p=0,143$). In HFpEF, patients with LV hypertrophy had ($p=0,049$) higher β -ARM values than patients without it (36,9 (24,2; 58,6) CU vs 23,3 (16,0; 29,8) CU). At the same time, in HFrEF, β -ARM was the same ($p=0,364$) in patients with and without LV hypertrophy. In the HFpEF group, patients taking angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers at admission had 2-fold lower β -ARM ($p=0,035$) than patients who did not take it.

Conclusion. In the sample with past myocardial infarction, patients with HF with preserved and low EF had comparable β -ARM. At the same time, individuals with

HFpEF and LV hypertrophy differed from patients without hypertrophy in increased β -ARM, i.e., higher sympathoadrenal system intensity and reduced adrenergic reactivity, which was not observed in the HFrEF group. In the HFrEF group, taking angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers was associated with more favorable indicators of adrenergic reactivity.

Keywords: adrenergic reactivity, heart failure, preserved ejection fraction, reduced ejection fraction.

Relationships and Activities. The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation № 23-25-00060.

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

Muslimova E. F.* ORCID: 0000-0001-7361-2161, Korepanov V. A. ORCID: 0000-0002-2818-1419, Rebrova T. Yu. ORCID: 0000-0003-3667-9599, Andreev S. L. ORCID: 0000-0003-4049-8715, Afanasyev S. A. ORCID: 0000-0001-6066-3998.

*Corresponding author:
muslimovef@yandex.ru

Received: 18.03.2024 **Revision Received:** 26.06.2024 **Accepted:** 09.08.2024

For citation: Muslimova E. F., Korepanov V. A., Rebrova T. Yu., Andreev S. L., Afanasyev S. A. Correlation of β -adrenergic reactivity of erythrocyte membranes with clinical characteristics of patients with coronary artery disease and HF with preserved and reduced ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(12):5835. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5835. EDN WMYMLC

Ключевые моменты

- Адренореактивность организма играет важную роль в прогрессировании сердечной недостаточности.
- Косвенным показателем адренореактивности организма является β -адренореактивность мембран эритроцитов.
- В выборке с постинфарктным кардиосклерозом β -адренореактивность мембран эритроцитов не различалась у пациентов с сохранённой и низкой фракцией выброса.
- При сохранённой фракции выброса пациенты с гипертрофией левого желудочка отличались сниженной адренореактивностью организма.

Key messages

- Adrenergic reactivity of the body plays an important role in heart failure progression.
- An indirect indicator of body adrenergic reactivity is β -adrenergic reactivity of erythrocyte membranes.
- In a sample with past myocardial infarction, β -adrenergic reactivity of erythrocyte membranes did not differ in patients with preserved and reduced ejection fraction.
- Patients with preserved ejection fraction and left ventricular hypertrophy were distinguished by reduced adrenergic reactivity of the body.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из наиболее распространенных причин хронической сердечной недостаточности (ХСН). Безвозвратная потеря кардиомиоцитов при инфаркте миокарда (ИМ) приводит к ремоделированию сердца с постепенным снижением фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [1]. Несмотря на достижения в лечении ХСН, смертность пациентов в течение 5 лет составляет от 22% в группе младше 60 лет до 50% среди лиц старше 75 лет. Это определяет необходимость дальнейшего изучения механизмов прогрессирования ХСН [2, 3].

Важным звеном, определяющим работу сердца в условиях физиологического напряжения, является симпатoadrenalовая система (САС). Гиперсимпатикотония у пациентов с ХСН считается традиционным механизмом компенсации и патогенетическим звеном. Как адаптивный механизм повышается уровень циркулирующих катехоламинов и усиливается β -адренергическая стимуляция. Это увеличивает силу и частоту сердечных сокращений, тем самым увеличивая сердечный выброс. Однако продолжающаяся длительное время β -адренергическая стимуляция способствует прогрессированию сердечной

недостаточности из-за повышенной потребности миокарда в кислороде и кардиотоксического эффекта катехоламинов. С избыточной активностью САС также связаны снижение вариабельности ритма, чувствительности барорефлекса, уменьшение плотности β -адренорецепторов на мембранах клеток, имеющих важнейшее значение для сохранения гомеостаза клеток и органов [4-6].

Сила ответа на стимуляцию катехоламинами β -адренорецепторов — адренореактивность организма — может быть оценена с помощью метода, базирующегося на ингибировании осмозиса эритроцитов с помощью β -адреноблокатора [7]. β -адренореактивность мембран эритроцитов (β -АРМ) может найти своё применение для оценки ответной реакции САС на различные сердечно-сосудистые заболевания, в т.ч. ХСН.

Целью работы является оценка β -АРМ эритроцитов в зависимости от клинических параметров у пациентов с ХСН с сохранённой и низкой ФВ ЛЖ, перенёвших в прошлом ИМ.

Материал и методы

Все клинические и лабораторные исследования одобрены местным Комитетом по биомедицинской

этике. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В выборку включены 89 пациентов (70 мужчин и 19 женщин, возраст 63 (57; 69) года) с ХСН на фоне ИБС. Пациенты имели многосудистый стенозирующий атеросклероз коронарных артерий и перенесли ИМ давностью не менее 6 мес., у пациентов сформировался постинфарктный кардиосклероз (ПИКС). Возраст первичного ИМ составил 61 (54; 66) год. Все пациенты были направлены на плановую операцию коронарного шунтирования.

Функциональный класс (ФК) ХСН в соответствии с NYHA был определен с помощью теста 6-минутной ходьбы: ФК I имели 6 (6,7%) пациентов, ФК II — 49 (55,1%), ФК III — 34 (38,2%) пациента. Оценивали ФВ ЛЖ, а также наличие гипертрофии ЛЖ, дилатации отделов сердца, диастолической дисфункции ЛЖ по результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) сердца на ультразвуковой диагностической системе Philips HD15 (Нидерланды) из стандартных позиций по методу Симпсона [8]. На основании ЭхоКГ с учётом характерных клинических признаков и симптомов, электрокардиографии, структурных изменений сердца, диастолической дисфункции ЛЖ в соответствии с клиническими рекомендациями [8] сформированы группы пациентов с ХСН с сохранённой ФВ (СНсФВ) из 64 (71,9%) пациентов с ФВ ЛЖ 61,5% (58,0; 66,0) и с низкой ФВ (СНнФВ) из 25 (28,1%) пациентов с ФВ ЛЖ 32,5% (29,0; 35,5).

Критериями не включения были ФВ ЛЖ 40–49%, острый ИМ, прогрессирующая стенокардия, ХСН ФК IV, персистирующая фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек стадии 3А и выше, гепатиты В, С, сахарный диабет, инфекционные, аутоиммунные миокардиты, онкологические и аутоиммунные заболевания, отказ пациента от проведения исследования.

На момент поступления в стационар в соответствии с собранным у пациентов фармакологическим анамнезом лекарственную терапию в виде ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/блокаторов рецептора ангиотензина (БРА) принимали 74 (83,1%) пациента, β-адреноблокаторов — 80 (89,9%), статинов — 85 (95,5%), антиагрегантную терапию в виде клопидогрела — 48 (53,9%) или препаратов ацетилсалициловой кислоты — 62 (69,7%), антикоагулянты принимали 29 (32,6%), блокаторы медленных кальциевых каналов (БМК) — производные дигидропиридина — 29 (32,6%) пациентов, диуретики разных групп — 31 (34,8%) пациент. Во время текущей госпитализации пациентам лечащим врачом проведена коррекция терапии в соответствии с клиническими рекомендациями по ХСН [8].

При обследовании у пациентов забирали образцы венозной крови в вакутейнер с ЭДТА. Всем проведена оценка β-АРМ с использованием набора "Бета-

Таблица 1

Сравнительный анализ по клинико-лабораторным показателям пациентов с ПИКС с сохранённой и низкой ФВ ЛЖ

Параметр	ХСНсФВ (n=64)	ХСНнФВ (n=25)	p
β-АРМ, усл. ед.	25,0 (16,9; 40,4)	26,9 (17,7; 38,0)	0,850
ХСН, ФК I/II/III, n (%)	6 (9,4)/38 (59,4)/20 (31,2)	0/11 (44,0)/14 (56,0)	0,050
Гипертрофия ЛЖ, n (%)	17 (26,6)	17 (68,0)	<0,001
Дилатация ЛЖ, n (%)	4 (6,3)	24 (96,0)	<0,001
Дилатация ЛП, n (%)	14 (21,9)	20 (80,0)	<0,001
Дилатация ПП, n (%)	4 (6,3)	6 (24,0)	0,027
Диастолическая дисфункция, n (%)	43 (67,2)	20 (80,0)	0,232
Индекс массы тела, кг/м ²	27,7 (24,6; 30,2)	29,7 (24,2; 31,7)	0,193
Ожирение, n (%)	20 (31,3)	11 (44,0)	0,257
Уровень глюкозы, ммоль/л	5,4 (5,2; 5,8)	5,4 (5,0; 5,9)	0,735
Общий холестерол, ммоль/л	3,9 (3,3; 4,5)	3,7 (3,0; 4,9)	0,709
Триацилглицеролы, ммоль/л	1,53 (0,94; 1,96)	1,42 (1,11; 1,79)	0,857
ЛНП, ммоль/л	2,0 (1,6; 2,5)	2,0 (1,5; 2,4)	0,586
ЛВП, ммоль/л	1,1 (0,9; 1,2)	0,9 (0,7; 1,2)	0,120
иАПФ/БРА, n (%)	51 (79,7)	23 (92,0)	0,217
β-адреноблокаторы, n (%)	57 (89,1)	23 (92,0)	1,0
Статины, n (%)	61 (95,3)	24 (96,0)	1,0
Клопидогрел, n (%)	35 (54,7)	13 (52,0)	0,819
Препараты АСК, n (%)	45 (70,3)	17 (68,0)	1,0
Антикоагулянты, n (%)	15 (23,4)	14 (56,0)	0,003
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	26 (40,6)	3 (12,0)	0,011
Диуретики, n (%)	18 (28,1)	13 (52,0)	0,034

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, БРА — блокаторы рецептора ангиотензина, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛП — левое предсердие, нФВ — низкая фракция выброса, ПП — правое предсердие, сФВ — сохранённая фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, p — уровень значимости, β-АРМ — β-адренореактивность мембран эритроцитов.

АРМ-Агат" (ООО "Агат—Мед", Россия) в соответствии с протоколом <https://www.agat.ru/documents/instructions/4994/>. Метод основан на факте торможения гемолиза эритроцитов, помещенных в гипоосмотическую среду, в присутствии β-адреноблокатора [7]. Согласно методике, чем выше значения β-АРМ, тем ниже адренореактивность организма (десенситизация β-адренорецепторов); величины β-АРМ у 93% здоровых лиц составляют 2,0–20,0 усл. ед.

При статистическом анализе количественные данные оценивали с помощью критерия Манна-Уитни. Результаты представляли в виде медианы и интерквартильного размаха Me (Q1; Q3). Качественные данные анализировали с помощью χ^2 Пирсона и двустороннего точного теста Фишера. Уровень значимости различий принимали $p < 0,05$.

Таблица 2

β-АРМ у пациентов с ХСН с сохранённой и низкой ФВ ЛЖ при разном фармакологическом анамнезе

Терапия	β-АРМ, усл. ед.	p	ФВ ЛЖ, %	p
Сохранённая ФВ ЛЖ				
иАПФ/БРА		0,035		0,249
Да	23,9 (16,7; 33,4)		62 (59; 66)	
Нет	45,1 (30,7; 58,5)		59 (50; 64)	
β-адреноблокаторы		0,616		0,028
Да	25,4 (16,9; 38,5)		62 (59; 66)	
Нет	36,0 (19,6; 53,4)		56 (50; 60)	
Препараты АСК		0,486		0,205
Да	24,7 (17,1; 36,9)		62 (59; 66)	
Нет	29,9 (16,9; 37,9)		60 (59; 66)	
Клопидогрел		0,691		0,866
Да	24,5 (16,2; 33,7)		61 (57; 63)	
Нет	23,5 (16,0; 35,3)		61 (57; 64)	
Антикоагулянты		0,808		0,606
Да	29,9 (16,2; 51,2)		60 (58; 64)	
Нет	25,0 (21,4; 35,1)		62 (58; 66)	
БКК		0,365		0,651
Да	23,8 (19,1; 31,9)		63 (58; 66)	
Нет	29,2 (16,0; 53,4)		61 (57; 64)	
Диуретики		0,686		0,454
Да	28,2 (19,3; 40,3)		63 (58; 67)	
Нет	24,3 (17,1; 36,9)		61 (57; 64)	
Низкая ФВ ЛЖ				
иАПФ/БРА		—		—
Да	26,9 (17,7; 34,3)		33 (29; 34)	
Нет	32,1; 38,7*		39; 39*	
β-адреноблокаторы		—		—
Да	26,9 (17,7; 38,0)		33 (30; 37)	
Нет	19,4; 27,5*		28; 34*	
Препараты АСК		0,885		0,208
Да	26,9 (18,6; 37,3)		34 (31; 37)	
Нет	26,1 (18,3; 36,5)		31 (29; 33)	
Клопидогрел		0,366		0,014
Да	19,0 (16,2; 32,1)		36 (34; 39)	
Нет	26,9 (22,6; 38,0)		31 (29; 33)	
Антикоагулянты		0,128		0,117
Да	25,3 (16,2; 31,3)		32 (29; 33)	
Нет	29,8 (23,2; 45,2)		34 (32; 38)	
БКК		0,763		0,017
Да	26,9 (18,6; 37,3)		39 (38; 39)	
Нет	26,9 (18,8; 32,8)		33 (29; 34)	
Диуретики		0,828		0,005
Да	26,9 (16,7; 37,3)		30 (28; 33)	
Нет	23,4 (19,0; 35,4)		34 (33; 39)	

Примечание: * — среди пациентов с низкой ФВ только 2 пациента не принимали иАПФ и β-адреноблокаторы на момент поступления, β-АРМ указана для каждого из этих пациентов.

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, БРА — блокаторы рецептора ангиотензина, БКК — блокаторы кальциевых каналов, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, p — уровень значимости, β-АРМ — β-адренореактивность мембран эритроцитов.

За счёт средств гранта РНФ приобретены реактивы, расходные материалы, оплачена работа колллектива.

Результаты

В общей выборке β-АРМ составила 25,8 (16,9; 39,5) усл. ед., при этом мы не обнаружили линейную корреляцию β-АРМ с ФВ ЛЖ ($r=-0,007$, $p=0,959$) и другими параметрами ЭхоКГ (конечный систолический/диастолический объем, индекс сферичности ЛЖ, пик E, пик A).

Группы с СНсФВ и СНнФВ оказались сопоставимыми по значениям β-АРМ (табл. 1). И в группе СНсФВ, и в группе СНнФВ отсутствовала линейная зависимость между β-АРМ и ФВ ЛЖ ($r=-0,056$, $p=0,724$ и $r=-0,009$, $p=0,969$). Ожидаемо в группе СНнФВ была повышенная частота структурных нарушений отделов сердца и тяжелого ФК III ХСН. Фармакологический анамнез на момент поступления у пациентов из групп СНсФВ и СНнФВ был сопоставимым за исключением антикоагулянтов, БКК и диуретиков. При этом антикоагулянты и диуретики преобладали в группе СНнФВ, а БКК — в группе СНсФВ.

В группе пациентов с СНсФВ выявлены различия по β-АРМ в зависимости от ФК ХСН ($p=0,049$): 42,5 (24,1; 61,9) усл. ед. при ФК I, 25,9 (17,1; 36,9) усл. ед. при ФК II, 22,2 (14,9; 27,3) усл. ед. при ФК III, т.е. при ФК I адренореактивность организма оказалась ниже, чем при более высоких ФК. Этого не наблюдалось в группе СНнФВ ($p=0,143$), где отсутствовали пациенты с ФК I. При ФК II β-АРМ составила 22,6 (13,5; 26,9) усл. ед., при ФК III — 29,4 (18,1; 39,5) усл. ед.

В связи с различием групп по частоте гипертрофии ЛЖ, в зависимости от её наличия в каждой группе проведена оценка β-АРМ. При СНсФВ пациенты с гипертрофией ЛЖ отличались более высокими значениями β-АРМ, чем пациенты без неё: 36,9 (24,2; 58,6) усл. ед. vs 23,3 (16,0; 29,8) усл. ед., $p=0,049$. В то же время при СНнФВ β-АРМ была одинаковой у пациентов с гипертрофией ЛЖ и без неё: 27,2 (18,6; 38,7) усл. ед. и 23,4 (10,7; 26,9) усл. ед., $p=0,364$. При этом пациенты с гипертрофией ЛЖ и без неё имели сопоставимую ФВ ЛЖ как в группе СНсФВ (64% (58; 68) и 61% (58; 64), $p=0,412$), так и в группе СНнФВ (33% (28; 34) и 30% (29; 38), $p=0,967$). В то же время пациенты с дилатацией отделов сердца и без неё в обеих изучаемых группах показали сопоставимые значения β-АРМ.

В группах СНсФВ и СНнФВ оценена β-АРМ в зависимости от приема лекарственных препаратов до поступления в стационар (табл. 2). В группе СНсФВ у пациентов, принимавших иАПФ/БРА на момент поступления, β-АРМ оказалась ниже ($p=0,035$), чем у пациентов без иАПФ/БРА. При этом ФВ ЛЖ у них не различалась. В противоположность, пациенты с β-адреноблокаторами были сопоставимы по β-АРМ с пациентами без β-адреноблокаторов ($p=0,616$), однако отличались по ФВ ЛЖ ($p=0,028$). Среди пациентов с нФВ только 2 пациента не при-

нимали иАПФ и β -адреноблокаторы на момент поступления.

Пациенты, принимавшие и не принимавшие антикоагулянты, диуретики и БКК, не различались по β -АРМ как при СНсФВ, так и при СНнФВ. Однако в группе СНнФВ пациенты с антикоагулянтами имели более высокий конечный систолический объем, чем те, кто их не принимал ($p=0,043$): 136 (124; 163) мл и 119 (115; 126) мл. Вместе с тем в группе СНнФВ пациенты с БКК имели более высокую ФВ ЛЖ ($p=0,017$, таблица 2) и меньший индекс сферичности ЛЖ (0,50 (0,49; 0,53) и 0,60 (0,56; 0,62), $p=0,024$), чем пациенты без блокаторов. В то же время в группе СНнФВ среди пациентов, принимавших диуретики, ФВ ЛЖ оказалась ниже, чем среди тех, кто не принимал ($p=0,005$).

Обсуждение

Известно, что при ХСН на прогноз оказывает влияние множество факторов, наиболее строгими из которых являются низкая ФВ ЛЖ и высокий ФК ХСН. Пациенты с СНнФВ характеризуются большим числом коморбидных состояний, что обуславливает наличие неоднородности данной группы больных по гемодинамическим, клиническим, лабораторным и другим показателям [2, 9].

В нашей выборке пациентов с ПИКС, лица с низкой ФВ ЛЖ отличались большей частотой и ФК III ХСН, и гипертрофии ЛЖ, и дилатацией отделов сердца по сравнению с группой с сохранённой ФВ ЛЖ. Однако группы СНсФВ и СНнФВ на момент поступления оказались сопоставимыми по терапии иАПФ/БРА, β -адреноблокаторами, антиагрегантами, но не антикоагулянтами, БКК, диуретиками.

При наличии значимых клинических различий между группами с СНсФВ и СНнФВ можно было ожидать различия и по адренореактивности организма. Она в обеих группах оказалась сниженной, но незначительно или умеренно, т.к. β -АРМ, при норме до 20 усл. ед., составила 25,0 (16,9; 40,4) и 26,9 (17,7; 38,0) усл. ед. Таким образом, группы пациентов с СНсФВ и СНнФВ оказались сопоставимы по адренореактивности организма. И в группе с СНсФВ, и в группе с СНнФВ отсутствовала линейная зависимость между β -АРМ и ФВ ЛЖ. При этом оказалось, что при СНсФВ у пациентов с ФК I ХСН β -АРМ была в 1,7-1,9 раза выше, чем у пациентов с ФК II и ФК III.

Снижение адренореактивности рассматривается как компенсаторный ответ на гиперактивацию САС. Так, в выборке с острым ИМ пациентов разделили на группы с β -АРМ от 2 до 20 усл. ед. и >20 усл. ед. и выявили следующее. Пациенты с повышенным уровнем β -АРМ отличались более высокими уровнями миокардиальных маркеров некроза, в этой группе чаще наблюдалась острая левожелудочковая недоста-

точность в острую стадию ИМ [10]. В выборке ХСН пациенты без ПИКС отличались меньшими значениями β -АРМ, чем лица с ПИКС (21,4 (15,2; 45,8) усл. ед. и 33,0 (22,0; 51,7) усл. ед., соответственно). Кроме того, в группе без ПИКС выявлялась линейная зависимость между ФВ ЛЖ и β -АРМ ($r=-0,570$, $p=0,002$), а в группе с ИМ она отсутствовала ($r=-0,137$, $p=0,479$). При этом в выборке без разделения по наличию или отсутствию ПИКС β -АРМ оказалась наиболее высокой при умеренно сниженной ФВ ЛЖ [11]. В выборке с ХСН I-III ФК, ИБС, гипертонической болезнью в группе с СНсФВ (смешанной по ПИКС и без него) также выявлена обратная корреляция между ФВ ЛЖ и β -АРМ ($r=-0,286$, $p=0,046$), а в группе с ФВ $<50\%$ её не было ($r=-0,146$, $p=0,550$). Более того, уровень β 1-АР на мембранах кардиомиоцитов у пациентов с ФВ $<50\%$ оказался значимо ниже, чем у пациентов с СНсФВ [12].

В данной работе в исследуемых группах оценена β -АРМ в зависимости от наличия структурных нарушений миокарда. Выявлено, что в группе СНсФВ, но не СНнФВ пациенты с гипертрофией ЛЖ отличались более высокими значениями β -АРМ, чем пациенты без неё. Даже концентрическое ремоделирование ЛЖ без гипертрофии связано с увеличением риска смерти. Патологическая гипертрофия ЛЖ сопровождается утратой кардиомиоцитов, распространенным интерстициальным фиброзом, реактивацией фетального генетического программирования кардиомиоцитов. Сочетание гипертрофии ЛЖ и ИБС приводит к значительному увеличению потребности миокарда в кислороде при одновременном снижении его доставки [13, 14].

В клинической практике у пациентов с низкой ФВ ЛЖ эффективность в снижении общей смертности показывают все препараты, действующие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, включая иАПФ, БРА и β -адреноблокаторы. Но при терапии больных СНсФВ лечение с опорой на эти препараты даёт не такие эффектные результаты. Это связывают с тем, что первопричиной СНсФВ является не утрата части работоспособного миокарда, а низкоинтенсивное воспалительное повреждение кардиомиоцитов и фиброз миокарда, что приводит к росту камерной жесткости, диастолической дисфункции и типичной клинике ХСН [1]. Тем не менее в нашей выборке в группе СНсФВ у пациентов, принимавших до поступления иАПФ/БРА, β -АРМ оказалась в 1,8 раз ниже, чем у пациентов без соответствующего фармакологического анамнеза. Это свидетельствует, что при СНсФВ прием иАПФ/БРА способствовал снижению напряженности САС и увеличению адренореактивности организма.

В клинической практике исследование показателя β -АРМ уже находит своё применение для прогнозирования отдаленной антигипертензивной эф-

фективности ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертензией¹, для прогнозирования риска развития желудочковых тахикардий у пациентов с ИБС². Оценка β -АРМ в совокупности с другими факторами может быть использована для прогнозирования рисков прогрессирования ХСН. Тем не менее требуется более пристальное изучение влияния лекарственной терапии на САС у пациентов с ХСН.

В данном исследовании мы не разделяли иАПФ и БРА при анализе влияния фармакологического анамнеза на напряженность САС. Также мы не оце-

нивали β -АРМ среди пациентов с ФВ ЛЖ 40-49%, что следует сделать при дальнейших исследованиях.

Заключение

Таким образом, в выборке с ПИКС пациенты с ХСН с сохранённой и низкой ФВ ЛЖ имели сопоставимую β -АРМ. При этом лица с сохранной ФВ и гипертрофией ЛЖ отличались повышенной β -АРМ от лиц без гипертрофии, т.е. большей напряженностью САС и сниженной адренореактивностью организма, чего не наблюдалось в группе с низкой ФВ. В группе с сохранной ФВ приём иАПФ в анамнезе был связан с более благоприятными показателями адренореактивности.

Отношения и деятельность. Исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 23-25-00060.

Литература/References

- Ageev FT, Ovchinnikov AG. Heart failure with low and preserved left ventricular ejection fraction — are these two different independent diseases or one disease, but at different stages of its progression? How does this affect the choice of therapy and its effectiveness? *Kardiologiia*. 2023;63(10):4-8. (In Russ.) Ageev Ф. Т., Овчинников А. Г. Сердечная недостаточность с низкой и с сохраненной фракцией выброса левого желудочка — это два разных самостоятельных заболевания или одно заболевание, но на разных этапах своего развития? Как это влияет на выбор терапии и ее эффективность? *Кардиология*. 2023;63(10):4-8. doi:10.18087/cardio.2023.10.n2553.
- Khazova EV, Bulashova OV, Amirov NB. Outcomes of chronic heart failure in patients with coronary heart disease: a prospective 5-year study. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2023;16(5):42-52. (In Russ.) Хазова Е. В., Булашова О. В., Амиров Н. Б. Исходы хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца: проспективное 5-летнее исследование. *Вестник современной клинической медицины*. 2023;16(5):42-52. doi:10.20969/VSKM.2023.16(5).42-52.
- Larina VN, Kokorin VA, Larin VG, et al. Decompensated heart failure: a reconceptualization in the light of updated consensus statement of the European Society of Cardiology. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(12):5581. (In Russ.) Ларина В. Н., Кокорин В. А., Ларин В. Г. и др. Декомпенсация хронической сердечной недостаточности: новый взгляд на проблему в свете обновленного консенсуса экспертов Европейского общества кардиологов. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(12):5581. doi:10.15829/1560-4071-2023-5581.
- Shlyakhto EV, Konradi AO, Zvartau NE, et al. Influence on the autonomic cardiovascular system regulation in the treatment of hypertension, arrhythmias and heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):5195. (In Russ.) Шляхто Е. В., Конради А. О., Звартану Н. Э. и др. Воздействие на автономную регуляцию сердечно-сосудистой системы как стратегическое направление лечения артериальной гипертензии, нарушений ритма и сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):5195. doi:10.15829/1560-4071-2022-5195.
- Chen Y, Guo X, Zeng Y, et al. Ferroptosis contributes to catecholamine-induced cardiotoxicity and pathological remodeling. *Free Radical Biology and Medicine*. 2023;207:227-38. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2023.07.025.
- Matušková L, Javorka M. Adrenergic receptors gene polymorphisms and autonomic nervous control of heart and vascular tone. *Physiol Res*. 2021;70(Suppl 4):S495-S510. doi:10.33549/physiolres.934799.
- Strjuk RI, Dlusskaja IG. Adrenoreactivity and cardiovascular system. *M: Medicina*. 2003. p. 160. (In Russ.) Стрюк Р. И., Длуская И. Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. 2003. с.160. ISBN: 5-225-04337-2.
- 2020 Clinical practice guidelines for chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические
- рекомендации. 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;11(25):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- Ageev FT, Ovchinnikov AG, Ageeva SF, et al. What is "normal left ventricular ejection fraction" and its relationship with the pathogenesis and effectiveness of the treatment of heart failure. *Kardiologiia*. 2023;63(6):69-74. (In Russ.) Ageev Ф. Т., Овчинников А. Г., Ageeva С. Ф. и др. Что такое "нормальная фракция выброса левого желудочка" и ее связь с патогенезом и эффективностью лечения сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2023;63(6):69-74. doi:10.18087/cardio.2023.6.n2404.
- Garganeva AA, Aleksandrenko VA, Kuzheleva EA, et al. Association of beta-adrenergic reactivity index of erythrocyte membranes in myocardial infarction with genetic features of the beta-adrenoreceptor apparatus. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(1):32-9. (In Russ.) Гарганеева А. А., Александренко В. А., Кузелева Е. А. и др. Ассоциация показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов при инфаркте миокарда с генетическими особенностями бета-адренорецепторного аппарата. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(1):32-9. doi:10.21886/2712-8156-2021-2-1-32-39.
- Muslimova E, Rebrova T, Kondratieva D, et al. Expression of the β 1-adrenergic receptor (ADRB1) gene in the myocardium and β -adrenergic reactivity of the body in patients with a history of myocardium infarction. *Gene*. 2022;844:146820. doi:10.1016/j.gene.2022.146820.
- Muslimova EF, Rebrova TY, Korepanov VA, et al. Beta-adrenoreactivity of erythrocyte membranes and expression of beta1-adrenergic receptors of cardiomyocytes in patients with heart failure with different left ventricular ejection fraction. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(1):44-9. (In Russ.) Муслимова Э. Ф., Реброва Т. Ю., Корепанов В. А. и др. Бета-адренореактивность мембран эритроцитов и экспрессия бета1-адренорецепторов кардиомиоцитов у пациентов с сердечной недостаточностью с различной фракцией выброса левого желудочка. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2024;39(1):44-9. doi:10.29001/2073-8552-2023-561.
- Barsukov AV, Borisova EV, Didenko MV, et al. Left ventricular hypertrophy in terms of sudden cardiac death. *Medicine: theory and practice (St. Petersburg)*. 2023;8(3):44-59. (In Russ.) Барсуков А. В., Борисова Е. В., Диденко М. В. и др. Гипертрофия левого желудочка в аспекте проблемы внезапной сердечной смерти. *Медицина: теория и практика*. 2023;8(3):44-59. doi:10.56871/MTP.2023.95.29.005.
- Reinier K, Dervan C, Singh T, et al. Increased left ventricular mass and decreased left ventricular systolic function have independent pathways to ventricular arrhythmogenesis in coronary artery disease. *Heart Rhythm*. 2011;8(8):1177-82. doi:10.1016/j.hrthm.2011.02.037.



Прогностическое значение нового индекса жесткости артерий START у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования

Сумин А. Н., Щеглова А. В., Барбараш О. Л.

Цель. Изучить долговременное прогностическое значение нового индекса сосудистой жесткости START у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) после аортокоронарного шунтирования (АКШ).

Материал и методы. В исследование вошли 256 пациентов ИБС, подвергшихся АКШ на базе НИИ КПССЗ г. Кемерово. Перед операцией оценивали сосудистую жесткость с помощью сердечно-лодыжечного индекса haSTART. Средний период наблюдения составил $9,7 \pm 0,9$ лет. Были сформированы две группы исследования: I группа haSTART ниже медианы (Me) индекса 8,4 (haSTART < Me, n=118), II группа haSTART равный или выше Me (haSTART $\geq$ Me, n=138). Прогностическое значение haSTART изучалось в отношении комбинированной конечной точки (ККТ): летальный исход, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт.

Результаты. Пациенты в группе haSTART $\geq$ Me были статистически значимо старше, чем в группе haSTART < Me ($p < 0,001$). В обеих группах преобладали мужчины (76,2%). За период наблюдения летальный исход от всех причин достоверно чаще встречался в группе с haSTART $\geq$ Me (34,1%), чем в группе с haSTART < Me (19,5%), $p = 0,009$. Смерть от сердечных причин также чаще наблюдалась в группе haSTART $\geq$ Me, чем haSTART < Me (23,2% vs 8,5%, $p = 0,001$). У больных с haSTART $\geq$ Me ККТ отмечалась в 45,7% случаев, по сравнению с больными с haSTART < Me — в 30,5% случаях, $p = 0,013$. Среди больных с наступлением летального исхода была выше частота больных со значениями haSTART $\geq$ Me, чем в группе выживших (67,1% и 48,9%, $p = 0,009$). Среди больных с развитием ККТ — частота выявления у них значений индекса haSTART $\geq$ Me составила 63,6%, что было достоверно выше, чем в группе выживших без сердечно-сосудистых событий (47,8%, $p = 0,013$). Кривые Каплана-Мейера выявили лучший долгосрочный прогноз в группе со значениями индекса haSTART < Me по сравнению с группой, в которой индекс haSTART $\geq$ Me ($p > 0,05$).

Заключение. Оценка индекса жесткости haSTART перед операцией АКШ, возможно, имеет прогностическое значение в отдаленном периоде наблюдения у больных ИБС.

Ключевые слова: индекс START, жесткость сосудистой стенки, ишемическая болезнь сердца, прогноз.

Отношения и деятельность. Результаты получены при поддержке Российской Федерации в лице Министерства науки и высшего образования РФ в рамках Соглашения о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий от "30" сентября 2022г № 075-15-2022-1202, комплексной научно-технической программы полного инновационного цикла "Разработка

и внедрение комплекса технологий в областях разведки и добычи твердых полезных ископаемых, обеспечения промышленной безопасности, биоре- медиации, создания новых продуктов глубокой переработки из угольного сырья при последовательном снижении экологической нагрузки на окружающую среду и рисков для жизни населения", утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации от 11 мая 2022г № 1144-р.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Сумин А. Н.* — д.м.н., зав. лабораторией коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-0963-4793, Щеглова А. В. — к.м.н., н.с. лаборатории коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-4108-164X, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610.

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

АД — артериальное давление, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, ККТ — комбинированная конечная точка, СПВ — скорость пульсовой волны, CAVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (Cardio-Ankle Vascular Index), haSTART — сердечно-лодыжечный индекс жесткости (Stiffness of Arteries), haСПВ — скорость пульсовой волны на сердечно-лодыжечном участке, Me — медиана.

Рукопись получена 14.05.2024

Рецензия получена 10.10.2024

Принята к публикации 24.10.2024



Для цитирования: Сумин А. Н., Щеглова А. В., Барбараш О. Л. Прогностическое значение нового индекса жесткости артерий START у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(12):5952. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5952. EDN XPBYUL

Prognostic significance of the novel START arterial stiffness index in patients with coronary artery disease after coronary artery bypass grafting

Sumin A. N., Shcheglova A. V., Barbarash O. L.

Aim. To study the long-term prognostic value of the novel START vascular stiffness index in patients with coronary artery disease (CAD) after coronary artery bypass grafting (CABG).

Material and methods. The study included 256 patients with CAD who underwent CABG at the Kemerovo Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Before surgery, vascular stiffness was assessed using the haSTART cardio-ankle index. The mean follow-up period was $9,7 \pm 0,9$ years. Two following study groups were formed: Group I — haSTART < the median (Me) index of 8,4 (haSTART < Me (n=118)); group II — haSTART $\geq$ the median (haSTART $\geq$ Me, n=138). The prognostic value of haSTART was studied in relation to the following composite end point (CEP): death, non-fatal myocardial infarction, or stroke.

Results. Patients in the haSTART $\geq$ Me group were significantly older than in the haSTART < Me group ($p < 0,001$). In both groups, men predominated (76,2%). During the follow-up period, all-cause death was significantly more common in the haSTART $\geq$ Me group (34,1%) than in the haSTART < Me group (19,5%), $p = 0,009$. Cardiovascular death was also more common in the haSTART $\geq$ Me group than in the haSTART < Me group (23,2% vs 8,5%, $p = 0,001$). In patients with haSTART $\geq$ Me, CEP was observed in 45,7% of cases, compared to patients with haSTART < Me (30,5%), $p = 0,013$. Among patients with fatal outcome, the prevalence of patients with haSTART $\geq$ Me values was higher than in the group of survivors (67,1% and 48,9%, $p = 0,009$). Among patients with CEP — the detection rate of haSTART $\geq$ Me was 63,6%, which was significantly higher than in the group of survivors without cardiovascular events

(47,8%, $p=0,013$). Kaplan-Meier curves revealed a better long-term prognosis in the haSTART <Me group to the haSTART ≥Me group ($p>0,05$).

Conclusion. Evaluation of the haSTART stiffness index before CABG surgery may have prognostic value in the long-term follow-up period in patients with CAD.

Keywords: START index, vascular stiffness, coronary artery disease, prognosis.

Relationships and Activities. The study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the Agreement on the provision of federal grants in the form of subsidies dated September 30, 2022 № 075-15-2022-1202, a comprehensive science and technology program of the full innovation cycle "Development and implementation of technologies in the areas of exploration and production of solid minerals, industrial safety, bioremediation, creation of new deep processing products from coal raw materials with consistent reduction of the environmental burden and population life risks" approved by the order of the Government of the Russian Federation dated May 11, 2022 № 1144-р.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Sumin A. N.* ORCID: 0000-0002-0963-4793, Shcheglova A. V. ORCID: 0000-0002-4108-164X, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Corresponding author:

an_sumin@mail.ru

Received: 14.05.2024 **Revision Received:** 10.10.2024 **Accepted:** 24.10.2024

For citation: Sumin A. N., Shcheglova A. V., Barbarash O. L. Prognostic significance of the novel START arterial stiffness index in patients with coronary artery disease after coronary artery bypass grafting. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(12):5952. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5952. EDN XPBYL

Ключевые моменты

- Новый индекс сосудистой жесткости haSTART имеет прогностическую ценность при долгосрочном наблюдении за пациентами с ишемической болезнью сердца (ИБС) после операции аортокоронарного шунтирования.
- При индексе haSTART больше медианы у больных ИБС в период наблюдения чаще наблюдались смерть от всех причин, сердечно-сосудистая смерть и развитие комбинированной конечной точки.
- У больных ИБС с индексом haSTART ниже медианы отмечена лучшая выживаемость и лучшая выживаемость без событий по данным анализа Каплана-Майера.

В современной кардиологии отмечается парадокс: известен интегральный показатель сердечно-сосудистого риска — жесткость артериальной стенки, оценка которого может быть полезна в профилактических программах [1] и имеет прогностическое значение при сердечно-сосудистых заболеваниях [2], но в клинической практике не находит широкого распространения. Причины это парадокса известны, они заключаются в отсутствии удобной технологии определения данного показателя. Традиционный неинвазивный метод оценки сосудистой жесткости — каротидно-феморальная скорость пульсовой волны (СПВ) [3] вследствие трудоемкости обследования, зависимости от квалификации персонала и уровня артериального давления (АД), не может заполнить данную нишу. Решение проблемы было найдено японскими исследователями, был предложен новый метод определения сердечно-лодыжечной СПВ (haСПВ), основанный на параметре жесткости β с расчетом сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) посредством объемной сфигмо-

Key messages

- The novel haSTART vascular stiffness index has prognostic value in long-term follow-up of patients with coronary artery disease (CAD) after coronary artery bypass grafting.
- With haSTART index above the median, CAD patients were more likely to have all-cause death, cardiovascular death, and combined endpoint during the follow-up period.
- CAD patients with haSTART index below the median had better survival and better event-free survival according to Kaplan-Meier analysis.

графии [4, 5]. Изучение данного показателя позволило установить его прогностическую значимость в популяционных исследованиях [6, 7] и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [8]. Несомненным преимуществом данного индекса является его независимость от уровня АД и простота его определения [9], что позволяет использовать его при динамической оценке состояния жесткости сосудистой стенки. Однако в настоящее время определение данного индекса возможно только с использованием зарубежных приборов, что делает его малодоступным для отечественных учреждений первичного звена из-за его высокой цены.

С учетом недостатков существующих методов расчета артериальной жесткости российские исследователи недавно разработали новый индекс START (STiffness of ARTeries). Расчет данного индекса основан на другой математической формуле, в основе которой лежат законы сохранения массы и импульса, а также стандартный метод вывода условий на разрыве, при котором фронт пульсовой волны моделируется как разрыв. При этом также учитываются нелинейные эффекты, в результате чего коррекция фактора АД при измерении сосудистой жестко-

сти осуществляется более точно. Индекс жесткости START может быть измерен любым устройством с оценкой СПВ на любом участке артериального русла, при этом в название индекса вносится буквенное обозначение исследуемого участка [10].

Опубликованные ранее исследования показали, что новый индекс START значимо коррелирует с хорошо зарекомендовавшим себя в клинической практике индексом сосудистой жесткости CAVI как у здоровых лиц [11, 12], так и у больных артериальной гипертензией [12, 13] и ишемической болезнью сердца (ИБС) [14]. Тем не менее для использования в клинической практике необходимо убедиться в том, что индекс START имеет схожее прогностическое значение. Соответственно, цель исследования — изучить долговременное прогностическое значение нового индекса сосудистой жесткости START у больных ИБС после аортокоронарного шунтирования (АКШ).

Материал и методы

В одноцентровом когортном исследовании приняли участие 267 пациентов (из них 66 женщин и 201 мужчина), в возрасте от 33 до 77 лет, поступившие на плановое АКШ в период с 2012 по 2013 гг в клинику НИИ "Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" (г. Кемерово). Критерии исключения из исследования были следующие: значение лодыечно-плечевого индекса (ЛПИ) $\leq 0,9$, поскольку наличие гемодинамически значимого стеноза артерий нижних конечностей искажает истинные показатели жесткости сосудистой стенки, и отказ от участия в исследовании. После подписания добровольного информированного согласия пациенты были включены в исследование. Дизайн исследования был одобрен комитетом по этике института и соответствовал принципам Хельсинкской декларации.

Всем поступившим в стационар пациентам проведено стандартное предоперационное клинико-инструментальное обследование. Жесткость сосудистой стенки определяли на профессиональном аппарате для объемной сфигмографии VaSera VS-1000 (Fukuda Denshi, Япония). Для расчета нового национального индекса START использовали онлайн-калькулятор, расположенный в свободном доступе (<https://stelari-start.com>). Индекс рассчитывался на участке от клапана сердца до лодыжки (haSTART) [10]. В ходе анализа значимых различий между haSTART справа и слева выявлено не было ($p > 0,05$), что позволило при анализе использовать среднее значение. Таким образом, медиана (Me) haSTART составила 8,4 [7,2;9,8]. Если значение показателя haSTART было ниже выборочной Me $< 8,4$, то пациента относили к первой группе, если haSTART $\geq 8,4$, то ко второй группе. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

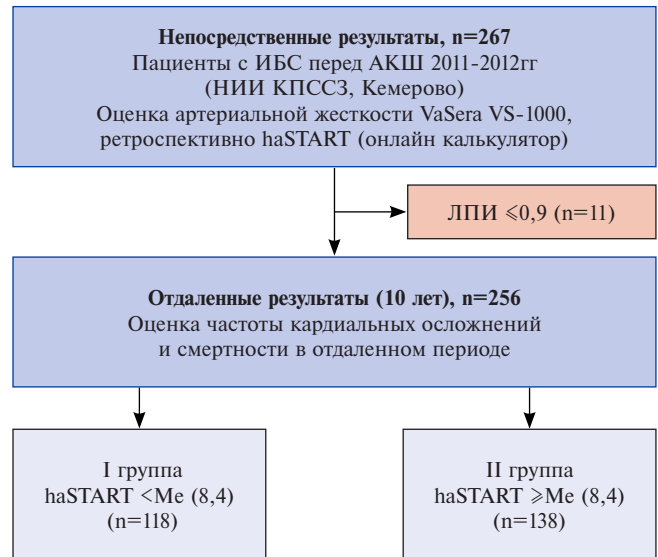


Рис. 1. Дизайн исследования.

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛПИ — лодыечно-плечевой индекс, haSTART — сердечно-лодыжный индекс жесткости (STiffness of ARteries), Me — медиана.

Кардиохирургические вмешательства всем включенным в исследование пациентам были проведены в стандартных условиях. Всем пациентам было выполнено изолированное АКШ. После операции была назначена оптимальная медикаментозная терапия и даны рекомендации по изменению образа жизни.

Средний период наблюдения за исходно сформированной когортой составил $9,7 \pm 0,9$ лет. В результате не прямых контактов с пациентами была получена информация в отношении 256 пациентов. Из выборки пациентов в отдаленном периоде были сформированы две группы исследования: с haSTART $< \text{Me}$ ($n=118$) и haSTART $\geq \text{Me}$ ($n=138$). Прогностическое значение haSTART изучалось в отношении первичной комбинированной конечной точки (ККТ) — летальный исход, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт ($n=99$).

Статистический анализ всех полученных данных производился с использованием приложения "Statistica 8.0" (Dell Software, Inc., США) и SPSS 17.0 software package. Критерий Шапиро-Уилка применяли для проверки анализируемых показателей на нормальность распределения. В связи с ненормальным распределением для межгрупповых сравнений количественных переменных использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Количественные данные описывались с помощью Me, а также нижнего и верхнего квартилей ($\text{Me} \pm Q$). Качественные показатели анализировали с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса. Для сравнения выживаемости за время наблюдения был использован метод выживаемости Каплана-Мейера с использованием логарифмического критерия. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1

Сравнение исходных характеристик пациентов ИБС

Показатели	I группа, haSTART <Me (n=118)	II группа, haSTART ≥Me (n=138)	p
Общие данные и социальный статус			
Возраст (лет)	56,0 [51,0;61,0]	61,0 [56,0;67,0]	<0,001
Мужчины (n, %)	94 (79,7)	101 (73,2)	0,226
Курение (n, %)	40 (33,9)	37 (26,8)	0,218
Стаж курения (лет)	30,0 [20,0;40,0]	35,0 [25,0;40,0]	0,107
Работающий (n, %)	63 (53,3)	38 (27,5)	<0,001
Антропометрические показатели			
Рост (см)	170,0 [164,0;176,0]	169,0 [164,0;175,0]	0,377
Вес (кг)	80,0 [69,0;89,0]	80,0 [73,0;89,0]	0,553
ИМТ (кг/см ²)	28,4 [24,8;31,6]	28,3 [25,9;31,1]	0,596
Клинико-анамнестические данные			
ХСН II-III стадии (n, %)	33 (28,0)	52 (37,7)	0,099
ИМ в анамнезе (n, %)	78 (66,1)	78 (56,5)	0,117
АГ в анамнезе (n, %)	97 (82,2)	124 (89,9)	0,075
ОНМК/ТИА в анамнезе (n, %)	5 (4,2)	12 (8,7)	0,153
СД в анамнезе (n, %)	15 (12,7)	24 (17,4)	0,299
Реваскуляризация миокарда в анамнезе (n, %)	11 (9,3)	12 (8,7)	0,861
Вмешательство на сонных артериях (n, %)	2 (1,7)	2 (1,5)	0,874
Мультифокальный атеросклероз >50% (n, %)	17(14,4)	32 (23,2)	0,075
Лабораторные данные			
Общий ХС (ммоль/л)	4,9 [4,1;5,7]	5,1 [4,1;6,1]	0,667
ХС ЛНП (ммоль/л)	2,8 [2,2;3,5]	2,9 [2,2;3,8]	0,429
Триглицериды (ммоль/л)	1,8 [1,4;2,4]	1,7 [1,2;2,3]	0,166
Глюкоза, венозная плазма (ммоль/л)	5,5 [5,1;6,4]	5,5 [5,0;6,4]	0,588
Креатинин (мкмоль/л)	83,0 [71,0;100,0]	82,5 [72,0;102,0]	0,812
СКФ, СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73 м ²)	83,8 [67,2;102,7]	82,3 [65,6;98,4]	0,345
ЭхоКГ			
Левое предсердие (см)	4,1 [3,8;4,5]	4,3 [3,9;4,5]	0,016
Межжелудочковая перегородка (см)	1,0 [1,0;1,1]	1,1 [1,0;1,2]	0,018
Задняя стенка ЛЖ (см)	1,0 [1,0;1,2]	1,1 [1,0;1,2]	0,060
Конечный диастолический объем ЛЖ (мл)	155,0 [135,5;184,0]	151,5 [135,0;187,5]	0,911
Конечный систолический объем ЛЖ (мл)	62,0 [47,0;91,0]	61,0 [49,0;88,0]	0,914
Конечный диастолический размер ЛЖ (см)	5,6 [5,3;6,2]	5,5 [5,2;6,1]	0,698
Конечный систолический размер ЛЖ (см)	3,8 [3,4;4,6]	3,8 [3,5;4,6]	0,576
Индекс массы миокарда ЛЖ (г/м ²)	156,0 [130,7;182,9]	162,3 [127,9;200,0]	0,277
Фракция выброса ЛЖ (%)	60,0 [51,0;64,0]	60,0 [51,5;64,0]	0,671
Е/А	0,9 [0,7;1,2]	0,8 [0,7;1,1]	0,090

Примечание: данные указаны в виде Me [LQ;UQ], если не указано иное.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХС — холестерин, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, Е/А — отношение скоростей раннего (Е) и позднего (А) наполнения желудочков, haSTART — сердечно-лodyжечный индекс жесткости (Stiffness of ARteries), Me — медиана.

Результаты

В изучаемой выборке пациенты первой группы haSTART ≥Me были статистически значимо старше, чем пациенты второй группы haSTART <Me (p<0,001). В обеих группах преобладали мужчины (76,2%), большинство имели в анамнезе артериальную гипертензию (86,3%), инфаркт миокарда (61,0%) и хроническую сердечную недостаточность I-II функционального класса (66,8%). Ранее перенесли реваскуляри-

зацию миокарда 9,0% пациентов, острое нарушение мозгового кровообращения встречалось ранее в 6,6% случаев. Сахарный диабет 2 типа был диагностирован у 15,2% пациентов. Несмотря на то, что пациенты с ЛПИ <0,9 исключались из исследования, мультифокальный атеросклероз >50% в изучаемой выборке встречался в 19,0% случаях. Не было выявлено статистически значимых различий в исходных лабораторных параметрах между группами. По результатам эхо-

Таблица 2

Тяжесть поражения коронарных артерий и интраоперационная характеристика пациентов ИБС

Показатели	I группа, haSTART < Me (n=118)	II группа, haSTART ≥ Me (n=138)	p
Коронарография			
Поражение ствола ЛКА (n, %)	27 (22,9)	26 (18,8)	0,426
Поражение одной КА (n, %)	21 (17,8)	24 (17,4)	0,932
Поражение двух КА (n, %)	40 (33,9)	45 (32,6)	0,827
Поражение трех КА (n, %)	49 (41,5)	62 (44,9)	0,584
Интраоперационные данные			
Euroscore (баллы)	2,0 [1,0;3,0]	3,0 [2,0;4,0]	0,052
Euroscore (%)	1,33 [0,88;2,2]	1,7 [1,2;2,8]	0,001
Операция с ИК (n, %)	105 (89,0)	114 (82,6)	0,148
Количество шунтов	3,0 [2,0;3,0]	3,0 [2,0;3,0]	0,748
Длительность ИК (мин)	96,0 [77,0;110,0]	98,0 [81,0;111,0]	0,413
Длительность операции (мин)	240,0 [201,0;300,0]	246,0 [198,0;300,0]	0,772
Вентрикулопластика (n, %)	5 (4,2)	8 (5,8)	0,571
Тромбэктомия (n, %)	4 (3,4)	3 (2,2)	0,552
КЭЭ (n, %)	2 (1,7)	3 (2,2)	0,784
Радиочастотная абляция (n, %)	2 (1,7)	2 (1,5)	0,874

Примечание: данные указаны в виде Me [LQ;UQ], если не указано иное.

Сокращения: ИК — искусственное кровообращение, КА — коронарная артерия, КЭЭ — каротидная эндартэктомия, ЛКА — левая коронарная артерия, haSTART — сердечно-лодыжечный индекс жесткости (Stiffness of ARteries), Me — медиана.

Таблица 3

Показатели гемодинамики и сосудистой жесткости по данным сфигмографии у больных ИБС

Показатели	I группа, haSTART < Me (n=118)	II группа, haSTART ≥ Me (n=138)	p
R-САД (мм рт.ст.)	125,5 [114,0;136,0]	132,0 [121,0;147,0]	<0,001
L-САД (мм рт.ст.)	128,5 [118,0;143,0]	133,5 [122,0;146,0]	0,116
R-ДАД (мм рт.ст.)	77,0 [70,0;83,0]	81,0 [74,0;88,0]	<0,001
L-ДАД (мм рт.ст.)	80,0 [73,0;85,0]	82,0 [77,0;89,0]	<0,001
R-ПАД (мм рт.ст.)	50,0 [44,0;60,0]	56,0 [46,0;65,0]	0,054
L-ПАД (мм рт.ст.)	51,5 [44,5;59,0]	54,0 [47,0;63,0]	0,165
R-haСПВ	7,3 [6,8;7,7]	8,5 [8,0;9,2]	<0,001
L-haСПВ	7,2 [6,8;7,7]	8,4 [8,0;9,4]	<0,001
R-haSTART	7,5 [6,6;7,9]	9,9 [8,9;11,4]	<0,001
L-haSTART	7,1 [6,4;7,5]	10,0 [8,7;10,9]	<0,001
R-CAVI	7,9 [7,2;8,1]	9,2 [8,7;9,8]	<0,001
L-CAVI	7,8 [7,2;8,1]	9,2 [8,7;9,8]	<0,001
R-ЛПИ	1,1 [1,02;1,2]	1,2 [1,1;1,2]	0,19
L-ЛПИ	1,1 [1,02;1,1]	1,1 [1,03;1,2]	0,104

Примечание: данные указаны в виде Me [LQ;UQ], если не указано иное.

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, ПАД — пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, CAVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (Cardio-Ankle Vascular Index), haSTART — сердечно-лодыжечный индекс жесткости (Stiffness of ARteries), haСПВ — метод определения сердечно-лодыжечной СПВ, Me — медиана, R — справа, L — слева.

кардиографии Me размера левого предсердия и межжелудочковой перегородки была выше у пациентов с haSTART ≥ Me, чем в группе haSTART < Me (p=0,016 и p=0,018, соответственно). Остальные эхокардиографические параметры были сопоставимы (табл. 1).

У пациентов haSTART ≥ Me были выше показатели по шкале EuroSCORE II, которая позволяет рассчитать риск смерти после операции на сердце, по сравнению с пациентами haSTART < Me (p=0,001).

При анализе исходных анатомических характеристик коронарных артерий статистически достоверных различий между группами выявлено не было, что объясняет и отсутствие различий по количеству наложенных коронарных шунтов во время операции (табл. 2).

В таблице 3 представлены результаты для всех анализируемых параметров гемодинамики и сосудистой жесткости, измеренных при помощи сфигмографии. Отмечены статистически достоверно большие

Таблица 4
Осложнения десятилетнего периода
в зависимости haSTART

Показатели	I группа, haSTART <Me (n=118)	II группа, haSTART ≥Me (n=138)	p
Смерть	23 (19,5)	47 (34,1)	0,009
Сердечная смерть	10 (8,5)	32 (23,2)	0,001
ИМ нефатальный	8 (6,8)	6 (4,4)	0,394
ОНМК нефатальный	7 (5,9)	12 (8,7)	0,401
ККТ (смерть+ИМ+ОНМК)	36 (30,5)	63 (45,7)	0,013

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ККТ — комбинированная конечная точка, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, haSTART — сердечно-лодыжечный индекс жесткости (STiffness of ARteries), Me — медиана.

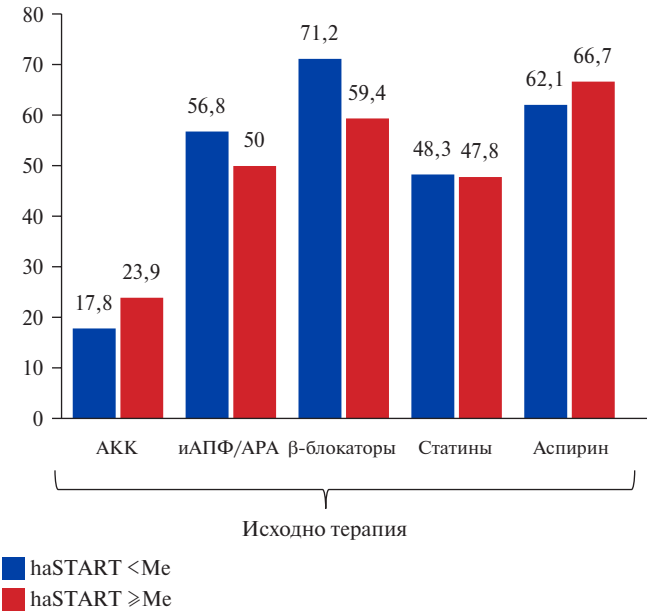


Рис. 2. Прием оптимальной медикаментозной терапии в группах в зависимости от индекса haSTART исходно и через 10 лет наблюдения.
Сокращения: АКК — антагонисты кальциевых каналов, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II типа, иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, haSTART — сердечно-лодыжечный индекс жесткости (STiffness of ARteries), Me — медиана.

значения CAVI и haСПВ в группе с haSTART ≥Me, в сравнении с группой, где индекс haSTART <Me ($p<0,001$). Уровень АД в обеих группах был в пределах оптимальных значений, однако во второй группе с haSTART ≥Me он был статистически достоверно выше, чем в первой группе с haSTART <Me ($p<0,001$). При этом Me пульсового АД статистически не различалась в обеих группах и была <60 мм рт.ст.

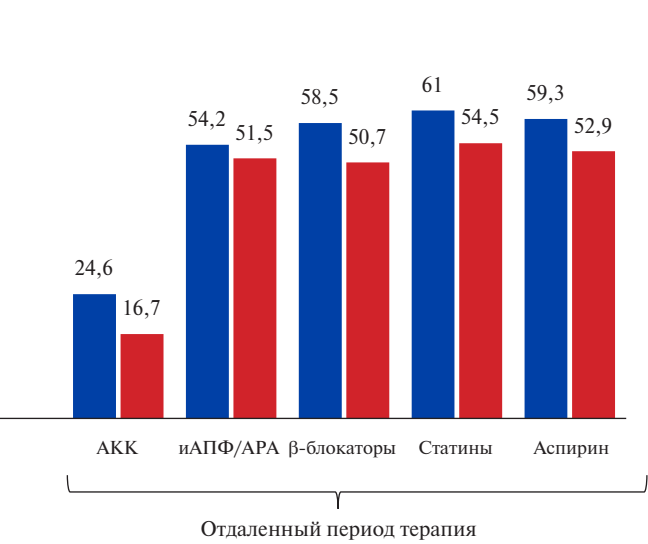
За все время наблюдения частота приема медикаментозной терапии была низкой в обеих группах и не имела статистических различий между группами ($p>0,05$) (рис. 2).

За период наблюдения в обследованной выборке произошло 70 (27,3%) смертей от всех причин, из них 42 (16,4%) — от сердечно-сосудистых событий. Количество случаев ККТ составило 99 (38,7%),

Таблица 5
Сравнение выживаемости между группами
haSTART ≥Me и haSTART <Me (Лог-ранговый критерий,
тесты Бреслоу, Тарона-Уэра)

	Chi-Square	df	Sig.
Сравнение выживаемости MACE			
Лог-ранговый критерий	4,684	1	0,030
Тест Бреслоу	6,990	1	0,008
Тест Тарона-Уэра	6,545	1	0,011
Сравнение выживаемости без MACE			
Лог-ранговый критерий	4,154	1	0,042
Тест Бреслоу	4,968	1	0,026
Тест Тарона-Уэра	4,968	1	0,026

Сокращение: MACE – неблагоприятные сердечно-сосудистые события.



включая нефатальный инфаркт миокарда у 14 (5,5%) и инсульт у 19 (7,4%) больных. При этом летальный исход от всех причин достоверно чаще встречался в группе с haSTART ≥Me у 47 (34,1%) пациентов, в группе с haSTART <Me у 23 (19,5%), $p=0,009$. Смерть от сердечных причин также чаще наблюдалась во второй группе, чем в первой (23,2% vs 8,5%, $p=0,001$). У больных с haSTART ≥Me ККТ отмечалась в 63 (45,7%) случаях, по сравнению с больными с haSTART <Me — в 36 (30,5%) случаях, $p=0,013$ (табл. 4).

Среди больных с наступлением летального исхода была выше частота больных со значениями haSTART ≥Me (рис. 3), чем в группе выживших (67,1% и 48,9%, $p=0,009$). Похожая тенденция отмечена и среди больных с развитием ККТ — частота выявления у них

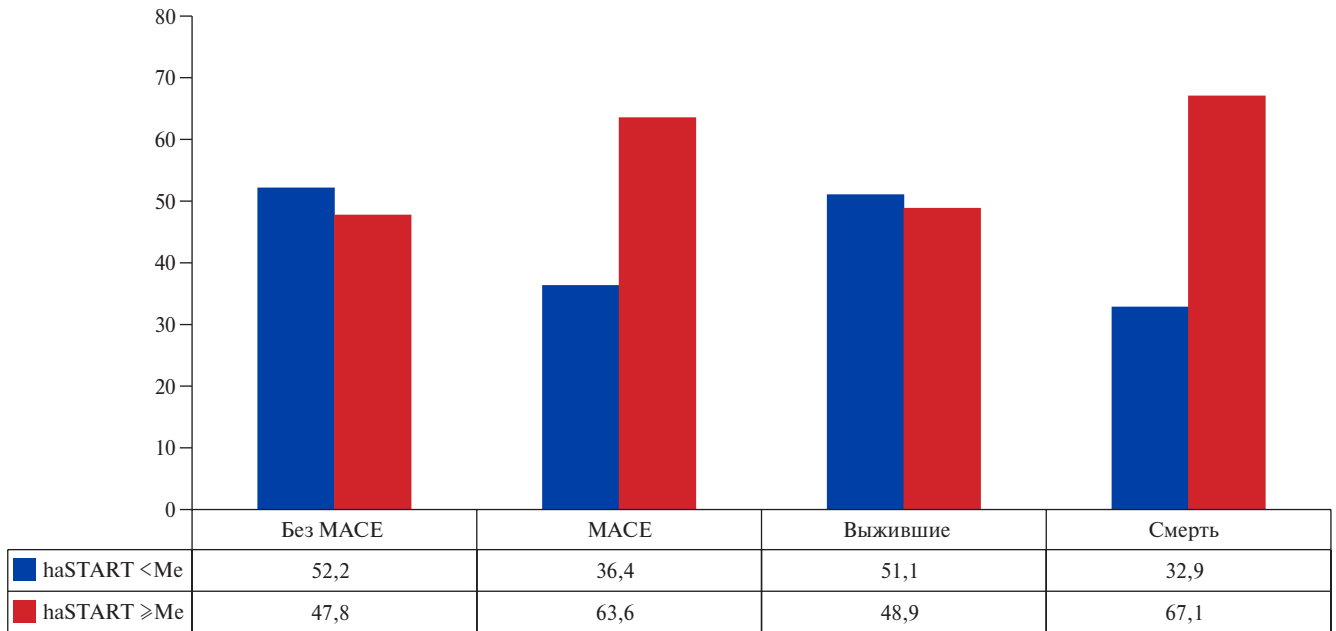


Рис. 3. Состояние сосудистой жесткости haSTART в группах с наличием/отсутствием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и летального исхода при длительном наблюдении после АКШ.

Сокращения: MACE — неблагоприятные сердечно-сосудистые события, haSTART — сердечно-лодыжный индекс жесткости (Stiffness of ARteries), Me — медиана.

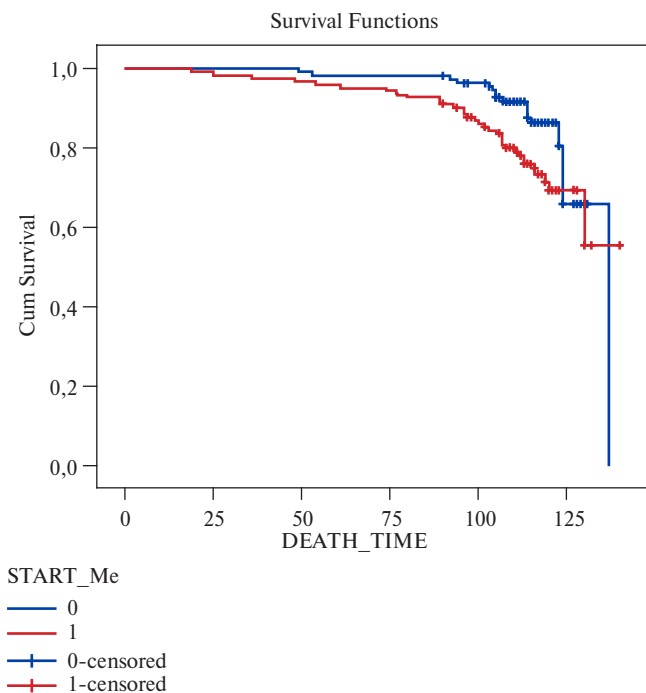


Рис. 4. Влияние индекса haSTART на долгосрочную выживаемость после АКШ.
Примечание: Группа 1 — haSTART ≥ Me, Группа 2 — haSTART < Me.

значений индекса haSTART ≥ Me составила 63,6%, что было достоверно выше, чем в группе выживших без сердечно-сосудистых событий (47,8%, $p=0,013$).

Кривые Каплана-Мейера выявили лучший долгосрочный прогноз в группе со значениями индекса

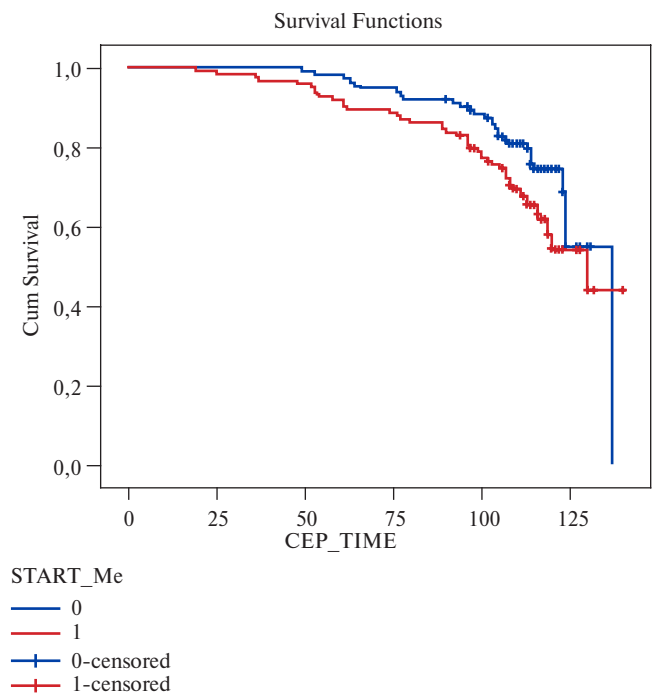


Рис. 5. Влияние индекса haSTART на долгосрочную выживаемость без событий после АКШ.
Примечание: Группа 1 — haSTART ≥ Me, Группа 2 — haSTART < Me.

haSTART < Me по сравнению с группой, в которой индекс haSTART был ≥ Me (рис. 4, 5). Различия были статистически значимыми как для показателей выживаемости ($p=0,030$, $p=0,008$ и $p=0,011$, соответственно, для лог-рангового критерия, тестов Бреслоу и Тарона-

Уэра), так и для выживания без событий ($p=0,042$, $p=0,026$ и $p=0,026$, соответственно, для лог-рангового критерия, тестов Бреслоу и Тарона-Уэра) (табл. 5).

Обсуждение

В настоящем исследовании впервые было показано, что новый индекс сосудистой жесткости haSTART имеет прогностическую ценность в долгосрочном наблюдении за пациентами ИБС после операции АКШ. Во-первых, в группе с индексом haSTART $\geq$ Me в период наблюдения чаще наблюдались смерть от всех причин, сердечно-сосудистая смерть и развитие ККТ. Во-вторых, группа с индексом haSTART $<$ Me имела лучшую выживаемость и лучшую выживаемость без событий по сравнению с пациентами, у которых индекс haSTART $\geq$ Me по данным лонг-рангового критерия при анализе кривых Каплана-Майера.

До настоящего времени не проводилось исследований прогностического значения индекса артериальной жесткости START. Этот индекс разработан в качестве альтернативы индексу CAVI, поскольку он также не зависит от уровня АД, поэтому предыдущие исследования были направлены на сопоставление этих индексов [10–14]. Так, в многоцентровом исследовании на базе пяти клинических центров с включением 928 человек, как здоровых лиц, так и больных артериальной гипертонией, показано, что индекс артериальной жесткости haSTART достоверно коррелирует с индексом CAVI. При этом не выявлено существенных различий между этими индексами в количественной взаимосвязи с АД, индексом массы тела, частотой сердечных сокращений и полом у различных подгрупп обследованных. Другими словами, несмотря на различия в методах расчета индексов, сравнительный анализ показал, что индексы сходным образом ведут себя в отношении корреляций с различными демографическими и физиологическими показателями [12]. В дальнейшем аналогичные корреляции между показателями haSTART и CAVI были выявлены у больных ИБС [14]. Важно подчеркнуть, что индекс haSTART следует тем же закономерностям, что и CAVI, что позволяет предположить, что индексы схожи в оценке сосудистой жесткости и, следовательно, предполагают одинаковую эффективность haSTART в качестве прогностического маркера для оценки сердечно-сосудистого риска. Однако это предположение не означает, что индекс haSTART обладает схожим с индексом CAVI прогностическим значением, это требовало подтверждения в соответствующих исследованиях. Необходимость такого анализа можно проиллюстрировать примером другой модификации индекса CAVI — индексом CAVI0, который был разработан с целью его дальнейшего улучшения и был призван в еще большей степени нивелировать зависимость от АД [15]. Тем не менее CAVI продемонстрировал большую точ-

ность в клинических ситуациях и имел лучшую прогностическую ценность по сравнению как с CAVI0, так и с другим показателем артериальной жесткости, плече-лодыжечной СПВ [8]. В настоящем исследовании нам удалось продемонстрировать прогностическую ценность индекса haSTART, подтвердив предположение авторов вышеупомянутой статьи [12]. Ранее было показано, что индекс CAVI имеет влияние на долгосрочный прогноз у больных ИБС [7], а также на прогноз в других когортах больных [5]. Настоящее исследование показало, что, по крайней мере, у больных ИБС индекс haSTART имеет сходное прогностическое значение. Насколько оно подтвердится в других обследованных когортах — требуются дополнительные исследования.

Клиническое значение исследования — наличие отечественного индекса позволит использовать его в отечественных недорогих приборах, необходимость разработки которых отмечалась ранее [12]. Это, в свою очередь, открывает широкие перспективы использования оценки артериальной жесткости в программах первичной и вторичной профилактики [3], донозологической диагностики, выявления субклинических проявлений атеросклероза артерий нижних конечностей. В этом плане будут необходимы исследования как по возможности оценки изменений индекса haSTART под влиянием лечебных и профилактических мероприятий, так и прогностические возможности серийной оценки индекса haSTART. Первые шаги в данном направлении уже сделаны, в исследовании нашей группы было показано, что у больных ИБС через год после операции КШ уменьшение индекса сосудистой жесткости haSTART наблюдалось в половине случаев. В этой группе было больше женщин, они чаще принимали антагонисты кальциевых каналов, чаще наблюдались в течение года у кардиолога. Были выявлены также неблагоприятные факторы, ассоциированные с возрастанием индекса haSTART — помимо возраста больных это было наличие коморбидных заболеваний (сахарный диабет, мультифокальный атеросклероз, сердечная недостаточность), а также дистрессорного типа личности Д.

Ограничения исследования. Исследование является пилотным, в связи с чем для подтверждения настоящих выводов требуется продолжение наблюдения. Во-первых, в настоящее время не существуют нормативных значений индекса haSTART, поэтому мы не могли распределить пациентов на группы с нормальными или патологическими значениями haSTART, как это было в работах по оценке индекса CAVI [7]. Однако простая оценка индекса haSTART (выше/ниже Me) позволила нам сформировать группы больных ИБС с различным отдаленным прогнозом. Во-вторых, мы не сравнивали прогностическую ценность индексов haSTART и CAVI, возможно, это могло бы более точно позиционировать использова-

ние этих индексов на практике. Это задача будущих исследований, хотя индекс haSTART разрабатывается для тех ситуаций, когда использование индекса CAVI невозможно (например, при использовании другого устройства). В-третьих, оценка индекса haSTART проводилась ретроспективно, что не позволяет оценить эффекты отдельных вмешательств, направленных на коррекцию факторов риска или медикаментозную терапию. В-четвертых, когорта пациентов ограничена пациентами с ИБС, перенесшими операцию АКШ. Остается неясным, можно ли распространить результаты этого исследования на другие заболевания. В-пятых, исследование проводилось в одном из российских центров; неясно, можно ли распространить его результаты на другие центры и регионы. Тем не менее сам факт выявления прогностического влияния индекса haSTART заслуживает внимания и подтверждения в дальнейших исследованиях.

Заключение

Настоящее исследование показало, что оценка индекса жесткости артерий haSTART перед операцией АКШ, возможно, имеет прогностическое значе-

ние в отдаленном периоде наблюдения за больными ИБС, в данном аспекте, планируются дальнейшие исследования. Также необходимо изучить, может ли динамика индекса haSTART при его серийной оценке влиять на прогноз у этих больных, а также какие вмешательства могут влиять на динамику этого индекса.

Отношения и деятельность. Результаты получены при поддержке Российской Федерации в лице Министерства науки и высшего образования РФ в рамках Соглашения о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий от "30" сентября 2022г № 075-15-2022-1202, комплексной научно-технической программы полного инновационного цикла "Разработка и внедрение комплекса технологий в областях разведки и добычи твердых полезных ископаемых, обеспечения промышленной безопасности, биоремедиации, создания новых продуктов глубокой переработки из угольного сырья при последовательном снижении экологической нагрузки на окружающую среду и рисков для жизни населения", утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации от 11 мая 2022г № 1144-р.

Литература/References

- Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e596-646. doi:10.1161/CIR.0000000000000678.
- Sang T, Lv N, Dang A, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity and prognosis in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res*. 2021;44(9):1175-85. doi:10.1038/s41440-021-00678-2.
- Vasyuk YuA, Ivanova SV, Shkolnik EL, et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4-19. (In Russ.) Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(2):4-19. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19.
- Shirai K, Utino J, Otsuka K, et al. Novel Blood Pressure-independent Arterial Wall Stiffness Parameter; Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI). *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2006;13(2):101-7. doi:10.5551/jat.13101.
- Namba T, Masaki N, Takase B, Adachi T. Arterial Stiffness Assessed by Cardio-Ankle Vascular Index. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(15):3664. doi:10.3390/ijms20153664.
- Matsushita K, Ding N, Kim ED, et al. Cardio-ankle vascular index and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis of prospective and cross-sectional studies. *J. Clin. Hypertens*. 2019;21:16-24. doi:10.1111/jch.13425.
- Zairova AR, Rogozha AN, Oshchepkova EV, et al. Contribution of cardio-ankle vascular index to prediction of cardiovascular events in the adult urban population: data from the ESSE-RF study (Tomsk). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2967. (In Russ.) Заирова А.Р., Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В. и др. Значение показателя артериальной жесткости "сердечно-лодыжечный сосудистый индекс — CAVI" для прогноза сердечно-сосудистых событий в популяционной выборке взрослого городского населения (по материалам исследования ЭССЕ-РФ, Томск). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2967. doi:10.15829/1728-8800-2021-2967.
- Sumin AN, Shcheglova AV, Zhidkova II, et al. Assessment of Arterial Stiffness by Cardio-Ankle Vascular Index for Prediction of Five-Year Cardiovascular Events After Coronary Artery Bypass Surgery. *Global Heart*. 2021;16(1):90. doi:10.5334/gh.1053.
- Shirai K, Suzuki K, Tsuda S, et al. Comparison of Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) and CAVI0 in Large Healthy and Hypertensive Populations. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26(7):603-15. doi:10.5551/jat.48314.
- Bakholdin IB, Milyagin VA, Talov AV, et al. The STELARI START index a new promising indicator of vascular stiffness. *Vestnik of the SSMA*. 2022;21(3):95-192. (In Russ.) Бахолдин И.Б., Милиагин В.А., Талов А.В. и др. Индекс STELARI START — новый перспективный показатель сосудистой жесткости. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2022;21(3):95-192. doi:10.37903/vsgma.2022.3.11.
- Sumin AN, Shcheglova AV, Bakholdin IB. The possibilities of the new START indicator in the assessment of vascular stiffness in healthy individuals. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2023;29(1):38-50. (In Russ.) Сумин А.Н., Щеглова А.В., Бахолдин И.Б. Возможности нового показателя START в оценке сосудистой жесткости у здоровых лиц. *Артериальная гипертензия*. 2023;29(1):38-50. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-1-38-50.
- 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.
- Sumin AN, Shcheglova AV, Bakholdin IB. Comparative analysis of START and CAVI arterial stiffness scores in hypertensive patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(3):3473. (In Russ.) Сумин А.Н., Щеглова А.В., Бахолдин И.Б. Сравнительный анализ значений индексов артериальной жесткости START и CAVI у больных артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(3):3473. doi:10.15829/1728-8800-2023-3473.
- Sumin AN, Shcheglova AV, Gorelova IV, et al. Potential of the novel START index in assessing arterial stiffness in patients with coronary artery disease. *Russian Open Medical Journal*. 2023;12:e0410. doi:10.15275/rusomj.2023.0410.
- Spronck B, Avolio AP, Tan I, et al. Arterial stiffness index beta and cardio-ankle vascular index inherently depend on blood pressure but can be readily corrected. *J Hypertens*. 2017;35(1):98-104. doi:10.1097/HJH.0000000000001132.



Эффективность прогностических шкал в оценке риска впервые возникшей фибрилляции предсердий у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства

Пак Р.Л.^{1,3}, Гельцер Б.И.¹, Шахгельдян К.И.^{1,2}, Куksин Н.С.¹, Кокарев Е.А.³, Котельников В.Н.¹

Цель. Сравнительная оценка эффективности шкал POAF, PAFAC, COM-AF, HATCH, ms2HEST и CHA₂DS₂-VASc для прогнозирования впервые возникшей фибрилляции предсердий (ФП) у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнСТ) после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и разработка новых прогностических моделей на основе методов машинного обучения.

Материал и методы. Проведено одноцентровое ретроспективное исследование по данным 3449 электронных историй болезни пациентов с ИМнСТ. Было выделено 2 группы лиц, в первую из которых вошли 312 (9%) пациентов с впервые зарегистрированной ФП в послеоперационном периоде ЧКВ, а во вторую — 3139 (91%) больных без нарушения сердечного ритма. Для прогнозирования ФП использовали методы однофакторной и многофакторной логистической регрессии (ОЛР и МЛР), дерево решений (ДР), искусственные нейронные сети (ИНС).

Результаты. Результаты исследования показали, что из 6 анализируемых шкал только 4 (ms2HEST, COM-AF, CHA₂DS₂-VASc и HATCH) обладают приемлемым прогностическим потенциалом в отношении "новой" ФП после ЧКВ, что документировалось значениями метрики AUC в моделях ОЛР, разработанных на основе предикторов, представленных суммой баллов каждой из шкал (AUC 0,736, 0,731, 0,71 и 0,702, соответственно). Интегративная модель ИНС, объединяющая прогностический ресурс 6 шкал, демонстрировала более высокую точность, чем модели ДР и МЛР (AUC — 0,759 vs 0,745 и 0,755, p-value<0,0001).

Заключение. Дальнейшие исследования, направленные на повышение качества прогностических моделей послеоперационной ФП у больных ИМнСТ после ЧКВ, могут быть связаны с поиском новых предикторов, характеризующих степень поражения коронарного русла и эффективность его восстановления, интенсивность воспалительного ответа, электрофизиологический статус миокарда и др.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, фибрилляция предсердий, чрескожное коронарное вмешательство, машинное обучение, прогнозирование.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках проекта FZNS-2023-0010 Госзадания ДВФУ.

¹ФГАОУ ВО Дальневосточный федеральный университет, Владивосток;

²ФГБОУ ВО Владивостокский государственный университет, Владивосток;

³ГБУЗ Приморская краевая клиническая больница № 1, Владивосток, Россия.

Пак Р.Л. — ассистент, Школа медицины и наук о жизни, м.н.с. лаборатории анализа больших данных в здравоохранении и медицине; врач анестезиолог-

реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии регионального сосудистого центра, ORCID: 0009-0004-3745-5399, Гельцер Б.И. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, Школа медицины и наук о жизни, зам. директора по научной работе, ORCID: 0000-0002-9250-557X, Шахгельдян К.И. — д.т.н., доцент, Школа медицины и наук о жизни, зав. лабораторией анализа больших данных в здравоохранении и медицине, директор Научно-образовательного центра искусственного интеллекта, ORCID: 0000-0002-4539-685X, Куksин Н.С. — аспирант, Институт математики и компьютерных технологий, ORCID: 0009-0005-9106-0117, Кокарев Е.А. — к.м.н., зав. отделением реанимации и интенсивной терапии отделения реанимации и интенсивной терапии регионального сосудистого центра, ORCID: 0009-0005-9106-0117, Котельников В.Н.* — д.м.н., профессор, Школа медицины, профессор департамента клинической медицины, ORCID: 0000-0001-5830-1322.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

671235@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, ДР — дерево решений, ГЛ — госпитальная летальность, ИМнСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИНС — искусственная нейронная сеть, МЕ — медиана, МЛР — многофакторная логистическая регрессия, МО — машинное обучение, ОЛР — однофакторная логистическая регрессия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов, ПоФП — послеоперационная фибрилляция предсердий, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиография.

Рукопись получена 10.09.2024

Рецензия получена 30.10.2024

Принята к публикации 17.11.2024



Для цитирования: Пак Р.Л., Гельцер Б.И., Шахгельдян К.И., Куksин Н.С., Кокарев Е.А., Котельников В.Н. Эффективность прогностических шкал в оценке риска впервые возникшей фибрилляции предсердий у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(12):6125. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6125. EDN ZDFYDZ

Efficiency of prognostic scores in predicting the new-onset atrial fibrillation in patients with ST-elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention

Pak R. L.^{1,3}, Geltser B. I.¹, Shakhgelyan K. I.^{1,2}, Kuksin N. S.¹, Kokarev E. A.³, Kotelnikov V. N.¹

Aim. To compare the effectiveness of the POAF, PAFAC, COM-AF, HATCH, ms2HEST and CHA₂DS₂-VASc scores for predicting new-onset atrial fibrillation (AF) in patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) after percutaneous coronary intervention (PCI), as well as to develop novel prognostic models based on machine learning methods.

Material and methods. This single-center retrospective study was conducted using data from 3449 electronic health records of patients with STEMI. Two groups of individuals were identified, the first of which included 312 (9%) patients with new-onset AF in the postoperative period of PCI, and the second — 3139 (91%) patients without cardiac arrhythmia. To predict AF, univariate and multivariate

logistic regression (ULR and MLR), decision tree (DT), artificial neural networks (ANN) were used.

Results. The study results showed that of the 6 analyzed scores, only 4 (mc2HEST, COM-AF, CHA₂DS₂-VASC and HATCH) have an acceptable prognostic potential for new-onset AF after PCI, which was documented by the AUC metrics in the ULR models developed on the basis of the sum of points of each score (AUC — 0,736, 0,731, 0,71 and 0,702, respectively). The integrative ANN model, combining the prognostic resource of 6 scores, demonstrated higher accuracy than the DT and MLR models (AUC — 0,759 vs 0,745 and 0,755, p-value<0,0001).

Conclusion. Further studies aimed at improving the quality of AF prognostic models in patients with STEMI after PCI may involve searching for novel predictors characterizing severity of coronary involvement and effectiveness of its restoration, inflammatory response, myocardial electrophysiological status, etc.

Keywords: ST-elevation myocardial infarction, atrial fibrillation, percutaneous coronary intervention, machine learning, forecasting.

Relationships and Activities. The study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the project FZNS-2023-0010 of the State Assignment of Far Eastern Federal University.

¹Far Eastern Federal University, Vladivostok; ²Vladivostok State University, Vladivostok; ³Primorsky Regional Clinical Hospital № 1, Vladivostok, Russia.

Pak R. L. ORCID: 0009-0004-3745-5399, Geltser B. I. ORCID: 0000-0002-9250-557X, Shakhgeldyan K. I. ORCID: 0000-0002-4539-685X, Kuksin N. S. ORCID: 0009-0005-9106-0117, Kokarev E. A. ORCID: 0000-0002-8726-0491, Kotelnikov V. N. * ORCID: 0000-0001-5830-1322.

*Corresponding author:
671235@mail.ru

Received: 10.09.2024 **Revision Received:** 30.10.2024 **Accepted:** 17.11.2024

For citation: Pak R. L., Geltser B. I., Shakhgeldyan K. I., Kuksin N. S., Kokarev E. A., Kotelnikov V. N. Efficiency of prognostic scores in predicting the new-onset atrial fibrillation in patients with ST-elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(12): 6125. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6125. EDN ZDFYDZ

Ключевые моменты

- Из 6 анализируемых шкал-рискометров только 4 (mc2HEST, COM-AF, CHA₂DS₂-VASC и HATCH) обладают приемлемым предиктивным потенциалом в отношении "новой" фибрилляции предсердий у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства.
- Шкалы PAFAC и POAF имеют недостаточную прогностическую точность.
- Интегративная модель на основе искусственной нейронной сети, объединяющая прогностический ресурс 6 шкал, демонстрировала более высокую точность, чем модели, разработанные с помощью дерева решений и многофакторной логистической регрессии.

Key messages

- Of the 6 risk scores analyzed, only 4 (mc2HEST, COM-AF, CHA₂DS₂-VASC and HATCH) have acceptable predictive potential for new-onset atrial fibrillation in patients with ST-elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention.
- The PAFAC and POAF scales have insufficient prognostic accuracy.
- An integrated model based on an artificial neural network, combining the prognostic resource of 6 scores, demonstrated higher accuracy than models developed using a decision tree and multivariate logistic regression.

Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) на электрокардиограмме (ЭКГ) является наиболее опасной клинической формой ишемической болезни сердца и занимает ведущее место в структуре смертности среди населения в большинстве стран мира. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) относится к одной из основных стратегий реваскуляризации миокарда, широкое применение которой увеличивает продолжительность и качество жизни пациентов. Несмотря на постоянное совершенствование технологий ЧКВ при его выполнении по экстренным показаниям госпитальная летальность (ГЛ) у больных ИМпСТ составляет 4-7%. Одной из причин ГЛ при ИМпСТ являются нарушения сердечного ритма, в т.ч. послеоперационная фибрилляция предсердий (ПоФП). По данным

ряда исследований впервые возникающая или "новая" фибрилляция предсердий (ФП) фиксируется у 3-28% больных ИМпСТ, как до ЧКВ, так и после, широкая вариативность которой обусловлена различной степенью поражения коронарного русла, возрастом пациентов, активностью, профилем коморбидной патологии и другими факторами [1]. Около 70% всех случаев ФП у больных ИМпСТ определяются как "новые" [2]. Частота развития ПоФП, ассоциированной с ЧКВ, варьирует в диапазоне 6-21%, что чаще всего объясняется неуспешностью его выполнения или проявлениями реперфузионного синдрома [3]. ПоФП не только увеличивает продолжительность госпитализации больных ИМпСТ, но и значительно ухудшает их краткосрочные и долгосрочные прогнозы, что актуализирует необходимость своевременной оценки риска ее развития. Вместе с тем многофакторность и неоднородность патофизиологических механизмов

Таблица 1

Предикторы анализируемых шкал рискометрии впервые возникшей ФП у больных ИМпСТ

Шкала	Предикторы
POAF	Возраст (60-69 лет — 1 балл; 70-79 лет — 2 балла; ≥80 лет — 3 балла), ХОБЛ (1 балл), ФВ ЛЖ <30% (1 балл), СКФ <15 мл/мин или ЗПТ (1 балл), экстренность операции (1 балл), применение ВАБК (1 балл), хирургия клапанов сердца в анамнезе (1 балл)
PAFAC	Возраст >60 лет (5 баллов), европеоидная раса (5 баллов), СКФ <90 мл/мин (4 балла) и диаметр левого предсердия >4,5 см (4 балла)
COM-AF	Возраст (≥75 лет — 2 балла; 65-74 — 1 балл), женский пол (1 балл), ХСН (2 балла), АГ (1 балл), СД (1 балл), ОНМК или ТИА в анамнезе (2 балла)
HATCH	Возраст ≥75 лет (1 балл), АГ (1 балл), ОНМК или ТИА в анамнезе (2 балла), ХОБЛ (1 балл), ХСН (2 балла)
mc2NEST	Возраст (≥65 лет — 1 балл, ≥75 лет — 2 балла), ХОБЛ (1 балл), коронарная патология (1 балл), ГБ (1 балл), гипертиреоз (1 балл), ХСН (2 балла)
CHA ₂ DS ₂ -VASc	Возраст (≥75 лет — 2 балла; 65-74 — 1 балл), женский пол (1 балл), СД (1 балл), ОНМК или ТИА в анамнезе (2 балла), сосудистое заболевание (ИМ в анамнезе, атеросклероз периферических артерий или аорты; 1 балл), ХСН/систолическая дисфункция ЛЖ (1 балл)

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ВАБК — внутриаортальная баллонная контрпульсация, ГБ — гипертоническая болезнь, ЗПТ — заместительная почечная терапия, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФВ — фракция выброса, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

ПоФП, ассоциированной с ЧКВ, в определенной мере сдерживает создание универсального рискометрического инструмента для прогнозирования данного осложнения. В настоящее время для оценки риска "новой" ФП у больных ИМпСТ рассматриваются такие шкалы, как: POAF, PAFAC, COM-AF, CHA₂DS₂-VASc, HATCH и mc2NEST, среди которых только первые три исходно были предназначены для прогнозирования ФП после кардиохирургических операций [4-6]. Шкала mc2NEST разработана для прогнозирования риска развития ФП у лиц восточно-азиатской этнической группы при различных формах хронических заболеваний: сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ), хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и др., а шкала HATCH — для стратификации риска трансформации пароксизмальной ФП в персистирующую или постоянную форму [6, 7]. Шкала CHA₂DS₂-VASc является классическим инструментом для прогнозирования острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) и тромбоэмболических осложнений у больных с неклапанной ФП [6]. Структура всех анализируемых шкал включает показатели возраста и хронической сердечной недостаточности (ХСН). В большинстве из них используются данные о наличии в анамнезе СД, АГ, ХОБЛ, ОНМК или транзиторной ишемической атаки (ТИА). В отдельных шкалах в качестве предикторов представлены женский пол, гипертиреоз, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и др. Использование этих шкал для стратификации риска "новой" ФП при ИМпСТ в ряде исследований демонстрировало недостаточную точность прогноза, о чем свидетельствовали значения площади под ROC-кривой (AUC) <0,7, не соответствующие уровню приемлемости [8]. Применение для прогностических исследований современных технологий машинного обучения (МО) позволяет анализировать большие объемы данных и выявлять неочевидные закономерности, которые

могли быть упущены при использовании традиционных статистических методов.

Цель исследования состояла в оценке эффективности анализируемых шкал для стратификации риска впервые возникшей ФП у больных ИМпСТ после ЧКВ и разработке новых прогностических моделей на основе методов МО.

Материал и методы

Проведено одноцентровое ретроспективное исследование, в рамках которого анализировали данные 3449 электронных историй болезни пациентов (2403 мужчин и 1046 женщин) с ИМпСТ в возрасте от 26 до 93 лет с медианой (МЕ) 63 года и 95% доверительным интервалом [61;69], поступивших в 2017-2023гг в Региональный сосудистый центр ГБУЗ "Приморская краевая клиническая больница № 1" г. Владивостока. Критерии включения в исследование: больные с диагнозом ИМпСТ, которым в 1-е сутки пребывания в стационаре выполнено ЧКВ со стентированием инфаркт-зависимых артерий. Критерии исключения: пациенты с ИМпСТ с любой формой ФП при поступлении в стационар или имеющей место в анамнезе. Было выделено 2 группы лиц, в первую из которых вошли 312 (9%) пациентов с впервые зарегистрированной ФП в послеоперационном периоде ЧКВ, а во вторую — 3139 (91%) больных без нарушения сердечного ритма. Наличие ФП после ЧКВ подтверждали посредством непрерывного мониторинга ЭКГ в отделении реанимации и интенсивной терапии и ежедневного ЭКГ-контроля в кардиологическом отделении.

Для анализа риска развития ПоФП использовали 17 предикторов, входящих в структуру шкал POAF, PAFAC, COM-AF, HATCH, mc2NEST и CHA₂DS₂-VASc (табл. 1). В связи с тем, что внутриаортальная баллонная контрпульсация, представленная в шкале POAF, в нашем исследовании не применялась, данный признак исключался из анализа как предиктор

Таблица 2

Значения предикторов шкал-рискометров у больных ИМпСТ после ЧКВ в группах сравнения

Предиктор	Группа 1 (n=312)	Группа 2 (n=3139)	ОШ (95%) ДИ	p-value
Возраст, лет (Me, Q1;Q3)	69 [62;77]	61 [54;68]	—	<0,000001
Женский пол, абс. (%)	143 (45,83%)	904 (28,80%)	2,1 [1,65;2,65]	<0,000001
Европеоидная раса, абс. (%)	308 (98,7%)	3106 (98,95%)	0,82 [0,3;2,3]	0,706
АГ, абс. (%)	221 (70,83%)	1518 (48,36%)	2,6 [2,01;3,34]	<0,000001
ХСН, абс. (%)	245 (78,53%)	1041 (33,16%)	0,49 [0,36;0,68]	0,000025
СД, абс. (%)	91 (29,17%)	621 (19,78%)	1,7 [1,29;2,16]	0,000130
ОНМК или ТИА в анамнезе, абс. (%)	37 (11,86%)	103 (3,28%)	0,5 [0,34;0,76]	0,001200
ХОБЛ, абс. (%)	7 (2,24%)	17 (0,54%)	4,2 [1,7;10,2]	<0,000001
Гипертиреоз, абс. (%)	1 (0,32%)	2 (0,06%)	5,1 [0,45;55,8]	0,143
Заболевания периферических артерий и аорты, абс. (%)	7 (2,24%)	44 (1,4%)	1,6 [0,72;3,62]	0,24
ИМ в анамнезе	44 (14,1%)	343 (10,93%)	0,72 [0,51;1,01]	0,064496
СКФ <15 мл/мин, абс. (%)	6 (1,92%)	13 (0,41%)	4,7 [1,78;12,49]	0,002412
Потребность в ЗПТ, абс. (%)	11 (3,5%)	9 (0,29%)	12,7 [5,24;31]	<0,000001
ФВ ЛЖ <30%	9 (2,88%)	17 (0,54%)	5,5 [2,42;12,38]	0,000023
Диаметр левого предсердия >4,5 см, абс. (%)	52 (16,67%)	178 (5,67%)	3,4 [2,42;4,72]	<0,000001
Протезирование клапанов сердца в анамнезе, абс. (%)	0 (0,0%)	1 (0,03%)	—	—
Экстренность операции, абс. (%)	312 (100%)	3139 (100%)	—	—

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ЗПТ — заместительная почечная терапия, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

ФП. Конечная точка исследования была представлена впервые возникшей ФП у больных ИМпСТ после ЧКВ в форме категориального бинарного признака ("отсутствие" или "развитие").

Методы статистического анализа включали тесты Лиллиефорса, хи-квадрат, Фишера, Манна-Уитни и однофакторную логистическую регрессию (ОЛР). Показатели были представлены МЕ и квартильными диапазонами (Q1;Q3), т.к. их распределение не соответствовало нормальному. Статистическая значимость подтверждалась значением $p\text{-value} < 0,05$. Методы МО включали многофакторную логистическую регрессию (МЛР), дерево решений (ДР) и искусственную нейронную сеть (ИНС). Архитектура полносвязной ИНС состояла из трёх скрытых слоев с функцией активации "Relu", включавших 6, 8 и 10 нейронов, соответственно. В связи с тем, что риск ФП исходно был стратифицирован только по шкале PAFAC, нами была категоризована вероятность ее развития для каждой шкалы отдельно путем расчета медианных значений суммы баллов в группах сравнения. При этом МЕ суммы баллов больных без ФП соответствовала верхней границе низкого риска, а МЕ суммы баллов пациентов с ФП — нижней границе высокого риска.

Качество прогностических моделей оценивали по 6 метрикам: AUC, чувствительность (Sen), специфичность (Sp), положительное прогностическое значение (PPV), отрицательное прогностическое значение (NPV), среднее значение точности измерений и отзыва (F1).

Дизайн исследования включал 3 этапа. На первом из них в группах сравнения был проведен статистический анализ значений 17 предикторов, используемых в анализируемых шкалах. На втором этапе стратифицировали риск ФП для каждой из шкал и определяли их способность оценивать вероятность развития ФП на исследуемой выборке. На третьем этапе разрабатывали прогностические модели ФП. В алгоритмах на основе ОЛР в качестве единственного предиктора использовали сумму баллов отдельных шкал. Структура моделей МЛР, ДР и ИНС включала комбинацию из 6 предикторов, представленных в форме балльных оценок каждой из шкал. Данные для обучения, кросс-валидации и заключительного тестирования были разделены следующим образом: 30% — для заключительного тестирования, 70% — для обучения и кросс-валидации, которая проводилась методом стратифицированного Монте-Карло на 50 выборках. Анализ данных и разработка моделей выполнялась на языке Python.

Результаты

Межгрупповой анализ предикторов ФП, входящих в структуру отдельных шкал, показал, что большинство из них имеют статистически значимые различия (табл. 2). Так, среди больных первой группы преобладали лица старшего возраста и женского пола, а в их анамнезе чаще фиксировались СД, АГ, ХОБЛ, ХСН. При этом распространенность предшествующего инфаркта миокарда, гипертиреоза, заболеваний

Таблица 3

Стратификация риска развития ФП у больных ИМпST после ЧКВ на основе анализируемых шкал

Предиктор	Группа 1 (n=310)	Группа 2 (n=3139)	ОШ (95%) ДИ	PPV	NPV	p-value
ROAF						
Сумма баллов (ME, Q1;Q3)	3 [2;3]	2 [1;2]	—	0,201	0,513	<0,000001
Низкий риск (0-2), абс. (%)	152 (48,72%)	2503 (79,74%)	0,24 [0,19;0,31]	0,201	0,513	<0,000001
Высокий риск (3-9), абс. (%)	160 (51,28%)	636 (20,26%)	4,1 [3,26;5,26]	0,286	0,173	<0,000001
PAFAC						
Сумма баллов (ME, Q1;Q3)	10 [10;10]	10 [5;10]	—	0,133	0,808	<0,000001
Низкий риск (0-5), абс. (%)	38 (12,18%)	1098 (34,98%)	0,26 [0,18;0,36]	0,118	0,885	<0,000001
Средний риск (6-7), абс. (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	—	—	—	—
Высокий риск (8-18), абс. (%)	274 (87,82%)	2041 (65,02%)	3,9 [2,74;5,49]	0,133	0,808	<0,000001
COM-AF						
Сумма баллов (ME, Q1;Q3)	3 [2;5]	2 [1;3]	—	0,164	0,683	<0,000001
Низкий риск (0-2), абс. (%)	99 (31,73%)	2056 (65,50%)	0,24 [0,19;0,31]	0,164	0,683	<0,000001
Высокий риск (3-9), абс. (%)	213 (68,27%)	1083 (34,50%)	4,1 [3,18;5,24]	0,222	0,497	<0,000001
HATCH						
Сумма баллов (ME, Q1;Q3)	2 [1;2]	1 [0;1]	—	0,205	0,51	<0,000001
Низкий риск (0-1), абс. (%)	153 (49,04%)	2521 (80,31%)	0,24 [0,19;0,30]	0,205	0,51	<0,000001
Высокий риск (2-7), абс. (%)	159 (50,96%)	618 (19,69%)	4,2 [3,34;5,38]	0,273	0,218	<0,000001
mc2NEST						
Сумма баллов (ME, Q1;Q3)	3 [2;4]	2 [1;3]	—	0,178	0,699	<0,000001
Низкий риск (0-2), абс. (%)	94 (30,13%)	2129 (67,82%)	0,2 [0,16;0,26]	0,178	0,699	<0,000001
Высокий риск (3-8), абс. (%)	218 (69,87%)	1010 (32,18%)	4,9 [3,80;6,30]	0,275	0,372	<0,000001
CHA₂DS₂-VASc						
Сумма баллов (ME, Q1;Q3)	4 [3;5]	2 [2;3]	—	0,181	0,554	<0,000001
Низкий риск (0-2), абс. (%)	13 (4,17%)	614 (19,56%)	0,18 [0,10;0,31]	0,14	0,84	<0,000001
Средний риск (3), абс. (%)	78 (25,00%)	761 (24,24%)	1 [0,80;1,36]	0,181	0,554	0,819691
Высокий риск (4-8), абс. (%)	173 (55,45%)	784 (24,98%)	3,7 [2,95;4,74]	0,268	0,317	<0,000001

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, NPV — отрицательное прогностическое значение, PPV — положительное прогностическое значение.

аорты и периферических артерий не отличалась от группы сравнения. У больных с ПоФП значительно чаще регистрировались случаи выраженного снижения СКФ <15 мл/мин (отношение шансов (ОШ) 4,7; p-value=0,0024), потребности в заместительной почечной терапии (ОШ 12,7; p-value<0,000001), фракции выброса левого желудочка <30% (ОШ 5,5; p-value=0,000023), увеличение диаметра левого предсердия >4,5 см (ОШ 3,3; p-value<0,000001). Стратификация риска ПоФП с помощью анализируемых шкал на исследуемой когорте демонстрировала сопоставимую прогностическую ценность большинства из них (табл. 3). Так, расчет ОШ показал, что у категорий больных, сумма баллов которых соответствовала высокому риску ПоФП, вероятность развития последней увеличивалась в 4,1 раза по шкалам ROAF и COM-AF, в 4,2 раза — по шкале HATCH, в 4,9 раза — по шкале CHA₂DS₂-VASc и в 5,5 раз — по шкале mc2NEST. Наименьшее значение этого показателя имело место у шкалы PAFAC (ОШ 1,9; p-value=0,000018). Необходимо отметить, что наибольшее количество пациентов с ПоФП, которые относились к высокому риску ее развития, было

выделено с помощью шкал COM-AF — 213 (68,3%) и mc2NEST — 218 (69,9%), а наименьшее — при использовании шкалы PAFAC — 64 (20,2%). При этом анализ метрик PPV и NPV, характеризующих качество прогноза, демонстрировал, что использование PAFAC ассоциируется с максимальным количеством случаев истинно положительной идентификации ПоФП (PPV=0,3), а шкалы COM-AF — с наибольшей долей ложноположительных результатов прогнозирования (NPV=0,497). Важно также отметить, что значения ОШ при низком риске ПоФП варьировали в диапазоне от 0,18 (шкала CHA₂DS₂-VASc) до 0,24 (шкалы ROAF, COM-AF и HATCH), что указывало на отсутствие взаимосвязи анализируемых факторов с конечной точкой исследования и подтверждало корректность стратификации риска у этой категории больных.

На третьем этапе исследования были разработаны 6 моделей ОЛР, в которых в качестве единственного предиктора использовались суммы баллов каждой из шкал (табл. 4). Сравнительный анализ индикаторов качества алгоритмов ОЛР демонстрировал, что модели на основе PAFAC и ROAF имели недостаточную точность прогноза ПоФП (AUC=0,628 и 0,696, соот-

Таблица 4

Оценка точности прогностических моделей ПоФП у больных ИМпСТ

Модели	Выборки для валидации						Тестовые выборки					
	Auc	Sen	Sp	PPV	NPV	F1	Auc	Sen	Sp	PPV	NPV	F1
ОЛР POAF, сумма баллов	0,696	0,5	0,831	0,179	0,5	0,314	0,693	0,489	0,813	0,207	0,489	0,291
ОЛР PAFAС, сумма баллов	0,629	0,664	0,386	0,123	0,864	0,216	0,628	0,636	0,337	0,118	0,894	0,209
ОЛР COM-AF, сумма баллов	0,731	0,636	0,677	0,165	0,636	0,262	0,728	0,66	0,661	0,163	0,66	0,261
ОЛР HATCH, сумма баллов	0,702	0,545	0,777	0,167	0,545	0,269	0,699	0,489	0,8	0,197	0,489	0,28
ОЛР mc2NEST, сумма баллов	0,736	0,714	0,632	0,156	0,714	0,256	0,734	0,702	0,668	0,174	0,702	0,279
ОЛР CHA ₂ DS ₂ -VAsc, сумма баллов	0,718	0,5	0,736	0,159	0,5	0,242	0,715	0,553	0,732	0,171	0,553	0,261
МЛР, комбинация шкал	0,755	0,667	0,682	0,167	0,667	0,267	0,751	0,681	0,676	0,173	0,681	0,276
ДР, комбинация шкал	0,745	0,668	0,672	0,16	0,65	0,265	0,744	0,67	0,668	0,168	0,67	0,268
ИНС, комбинация шкал	0,759	0,676	0,682	0,184	0,683	0,281	0,759	0,675	0,684	0,173	0,685	0,281

Сокращения: ДР — дерево решений, ИНС — искусственная нейронная сеть, МЛР — многофакторная логистическая регрессия, ОЛР — однофакторная логистическая регрессия, Auc — площадь под ROC-кривой, Sen — чувствительность, Sp — специфичность, PPV — положительное прогностическое значение, NPV — отрицательное прогностическое значение, F1 — среднее значение точности измерений и отзыва.

ветственно), а ее приемлемый уровень фиксировался в моделях HATCH (AUC=0,702), CHA₂DS₂-VAsc (AUC=0,718), COM-AF (AUC=0,731) и mc2NEST (AUC=0,736). Для повышения точности прогноза ПоФП нами были разработаны интегративные модели на основе методов МО (МЛР, ДР и ИНС), где в качестве предикторов использовали комбинацию балльных оценок 6 анализируемых шкал. Модель ИНС превосходила по точности прогноза алгоритмы ОЛР, МЛР и ДР, что подтверждалось наибольшими значениями основных метрик качества (AUC=0,759, Sen=0,676, PPV=0,184, F1=0,281, p-value<0,00001). На основе данных этой модели была стратифицирована вероятность ПоФП с выделением групп низкого (<4,6%), среднего (4,7-8,5%), высокого (8,6-12,5%) и очень высокого риска (>12,6%). Корректность стратификации подтверждалась последовательным увеличением метрики PPV и снижением NPV при возрастании категории риска (табл. 5).

Обсуждение

Актуальность изучения "новой" ФП при ИМпСТ подтверждается результатами многочисленных исследований, указывающих на возрастание риска ГЛ при наличии данного осложнения. К патофизиологическим детерминантам ФП, развившейся в остром периоде ИМпСТ, относят ишемическое повреждение кардиомиоцитов левого предсердия и его перегрузку, нейрогуморальную дисрегуляцию системы кровообращения с преобладанием симпатoadренальной активности, альтергирующее воздействие на миокард факторов системного воспаления, оксидативного стресса и др. [1]. В патогенезе ПоФП, ассоциированной с экстренным ЧКВ, помимо вышеперечисленных факторов важное значение принадлежит качеству восстановления коронарного кровотока, предикторы неуспешности которого представлены в ряде исследований [9]. Прогнозирование впервые

Таблица 5

Стратификация риска развития ФП у больных ИМпСТ после ЧКВ на основе модели ИНС

Уровень риска	Диапазоны вероятности ФП	PPV	NPV
Низкий	<4,6%	0,141	0,833
Средний	4,7-8,5%	0,2	0,66
Высокий	8,6-12,5%	0,228	0,55
Очень высокий	>12,6%	0,263	0,484

Сокращения: ФП — фибрилляция предсердий, NPV — отрицательное прогностическое значение, PPV — положительное прогностическое значение.

возникшей ФП в остром периоде ИМпСТ относится к одной из наиболее сложных задач предиктивной аналитики в кардиологической практике, которая в нашей работе решалась путем комплексной оценки предсказательной ценности 6 шкал и разработки прогностических моделей МО на основе балльных критериев стратификации риска. Полученные результаты свидетельствовали о наличии линейных взаимосвязей с конечной точкой у 14 из 17 предикторов, входящих в структуру этих шкал, и их универсальной прогностической способности в отношении неблагоприятных клинических событий. Анализируемые шкалы демонстрировали относительно равноценные возможности в отношении стратификации риска ПоФП по критерию ОШ, но отличались более широкой вариабельностью метрик PPV и NPV при идентификации пациентов высокого риска. Для более точной оценки предиктивного ресурса "классических" инструментов рискометрии нами были разработаны прогностические модели на основе ОЛР и современных методов МО (МЛР, ДР и ИНС), предикторами которых были суммы баллов анализируемых шкал, что позволяло унифицировать систему измерения вероятностных оценок ПоФП и разработать интегрированные прогностические модели [10]. Результаты исследования показали более

высокую прогностическую точность моделей ОЛР на основе суммы баллов шкал m2HEST и COM-AF, что указывало на предиктивную ценность факторов, входящих в их структуру. Модели ОЛР на основе других шкал отличались меньшей точностью прогноза, минимальный уровень которой фиксировался в алгоритме PAFAC. Более низкие значения AUC в моделях ROAF (0,696) и PAFAC (0,629) могут свидетельствовать о том, что их предикторы, исходно предназначенные для стратификации риска ФП после кардиохирургических операций, не соответствовали решению прогностической задачи, ассоциированной с ЧКВ. Важно отметить, что в отличие от шкал ROAF и PAFAC структура предикторов шкалы COM-AF (AUC=0,731) включала факторы женского пола, СД, ОНМК или ТИА в анамнезе, АГ, что указывает на предсказательную ценность последних в отношении ПоФ П. В публикациях других авторов использование анализируемых шкал демонстрировало вариабельность точности прогнозирования по метрике AUC в диапазоне 0,63-0,71 — для шкалы ROAF, 0,6 — для шкалы PAFAC, 0,67-0,74 — для шкалы HATCH, 0,6-0,75 — для шкалы CHA₂DS₂-VASc и 0,65-0,73 — для шкалы m2HEST [5, 8, 11, 12]. Эти данные свидетельствуют о значительной доле моделей с недостаточной точностью прогноза (AUC<0,7) и отсутствии инструментов рискметрии с хорошей (0,8 ≤ AUC < 0,9) и отличной (AUC ≥ 0,9) точностью, что подтверждает необходимость их совершенствования [9]. В нашем исследовании для решения этой задачи объединяли прогностический ресурс 6 анализируемых шкал путем разработки интегрированных моделей на основе методов МО, среди которых наибольшей точностью прогноза отличалась модель

ИНС (AUC=0,759). Ее надежность подтверждалась результатами стратификации вероятности ПоФП и динамикой изменений метрик PPV и NPV, которые соответствовали категориям риска.

Ограничения исследования. Ограничения исследования связаны с его одноцентровым и ретроспективным характером, а также необходимостью валидации прогностических моделей на когортах больных ИМпСТ из других лечебных учреждений.

Заключение

Результаты исследования показали, что из 6 анализируемых шкал только 4 (m2HEST, COM-AF, CHA₂DS₂-VASc и HATCH) обладают приемлемым прогностическим потенциалом в отношении "новой" ФП после ЧКВ, что документировалось значениями метрики AUC в моделях ОЛР, разработанных на основе предикторов, представленных суммой баллов каждой из шкал (AUC 0,736, 0,731, 0,718 и 0,702, соответственно). Интегративная модель ИНС, объединяющая прогностический ресурс 6 шкал, демонстрировала более высокую точность, чем модели ДР и МЛР (AUC 0,759 vs 0,745 и 0,755, p-value<0,0001). Повышение качества прогностических моделей ПоФП у больных ИМпСТ после ЧКВ может быть связано с выделением новых предикторов, характеризующих степень поражения коронарного русла и эффективность его восстановления, интенсивность воспалительного ответа, электрофизиологический статус миокарда и др.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках проекта FZNS-2023-0010 Госзадания ДВФУ.

Литература/References

1. Zikov MV, Barbarash OL. Pathogenesis and clinical significance of atrial fibrillation in myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(2):4307. (In Russ.) Зыков М.В., Барбараш О.Л. Патогенетические и клинические аспекты фибрилляции предсердий при инфаркте миокарда. Российский кардиологический журнал. 2021;26(2):4307. doi:10.15829/1560-4071-2021-4307.
2. Braga CG, Ramos V, Martins J, et al. Impact of atrial fibrillation type during acute coronary syndromes: Clinical features and prognosis. Rev Port Cardiol. 2015;34(6):403-10. doi:10.1016/j.repc.2015.01.010.
3. Karataş MB, Çanga Y, Ipek G, et al. Association of admission serum laboratory parameters with new-onset atrial fibrillation after a primary percutaneous coronary intervention. Coronary Artery Disease. 2016;27:128-34. doi:10.1097/MCA.0000000000000333.
4. Mariscalco G, Biancari F, Zanobini M, et al. Bedside Tool for Predicting the Risk of Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: The POAF Score. J Am Heart Assoc. 2014;3:e000752. doi:10.1161/JAHA.113.000752.
5. Lin SZ, Crawford TC, Suarez-Pierre A, et al. A Novel Risk Score to Predict New Onset Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Isolated Coronary Artery Bypass Grafting. The Heart Surgery Forum. 2018;21(6). doi:10.1532/hst.2151.
6. Burgos LM, Ramirez AG, Seoane L, et al. New Combined Risk Score to Predict Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery: COM-AF. Annals of Cardiac Anaesthesia. 2021;24(4):458-63. doi:10.4103/aca.ACA_34_20.
7. Li YG, Pastori D, Farcomeni A, et al. A Simple Clinical Risk Score (C2HEST) for Predicting Incident Atrial Fibrillation in Asian Subjects. Chest. 2019;155(3):510-8. doi:10.1016/j.chest.2018.09.011.
8. Biccirè FG, Tanzilli G, Prati F, et al. Prediction of new onset atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention using the C2HEST and mC2HEST scores: A report from the multicenter REALE-ACS registry. International Journal of Cardiology. 2023;386:45-9. doi:10.1016/j.ijcard.2023.05.023.
9. Geltser BI, Domzhalov IG, Shahgeldyan KI, et al. Prediction of Hospital Mortality in Patients with ST Segment Elevation Myocardial Infarction: Evolution of Risk Measurement Techniques and Assessment of Their Effectiveness (Review). Sovremennye tehnologii v medicine. 2024;16(4):61. (In Russ.) Гельцер Б.И., Домжалов И.Г., Шахгельдян К.И. и др. Прогнозирование госпитальной летальности у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: эволюция технологий рискметрии и оценка их эффективности (обзор). Современные технологии в медицине. 2024;16(4):61. doi:10.17691/stm2024.16.4.07.
10. Geltser BI, Shahgeldyan KI, Domzhalov IG, et al. Comparative Analysis of the Effectiveness of Riskometer Scales in Predicting the Risk of in-Hospital Mortality in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction After Percutaneous Coronary Intervention. Kardiologiya. 2024;64(8):48-55. (In Russ.) Гельцер Б.И., Шахгельдян К.И., Домжалов И.Г. и др. Сравнительный анализ эффективности шкал-рискометров в прогнозировании риска госпитальной смертности у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства. Кардиология. 2024;64(8):48-55. doi:10.18087/cardio.2024.8.n2602.
11. Pandey BI, Okaj I, Ichhpuniani S, et al. Risk Scores for Prediction of Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Cardiol. 2023;209:232-40. doi:10.1016/j.amjcard.2023.08.161.
12. Burgos LM, Seoane L, Parodi JB, et al. Postoperative atrial fibrillation is associated with higher scores on predictive indices. J Thorac Cardiovasc Surg. 2019;157:2279-86. doi:10.1016/j.jtcvs.2018.10.091.

«ДОКТОР,
ХОЧУ ДАВЛЕНИЕ
КАК У КОСМОНАВТА»

129/79

ММ РТ. СТ.

УЖЕ ЗА 4 НЕДЕЛИ
ТЕРАПИИ^{**}, 2

ТРИПЛИКСАМ®



Russian
Pharma Awards

ЗА ДОСТИЖЕНИЯ В ОБЛАСТИ ФАРМАЦИИ

1-е место

в номинации «Комбинированное
решение для контроля АД»^{*}, 1



SERVIER

АО «Сервье»: 125196, Москва, ул. Лесная, д.7, этаж 7/8/9.
Тел.: (495) 937 07 00, факс: (495) 937 07 01. www.servier.ru

* АД – артериальное давление

** Группа пациентов до 50 лет (n=199)

1. <https://awards.doktornarabote.ru/winners2023> Дата обращения к ресурсу 14.08.24. 2. Карпов Ю. А., Логунова Н. А., Квасников Б. Б., Хомицкая Ю. В. Новые данные субанализа исследования ТРИКОЛОР: антигипертензивная эффективность тройной фиксированной комбинации амлодипина/индапамида/периндоприла и предикторы эффективности и контроля артериального давления у молодых пациентов. Российский кардиологический журнал. 2023; 28 (10): 5597.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

Краткая справочная
информация по безопасности –
амлодипин/индапамид/периндоприл



Количественная компьютерно-томографическая коронарография у пациентов с острым инфарктом миокарда: ассоциация с кардиоспецифическими биомаркерами

Дашеева А. С., Воробьева Д. А., Суслова Т. Е., Мальцева А. Н., Мочула А. В., Рябов В. В., Мочула О. В., Завадовский К. В.

Цель. Изучить количественные показатели коронарного атеросклероза (КАС), по данным мультиспиральной компьютерно-томографической коронарографии (МСКТ-КГ), и выявить их ассоциацию с уровнем кардиоспецифических биомаркеров (КСБ) у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ).

Материал и методы. В исследование были включены пациенты с впервые диагностированным ОИМ. В зависимости от стенозирования коронарных артерий (КА), были сформированы две группы: 1) с обструктивным поражением КА $\geq 50\%$ (MICAD); 2) с неструктивным поражением КА $< 50\%$ (MINOCA). Всем пациентам определяли уровни КСБ и провели МСКТ-КГ.

Результаты. В исследование включен 31 пациент: группу MINOCA составили 10 пациентов (5 мужчин, возраст 68 (57; 79) лет), группу MICAD — 21 пациент (13 мужчин, возраст 62 (56; 68) лет). При анализе уровней КСБ отмечалось статистически значимое повышение уровней сердечного тропонина I (сТnI) на 4-е ($p=0,04$) и на 7-е сутки ($p=0,0009$) у пациентов MICAD. Выявлено статистически значимое преобладание объема ($p=0,01$) и бремени ($p=0,004$) атеросклеротических бляшек (АСБ) низкой плотности в группе MICAD, по сравнению с MINOCA. Кроме того, у пациентов MICAD были статистически значимо повышены значения общей атеросклеротической нагрузки ($p=0,01$) и общего бремени мягкотканного компонента АСБ ($p=0,04$). Выявлена статистически значимая корреляция объема АСБ низкой плотности с сТnI на 7-е сутки ($p=0,52$, $p<0,05$) и бремени АСБ низкой плотности с сТnI на 7-е сутки ($p=0,43$, $p<0,05$).

Заключение. Мягкотканый компонент АСБ, по данным МСКТ-КГ, ассоциирован с тяжестью КАС и повреждением сердечной мышцы у пациентов с ОИМ. Бремя мягкотканного компонента — предиктор более выраженного повреждения миокарда, по данным КСБ.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда, количественная компьютерно-томографическая коронарография, коронарный атеросклероз, атеросклеротическая нагрузка, кардиоспецифические биохимические маркеры.

Отношения и деятельность: нет.

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

Дашеева А. С.* — аспирант отделения рентгеновских и томографических методов диагностики, ORCID: 0009-0004-7003-6559, Воробьева Д. А. — к.м.н., м.н.с. отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0001-6425-8949, Суслова Т. Е. — к.м.н., в.н.с. отделения функциональной и лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0001-9645-6720, Мальцева А. Н. — к.м.н., м.н.с. отделения рентгеновских и томографических методов диагностики, ORCID: 0000-

0002-1311-0378, Мочула А. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0003-0883-466X, Рябов В. В. — д.м.н., и.о. зав. отделением неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-4358-7329, Мочула О. В. — к.м.н., н.с. отделения рентгеновских и томографических методов диагностики, ORCID: 0000-0002-7502-7502, Завадовский К. В. — д.м.н., зав. отделом лучевой диагностики, ORCID: 0000-0002-1513-8614.

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

АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, иКАГ — инвазивная коронароангиография, КА — коронарная артерия, КАС — коронарный атеросклероз, КСБ — кардиоспецифические биохимические маркеры, КФК-МВ — сердечная фракция креатинфосфокиназы, МСКТ-КГ — мультиспиральная компьютерно-томографическая коронарография, КК — коронарный кальциноз, НССС — неблагоприятные сердечно-сосудистые события, ОА — огибающая артерия, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, сТnI — сердечный тропонин I, HU — единица Хаунсфилда, MICAD — пациенты с обструктивным поражением коронарных артерий $> 50\%$, MINOCA — пациенты с неструктивным поражением коронарных артерий $< 50\%$, TPB — бремя атеросклеротических бляшек, TPB-NC — бремя мягкотканых атеросклеротических бляшек, TPB-ST — бремя атеросклеротических бляшек низкой плотности, TPV — общий объем атеросклеротических бляшек, TPV-NC — общий объем мягкотканых атеросклеротических бляшек, TPV-ST — объем атеросклеротических бляшек низкой плотности.

Рукопись получена 22.08.2024

Рецензия получена 16.10.2024

Принята к публикации 17.11.2024



Для цитирования: Дашеева А. С., Воробьева Д. А., Суслова Т. Е., Мальцева А. Н., Мочула А. В., Рябов В. В., Мочула О. В., Завадовский К. В. Количественная компьютерно-томографическая коронарография у пациентов с острым инфарктом миокарда: ассоциация с кардиоспецифическими биомаркерами. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(12):6101. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6101. EDN DAMFTZ

Quantitative computed tomography coronary angiography in patients with acute myocardial infarction: association with cardiac biomarkers

Dasheyeva A. S., Vorobyova D. A., Suslova T. E., Maltseva A. N., Mochula A. V., Ryabov V. V., Mochula O. V., Zavadovsky K. V.

Aim. To study quantitative parameters of coronary atherosclerosis, according to computed tomography coronary angiography (CTCA), and to identify their association with the level of cardiac biomarkers in patients with acute myocardial infarction (MI).

Material and methods. The study included patients with newly diagnosed MI. Depending on the coronary artery (CA) stenosis, two groups were formed: 1) MI with obstructive CA $\geq 50\%$ (MICAD); 2) MI with non-obstructive CA $< 50\%$ (MINOCA). All patients were assessed for cardiac biomarkers and underwent CTCA.

Results. The study included 31 patients as follows: MINOCA group consisted of 10 patients (5 men aged 68 (57; 79) years); MICAD group — 21 patients (13 men aged 62 (56; 68) years). When analyzing cardiac biomarker levels, a significant increase in cardiac troponin I (cTnI) levels was noted on the 4th ($p=0,04$) and on the 7th day ($p=0,0009$) in MICAD patients. A significant predominance of the volume ($p=0,01$) and burden ($p=0,004$) of low-density plaques was revealed in the MICAD group compared to MINOCA. In addition, MICAD patients had significantly increased values of the total atherosclerotic burden ($p=0,01$) and the total burden

of the soft tissue component of plaques ($p=0,04$). A significant correlation was found between the plaque volume with cTnI on day 7 ($p=0,52$, $p<0,05$) and the plaque burden with cTnI on day 7 ($p=0,43$, $p<0,05$).

Conclusion. According to CTCA, the soft tissue component of plaques is associated with coronary atherosclerosis severity and myocardial damage in patients with MI. Soft tissue burden is a predictor of more severe myocardial damage, according to the cardiac biomarker data.

Keywords: coronary artery disease, acute myocardial infarction, quantitative computed tomography coronary angiography, coronary atherosclerosis, atherosclerotic burden, cardiac biochemical markers.

Relationships and Activities: none.

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

Dasheyeva A. S.* ORCID: 0009-0004-7003-6559, Vorobyova D. A. ORCID: 0000-0001-6425-8949, Suslova T. E. ORCID: 0000-0001-9645-6720, Maltseva A. N. ORCID: 0000-0002-1311-0378, Mochula A. V. ORCID: 0000-0003-0883-466X, Ryabov V. V. ORCID: 0000-0002-4358-7329, Mochula O. V. ORCID: 0000-0002-7502-7502, Zavadovsky K. V. ORCID: 0000-0002-1513-8614.

*Corresponding author:
dasheevayana@gmail.com

Received: 22.08.2024 **Revision Received:** 16.10.2024 **Accepted:** 17.11.2024

For citation: Dasheyeva A. S., Vorobyova D. A., Suslova T. E., Maltseva A. N., Mochula A. V., Ryabov V. V., Mochula O. V., Zavadovsky K. V. Quantitative computed tomography coronary angiography in patients with acute myocardial infarction: association with cardiac biomarkers. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(12):6101. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6101. EDN DAMFTZ

Ключевые моменты

- Количественный анализ коронарного атеросклероза по данным мультиспиральной компьютерно-томографической коронарографии позволяет идентифицировать наличие кальцинированного и мягкотканного компонента коронарного атеросклероза.
- Выявлена ассоциация мягкотканного компонента атеросклеротической бляшки с тяжестью коронарного атеросклероза и повреждением сердечной мышцы у пациентов с острым инфарктом миокарда.
- Бремя мягкотканного компонента является предиктором более выраженного повреждения миокарда, по данным кардиоспецифических биомаркеров.

Key messages

- Quantitative analysis of coronary atherosclerosis according to computed tomography coronary angiography allows identifying the calcified and soft tissue atherosclerotic components.
- An association was found between the soft tissue component of atherosclerotic plaque and the severity of coronary atherosclerosis and myocardial damage in patients with acute myocardial infarction.
- Soft tissue burden predicts greater myocardial damage as measured by cardiac biomarkers.

Лидирующая позиция в глобальной структуре заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний принадлежит ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. В Российской Федерации за 2022г общая заболеваемость ИБС среди всех сердечно-сосудистых заболеваний составила 19,8%, а смертность — 54,2%¹. Наиболее тяжелой формой ИБС является острый инфаркт миокарда (ОИМ), который оказывает существенное влияние на здоровье населения, ежегодно унося жизни миллионов человек [2].

Патоморфологическую основу ИБС составляет коронарный атеросклероз (КАС), оценка которого основана на современных методах инвазивной и неинвазивной визуализации [3]. В настоящее время мультиспиральная компьютерно-томографическая коронарография (МСКТ-КГ) остается единственной неинвазивной диагностической технологией, позво-

ляющей оценить распространенность атеросклероза по всему коронарному руслу [4]. Данный метод обладает наибольшей чувствительностью в выявлении анатомически (97%) и функционально (93%) значимых стенозов коронарных артерий (КА) при использовании инвазивной коронароангиографии (иКАГ) и фракционного резерва кровотока в качестве золотых стандартов, соответственно [5].

В исследованиях последнего времени активно обсуждается диагностическая и прогностическая значимость количественного определения объема компонентов атеросклеротической бляшки (АСБ), а также атеросклеротической нагрузки — бремени КАС, по данным МСКТ-КГ. В частности, была показана высокая эффективность количественного анализа КАС в диагностике атеросклеротической нагрузки в сравнении с имеющимися стандартизированными методами (визуальная оценка, индекс коронарного кальциноза (КК), интегральной оценкой стенозированных сегментов (segment involvement score, SIS), CAD-RADS) [6]. Кроме того, количественные показатели КАС, преимущественно объем АСБ, анализируемые с помощью искусственного интеллекта, продемонстрировали важное значение в прогнозе 10-летнего риска неблагоприятных сердечно-сосудистых

¹ Александрова Г.А., Ахметзянова Р.Р., Голубев Н.А. и др. Здравоохранение в России. М.: Стат.сб./Росстат, 2023. с. 179.

событий (НССС) у пациентов с подозрением на ИБС в сравнении с клиническими факторами риска, визуальной оценкой МСКТ-КГ и индексом КК [7].

Значительную роль в диагностике и прогнозе ИБС отводят кардиоспецифическим биохимическим маркерам (КСБ). При подозрении на острый коронарный синдром (ОКС) пациентам рекомендуется определение уровня сердечных тропонинов I (сТнI) или Т в крови [3]. Было установлено, что более чем трёхкратное превышение верхней границы нормы для сердечных тропонинов, а также сердечной фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ) связано с высоким риском НССС и смертностью от всех причин [8].

Фенотипирование пациентов с ИБС по данным МСКТ-КГ, в т.ч. по количественным характеристикам КАС, в ассоциации с тяжестью повреждения миокарда, по данным КСБ, может открывать новые возможности более ранней и точной оценки рисков и прогноза НССС. При этом исследований подобных взаимосвязей в литературе не представлено.

Целью исследования являлось изучение количественных показателей КАС, по данным МСКТ-КГ, и выявление их ассоциаций с уровнем КСБ у пациентов с ОИМ.

Материал и методы

Пациенты и дизайн исследования. В ретроспективное исследование были включены пациенты, госпитализированные в 2018–2020 гг с впервые диагностированным ОИМ. Критериями включения являлись: возраст ≥ 18 лет; подтвержденный ОИМ на основании критериев, приведенных в четвертом универсальном определении ИМ [9]; иКАГ в течение 24 ч от начала симптомов; высокий или средний сердечно-сосудистый риск по шкале GRACE, синусовый ритм на электрокардиограмме (ЭКГ). Критерии исключения: гемодинамическая нестабильность (систолическое артериальное давление пациента на момент поступления < 90 мм рт.ст. или > 90 мм рт.ст., но требующее болюсной инфузии/трансфузии и/или инотропных препаратов и/или значение дефицита оснований при поступлении > 6 ммоль/л и/или шоковый индекс > 1 и/или необходимость в трансфузии не менее 4–6 доз эритроцитарной взвеси в первые 24 ч [10]); воспалительные заболевания миокарда, болезни накопления; наличие врожденной или приобретенной клапанной патологии; персистирующая или хроническая формы фибрилляции или трепетания предсердий; реваскуляризация миокарда в анамнезе; выраженная почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м²); наличие электрокардиостимулятора; клаустрофобия. На основании данных иКАГ были сформированы две группы пациентов: 1) с обструктивным поражением КА (стеноз $\geq 50\%$ в одной и более КА — MICAD); 2) с неструктивным поражением КА (стеноз КА $< 50\%$ — MINOCA).

В рамках научного протокола, всем пациентам с ОИМ в течение 1 нед. после иКАГ определяли уровни КСБ и проводили МСКТ-КГ. В дальнейшем оценивали количественные характеристики КАС по данным МСКТ-КГ, а также их ассоциации с уровнем КСБ у пациентов исследуемых групп.

Проведенное исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), принципами Хельсинкской декларации и одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике (протокол № 164 от 23 ноября 2017 г — набор пациентов и протокол № 258 от 10 января 2024 г — разрешение на ретроспективный анализ пациентов). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

КСБ. В сыворотке крови у всех пациентов определяли уровень КСБ (сТнI, КФК-МВ) на 4-е и 7-е сут. от момента поступления на анализаторе Immunoassay Systems Access (Beckman Coulter, США). За верхнюю границу нормы условно принимали 99-й перцентиль от верхнего референсного уровня.

иКАГ. Всем пациентам была выполнена иКАГ по стандартному протоколу с использованием аппарата Axiom Artis Interventional Lab (Siemens, Германия). Стенозы КА были количественно оценены с помощью специального программного обеспечения двумя опытными специалистами. Стеноз $\geq 50\%$ в крупных эпикардальных КА и стволе левой КА считался значимым. Степень перфузии оценивали по шкале TIMI (тромболизис при инфаркте миокарда).

МСКТ-КГ. Перед исследованием всем пациентам измеряли частоту сердечных сокращений (ЧСС) и артериальное давление. Все исследования выполняли на компьютерном томографе Discovery NM/CT 570c с 64-рядным детектором (GE Healthcare, США).

Для проведения МСКТ-КГ у всех пациентов применяли контрастный препарат Ультравист 370 (Байер, Германия) в объеме 80–90 мл и скоростью введения 5 мл/с. Сканирование включало область от уровня бифуркации трахеи до диафрагмы с задержкой дыхания (6–8 с). При ЧСС ≤ 60 уд./мин выполняли проспективную ЭКГ-синхронизацию (лучевая нагрузка от 1,5 до 3 мЗв), при ЧСС > 60 уд./мин — ретроспективную ЭКГ-синхронизацию (от 15 до 19 мЗв). При ЧСС ≥ 65 уд./мин проводили внутривенную инъекцию препаратом метопролол в дозах 1–10 мг с целью снижения ЧСС.

Далее все изображения МСКТ-КГ реконструировали в 75% фазе сердечного цикла с толщиной среза 0,625 мм и межсрезовым интервалом 0,625 мм. При наличии артефактов ритма, изображения, полученные с ретроспективной ЭКГ-синхронизацией, дополнительно реконструировали в других фазах сердечного цикла. Готовые реконструированные изображения переносили на станцию постпроцессинговой

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

	Все пациенты, n=31	MINOCA, n=10	MICAD, n=21	p-value
Мужской пол, n (%)	19 (61,3%)	5 (50,0%)	14 (66,6%)	0,03
Возраст, Ме (Q25;Q75)	62 (56;70)	68 (57;79)	62 (56;68)	0,35
Артериальная гипертензия, n (%)	24 (77,4%)	10 (100%)	14 (66,6%)	0,61
Дислипидемия, n (%)	25 (80,6%)	10 (100%)	15 (71,4%)	0,08
Ожирение, n (%)	12 (38,7%)	3 (30,0%)	9 (42,8%)	0,13
Семейный анамнез ИБС, n (%)	18 (58,1%)	6 (60,0%)	12 (57,1%)	0,64
Курение, n (%)	13 (41,9%)	3 (30,0%)	10 (47,6%)	0,36
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	4 (12,9%)	0 (0%)	4 (19,0%)	0,06
Инсульт в анамнезе, n (%)	2 (6,5)	0 (0%)	2 (9,5%)	0,27
ОИМ с подъемом ST, n (%)	23 (74,2%)	6 (60,0%)	17 (80,9%)	0,03
Риск по GRACE, Ме (Q25;Q75)	2,0 (2,0;5,0)	2,0 (2,0;4,0)	2,2 (2,0;5,0)	0,60
Тромболизис, n (%)	12 (38,7%)	1 (10,0%)	11 (52,4%)	0,01
TIMI 2 flow, n (%)	6 (19,4%)	5 (50,0%)	1 (4,8%)	0,0075
ЧКВ, n (%)	16 (51%)	0 (0%)	16 (76%)	0,0001
Длительность госпитализации, дни	11±2	11±2	11±2	0,9

Примечание: p-value — уровень статистической значимости, Q25; Q75 — межквартильный размах.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, GRACE — Глобальный регистр острых коронарных событий, MICAD — пациенты с обструктивным поражением коронарных артерий >50%, MINOCA — пациенты с необструктивным поражением коронарных артерий <50%, TIMI — тромболизис при инфаркте миокарда.

обработки AdvantageWorkstations VolumeShare 7 (GE Healthcare, США).

Количественный анализ КАС. Для анализа КАС использовали сегменты без значительных артефактов. В каждом сегменте коронарного русла измеряли степень стеноза на аксиальных изображениях, многоплоскостных реконструкциях и оценивали с помощью программного обеспечения CardIQ Xpress 2.0 Reveal (GE Healthcare, США).

Количественные характеристики КАС анализировали в программе PlaQID в CardIQ Xpress 2.0. Для каждой КА с диаметром $\geq 1,5$ мм выполнялось автоматическое разграничение просвета до границ стенки сосуда, а также границы стенки сосуда до границ перикоронарной жировой ткани, с последующей ручной корректировкой при необходимости. За проксимальную границу принимали устье КА, за дистальную — диаметр КА $< 1,5$ мм.

На основании рентгеновской плотности были рассчитаны объемы различных компонентов АСБ (низкоплотностный (от -30 до 30 единиц Хаунсфилда (НУ)), фиброзно-жировой (31-350 НУ), кальцинированный (>350 НУ)): общий объем АСБ (TPV), объем АСБ низкой плотности (TPV-ST), объем фиброзно-жировых АСБ, общий объем мягкотканых АСБ (TPV-NC), объем кальцинированных АСБ [11] и объем просвета артерии. Также были рассчитаны показатели атеросклеротической нагрузки — бремени АСБ, которое определяли как отношение объемов АСБ к объему сосуда $\times 100\%$: общее бремя АСБ (TPB), бремя АСБ низкой плотности (TPB-ST), бремя фиброзно-жировых АСБ, общее бремя мягкотканых АСБ (TPB-NC), бремя

кальцинированных АСБ [4]. TPV-NC и TPB-NC высчитывали путем суммирования показателей для низкоплотного и фиброзно-жирового компонентов.

Статистический анализ. Статистическую обработку результатов проводили в программе STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc, США). Выборочные значения оценивали на предмет нормальности распределения с помощью теста Шапиро-Уилка. Выборки, описывающие количественные показатели, представляли в виде медианы (Ме) и межквартильного интервала (Q25%; Q75%). Качественные данные представляли абсолютными и относительными частотами. Анализ статистической значимости межгрупповых различий проводили при помощи непараметрических критериев Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни. Статистическую значимость различий категориальных признаков оценивали по точному критерию Фишера. Для анализа корреляционных связей категориальных и количественных показателей использовали коэффициент корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование был включен 31 пациент: MICAD — 21 пациент, MINOCA — 10 пациентов.

Подробная клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Среди пациентов MICAD выявлено статистически значимое преобладание мужчин ($p=0,03$), частоты ОИМ с подъемом сегмента ST ($p=0,03$), количества тромболизиса ($p=0,01$), TIMI 2 ($p=0,0075$) и чрескожного коронарного вмешательства ($p=0,0001$).

Таблица 2

Уровни КСБ

	Все пациенты, n=31	MINOCA, n=10	MICAD, n=21	p-value
сТnI на 4 сут., нг/мл	0,7 (0,3;3,0)	0,4 (0,04;0,9)	1,4 (0,5;3,7)	0,04
сТnI на 7 сут., нг/мл	0,2 (0,1;0,6)	0,06 (0,01;0,2)	0,3 (0,2;0,7)	0,0009
КФК-МВ на 4 сут., Ед/л	22,6 (17,0;44,8)	19,8 (14,5;28,0)	94,4 (53,1;213)	0,15
КФК-МВ на 7 сут., Ед/л	16,8 (13,8;21,1)	16,9 (15,8;20,5)	24,2 (18,0;53,0)	0,69

Примечание: все данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q25;Q75), n — количество пациентов, p-value — уровень статистической значимости. Лабораторный референсный уровень: сТnI $\leq 0,04$ нг/мл, КФК-МВ = 0-25 Ед/л).

Сокращения: КФК-МВ — сердечная фракция креатинфосфокиназы, сТnI — высокочувствительный сердечный тропонин I, MICAD — пациенты с обструктивным поражением коронарных артерий >50%, MINOCA — пациенты с необструктивным поражением коронарных артерий <50%.

Таблица 3

Количественные характеристики КАС

	Все пациенты, n=31	MINOCA, n=10	MICAD, n=21	p-value
TPV, мм ³	198,6 (51,9;361,2)	240 (198;459)	336 (211;537)	0,15
TPV-ST, мм ³	10,3 (0,1;26,3)	13 (9,6;16,4)	24,3 (10;54)	0,01
TPV-FF, мм ³	161,8 (34,3;326,5)	224 (169;430)	265 (161;467)	0,6
TPV-NC, мм ³	171,8 (28,1;357,9)	236,7 (191;436)	328 (166;502)	0,6
TPV-C, мм ³	7,2 (0;25,9)	7,8 (3,7;25,1)	17,4 (2,1;45,3)	0,19
TPB, %	11,0 (3,1;15,9)	11,9 (11;14)	18,8 (12;27)	0,01
TPB-ST, %	0,6 (0,01;1,6)	0,6 (0,4;1)	1,6 (0,9;3,8)	0,004
TPB-FF, %	9,5 (1,9;13,5)	10,4 (9,4;13,4)	14,6 (9,4;20,8)	0,08
TPB-NC, %	11,4 (2,2;21,2)	12,6 (12;16)	23 (11;37)	0,04
TPB-C, %	0,3 (0;1,3)	0,4 (0,1;0,9)	0,9 (0;1,5)	0,29

Примечание: все данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q25;Q75).

Сокращения: MICAD — пациенты с обструктивным поражением коронарных артерий >50%, MINOCA — пациенты с необструктивным поражением коронарных артерий <50%, TPB — общее бремя бляшек, TPB-C — бремя кальцинированных бляшек, TPB-FF — бремя фиброзно-жировых бляшек, TPB-NC — общее бремя мягкотканых бляшек, TPB-ST — бремя бляшек низкой плотности, TPV — общий объем бляшек, TPV-C — объем кальцинированных бляшек, TPV-FF — объем фиброзно-жировых бляшек, TPV-NC — общий объем мягкотканых бляшек, TPV-ST — объем бляшек низкой плотности.

Таблица 4

Сравнение компонентов АСБ

Компоненты бляшки	TPV-ST, мм ³	TPV-FF, мм ³	TPV-C, мм ³	p-value*	p-value** TPV-ST vs TPV-FF	p-value** TPV-ST vs TPV-C	p-value** TPV-FF vs TPV-C
Группы							
MINOCA, n=10	13 (9,6;16,4)	224 (169;430)	7,8 (3,7;25,1)	<0,001	<0,001	ns	<0,001
MICAD, n=21	24,3 (10;54)	265 (161;467)	17,4 (2,1;45,3)	<0,001	<0,001	0,03	<0,001

Примечание: все данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q25;Q75), n — количество пациентов, ns — статистически не значимо, p-value* — уровень статистической значимости по критерию Kruskal-Wallis для 3 и более независимых выборок, p-value** — уровень статистической значимости по критерию Mann-Whitney для 2 независимых выборок.

Сокращения: MICAD — пациенты с обструктивным поражением коронарных артерий >50%, MINOCA — пациенты с необструктивным поражением коронарных артерий <50%, TPV-C — объем кальцинированных бляшек, TPV-FF — объем фиброзно-жировых бляшек, TPV-ST — объем бляшек низкой плотности.

По результатам иКАГ 10 (32%) пациентов с ОИМ имели необструктивное поражение КА и 21 (68%) обструктивное поражение КА. Среди пациентов MICAD было выявлено 14 (45%) пациентов с односудистым поражением КА, 6 (19%) и 1 (3%) с поражением двух и трех сосудов, соответственно. 14 (45%) пациентов имели стеноз $\geq 50\%$ в передней нисходящей артерии (ПНА), 4 (13%) — в огибающей артерии (ОА) и 11 (35%) — в правой КА (ПКА). Всего было проанализировано 93 сосуда, среди которых обструктивное по-

ражение было диагностировано в 29 (31%) артериях: ПНА — 14 (15%), ОА — 4 (4%), ПКА — 11 (12%). В стволе левой КА обструктивных поражений не выявлено. ИМ чаще всего был связан с ПНА — 12 (38%) случаев, а также с ПКА и ОА в 8 (25%) и 1 (3%) случаях, соответственно. 16 (52%) пациентам из группы MICAD было выполнено чрескожное коронарное вмешательство с лекарственным стентированием инфарктсвязанных артерий. В 3 (10%) случаях было установлено два стента. В 13 инфарктсвязанных артериях оценка

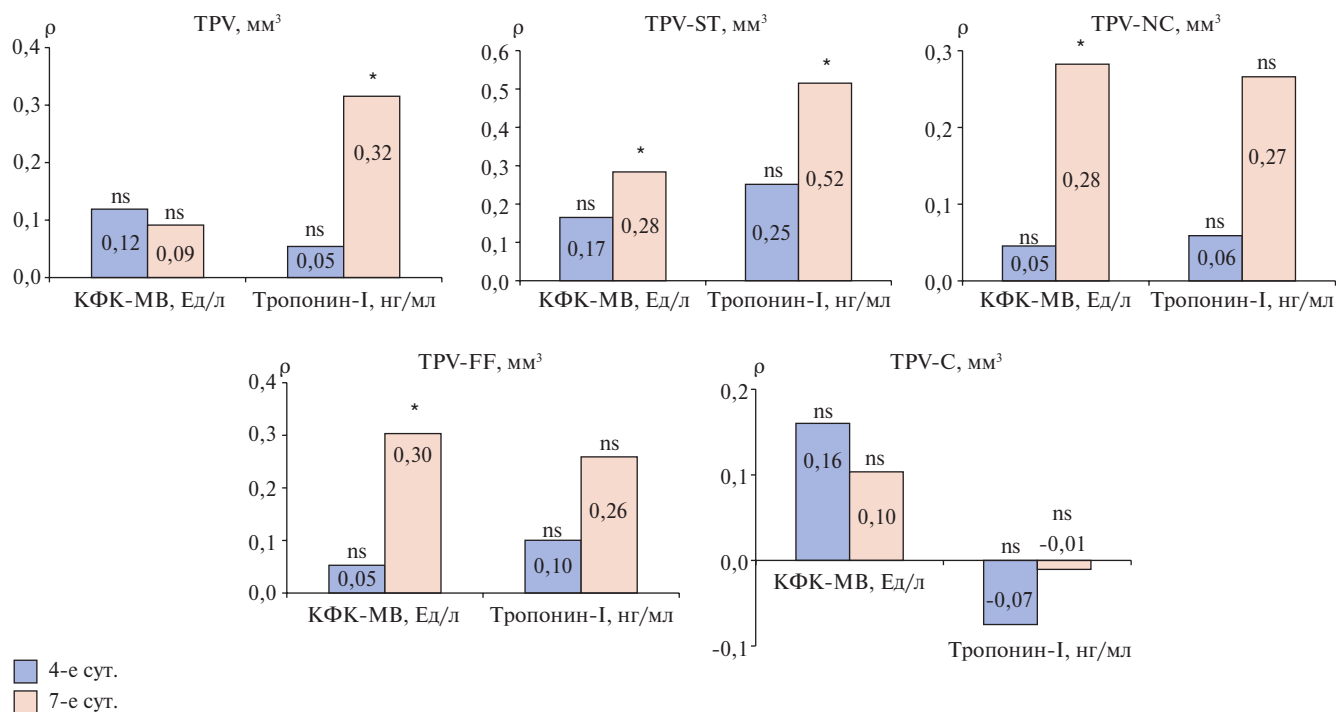


Рис. 1. Результаты корреляционного анализа объема АСБ и уровня КСБ.

Примечание: * — статистически значимая корреляция ($p < 0,05$), ρ — коэффициент корреляции Спирмена.

Сокращения: КФК-МВ — сердечная фракция креатинфосфокиназы, ns — not significant (отсутствие статистически значимой корреляции), TPV — общий объем бляшки, TPV-C — объем кальцинированных бляшек, TPV-FF — объем фиброзно-жировых бляшек, TPV-NC — общий объем мягкотканых бляшек, TPV-ST — объем бляшек низкой плотности.

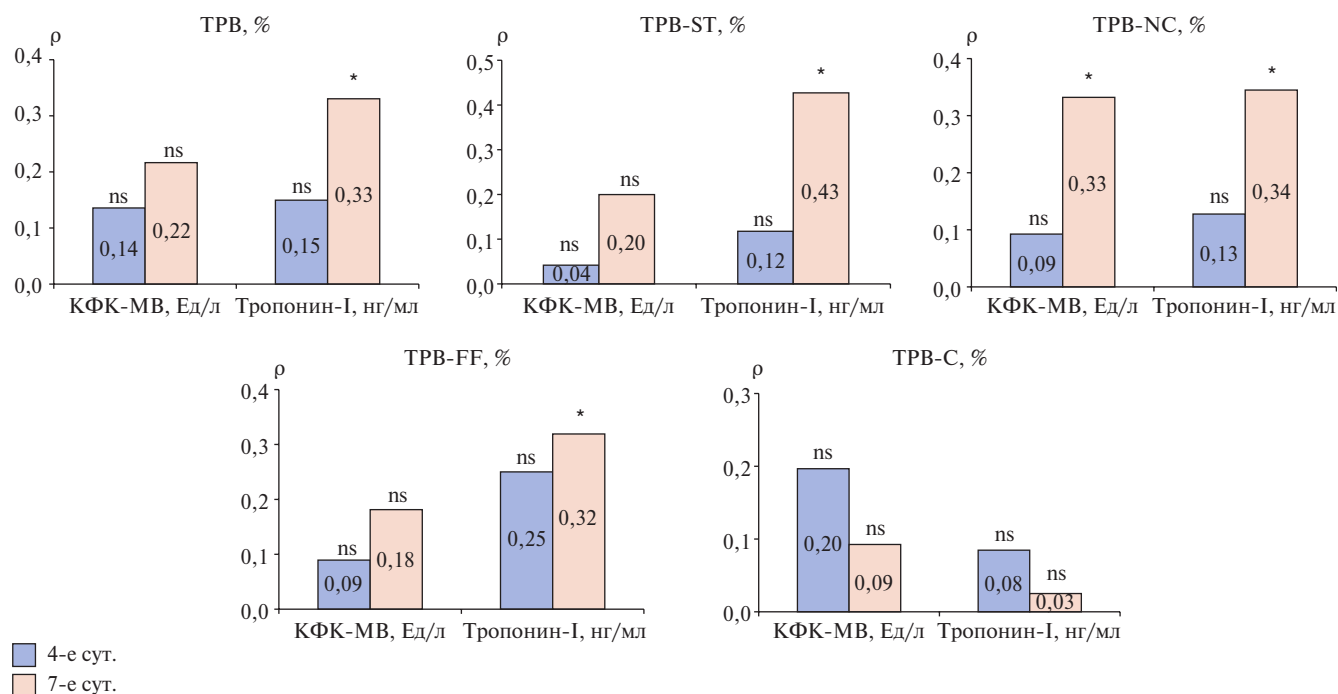


Рис. 2. Результаты корреляционного анализа бремени АСБ и уровня КСБ.

Примечание: * — статистически значимая корреляция ($p < 0,05$), ρ — коэффициент корреляции Спирмена.

Сокращения: КФК-МВ — сердечная фракция креатинфосфокиназы, ns — статистически незначимая корреляция, TPB — общее бремя бляшек, TPB-C — бремя кальцинированных бляшек, TPB-FF — бремя фиброзно-жировых бляшек, TPB-NC — общее бремя мягкотканых бляшек, TPB-ST — бремя бляшек низкой плотности.

Биомаркеры	4-е сут.	7-е сут.	КТ-показатели	Значение
КФК-МВ, Ед/л	18,9 (N=0-25)	13,3	TPV-NC, мм ³	193,6
Тропонин-I, нг/мл	0,01 (N<0,5)	0,02	TPB-NC, %	11,2

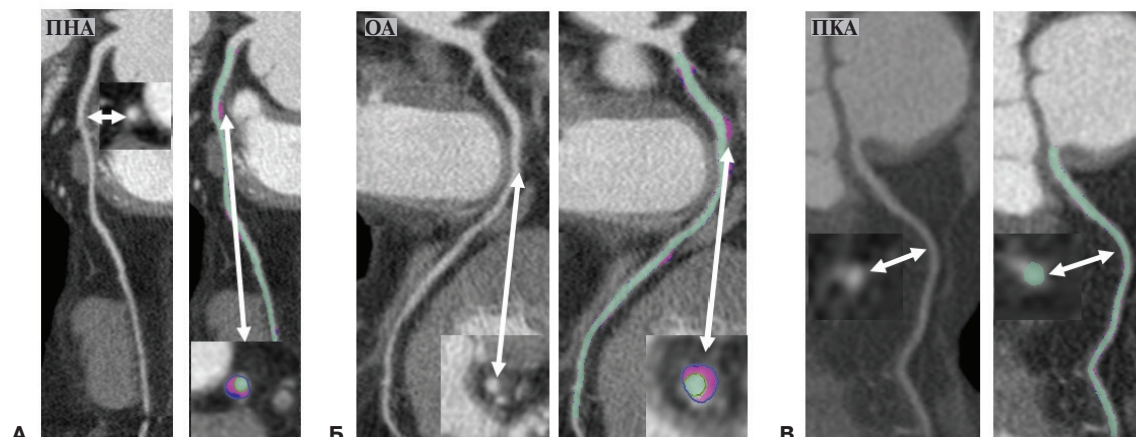


Рис. 3. Клинический пример пациента MINOCA.

Примечание: пациент К., 57 лет, мужчина. МСКТ-КГ (А-В): мягкотканый компонент АСБ (низкоплотностный и фиброзно-жировой) в проксимальном сегменте ПНА, стеноз 35%; в проксимальном сегменте ОА, стеноз 30%. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: КФК-МВ — сердечная фракция креатинфосфокиназы, ОА — огибающая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, TPV-NC — общее бремя мягкотканых бляшек, TPB-NC — общий объем мягкотканых бляшек.

потока TIMI до и после стентирования составила 3; в 5 — 0 и 3; в 1 — 0 и 2, соответственно.

Среди пациентов MINOCA у одного пациента (3%) было выявлено поражение в двух сосудах: в ОА стеноз 45%, в ПКА стеноз 45%. У остальных пациентов (29%) признаков КАС по результатам иКАГ не было выявлено.

При анализе уровней КСБ было установлено, что по сравнению с группой MINOCA, у пациентов MICAD отмечалось статистически значимое повышение уровней сТнI на 4-е ($p=0,04$) и 7-е сут. ($p=0,0009$) (табл. 2).

Результаты количественного анализа КАС по данным МСКТ-КГ представлены в таблице 3. У пациентов MICAD, по сравнению с пациентами MINOCA, было выявлено практически двукратное статистически значимое преобладание объема ($p=0,01$) и бремени ($p=0,004$) АСБ низкой плотности. При этом у пациентов MICAD были статистически значимо повышены значения общей атеросклеротической нагрузки ($p=0,01$) и бремени мягкотканного компонента АСБ ($p=0,04$). Кроме того, было установлено, что объем компонентов АСБ достоверно различался в обеих группах. Однако в группе MICAD в отличие от MINOCA, TPV-ST был статистически значимо выше, чем объем кальцинированных АСБ (табл. 4).

Результаты корреляционного анализа количественных характеристик КАС с уровнями КСБ на 4-е и 7-е сут. представлены на рисунках 1 и 2. Среди выявленных статистически значимых взаимосвязей отмечается единственная корреляция средней силы между

TPV-ST с сТнI на 7-е сут. ($p=0,52$, $p<0,05$). Среди корреляций умеренной силы максимальная взаимосвязь выявлена между TPB-ST и сТнI на 7-е сут. ($p=0,43$, $p<0,05$).

Показательные примеры количественного анализа КАС пациентов из групп MINOCA и MICAD представлены на рисунках 3 и 4.

Обсуждение

В данной работе было установлено, что количественные характеристики КАС у пациентов с ОИМ на фоне обструктивного поражения КА, по данным МСКТ-КГ, преобладают над таковыми значениями у пациентов с ОИМ без обструктивного КАС. При этом КАС выражен преимущественно за счет мягкотканного компонента, в частности за счет TPV-ST и TPB-ST. Кроме того, выявлена статистически значимая положительная связь количественных характеристик КАС с уровнем сТнI.

Современные исследования количественных характеристик КАС у пациентов с ИБС направлены на изучение их диагностической значимости и прогностической ценности в аспекте развития НССС. В исследовании Meah MN, et al. у пациентов с подозрением на ОКС бремя мягкотканного компонента КАС было основным предиктором смерти или ИМ в течение 1 года [12]. В *post hoc* анализе исследования SCOT-HEART у пациентов с необструктивным поражением КА бремя мягкотканного компонента АСБ $>4\%$ являлось сильным независимым предиктором фатального или нефатального ОИМ [13]. В рабо-

Биомаркеры	4-е сут.	7-е сут.	КТ-показатели	Значение
КФК-МВ, Ед/л	111 (N=0-25)	40	TPV-NC, мм ³	588,7
Тропонин-I, нг/мл	0,5 (N=0-0,5)	0,3	TPB-NC, %	41,1

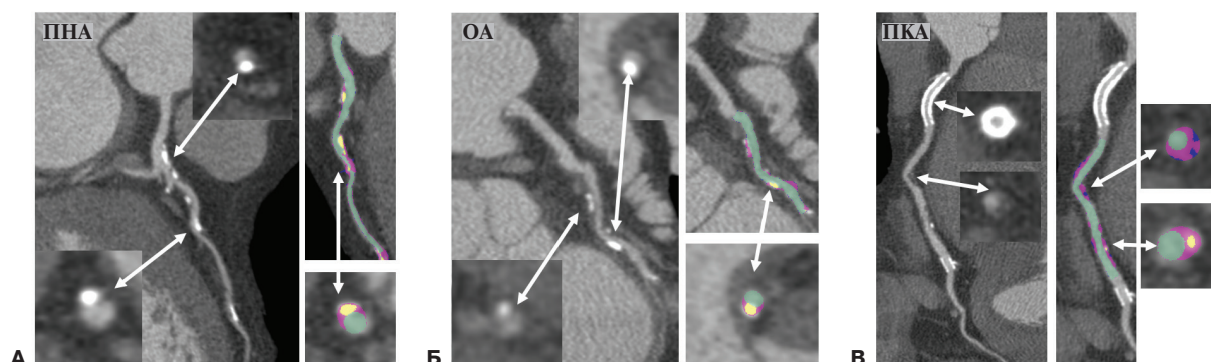


Рис. 4. Клинический пример пациента MICAD.

Примечание: пациент К., 69 лет, мужчина. МСКТ-КТ (А-В): мягкотканый (низкоплотностный) и кальцинированный компоненты АСБ на всем протяжении ПНА с максимальным стенозом 40%; мягкотканый (низкоплотностный) и кальцинированный компоненты АСБ в ОА с максимальным стенозом 45%; мягкотканый (низкоплотностный и фиброзно-жировой) и кальцинированный компоненты АСБ в среднем и дистальном сегментах ПНА с максимальным стенозом 65%. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: КФК-МВ — сердечная фракция креатинфосфокиназы, ОА — огибающая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, TPB-NC — общее бремя мягкотканых бляшек, TPV-NC — общий объем мягкотканых бляшек.

те Семеновой А. А. и др. у пациентов с ОИМ было выявлено большое количество мягкотканых и комбинированных АСБ, характеризующихся высокими показателями бремени и протяженности с относительно низкими значениями минимальной и средней рентгеновской плотности АСБ [14]. Наши данные подтверждают концепцию о том, что мягкотканый компонент бляшек в наибольшей степени взаимосвязан с тяжестью КАС, а также впервые демонстрируют взаимосвязь данного показателя с уровнем повреждения сердечной мышцы, по данным КСБ, у пациентов с ОИМ.

Наши результаты согласуются с исследованиями, в которых данные МСКТ-КТ и их ассоциация с уровнем КСБ были проанализированы у пациентов с подозрением и установленным диагнозом стабильной ИБС, а также с ОКС и исключенным ОИМ. В исследовании Ferencik M, et al. концентрация сТnI была связана с наличием и тяжестью ИБС (АСБ высокого риска, стеноз, CAD-RADS, SIS), преимущественно в группе со стабильной ИБС на фоне необструктивного КАС [15]. Изучение ассоциации количественных характеристик КАС с уровнем КСБ у пациентов с ОКС и исключенным ОИМ, независимо от клинических факторов риска, выявило сильную связь бремени АСБ высокого риска с уровнем сТnI в пределах нормального референсного значения (≥ 5 нг/л — 99-й перцентиль) [16]. В нашем исследовании объем и бремя АСБ низкой плотности в наибольшей степени были ассоциированы с концентрацией сТnI $>0,04$ нг/мл у пациентов с ОИМ, как при обструктивном,

так и необструктивном поражении КА. Полученные результаты дополняют клиническое значение бремени мягкотканого компонента КАС в ассоциации с уровнем сердечного тропонина и стратификации риска пациентов с ОКС и исключенным ОИМ.

В литературе представлены работы, изучающие ассоциации КСБ у пациентов после состоявшегося ИМ с другими модальностями. Zavadovsky KV, et al. выявили статистически значимую корреляцию стандартных количественных показателей динамической однофотонной эмиссионной томографии миокарда с уровнем сТnI у пациентов MINOCA: на 4-е сут. с пробой в покое, на 7-е сут. с нагрузочной пробой; у пациентов MICAD значимой корреляции между показателями сТnI и перфузионной скintiграфии миокарда не выявлено [17]. В работе Мочула А. В. и др. были установлены значимые взаимосвязи между стресс-индуцированным миокардиальным кровотоком, по данным динамической однофотонной эмиссионной томографии миокарда, и КФК через 24 ч и на 4-е сут., сТnI при поступлении и через 24 ч, а также относительным и абсолютным резервом миокардиального кровотока с сТnI при поступлении [18].

Ограничения исследования. Одним из ограничений данного исследования является небольшой объем выборки пациентов. Кроме того, имеются ограничения количественного анализа КАС. В работе применялось полуавтоматическое программное обеспечение, предполагающее оконтуривание и коррекцию границы просвета и стенки КА с участием врача-рентгенолога. Однако в большинстве последних за-

рубежных исследований [6, 7] программы являются автоматическими и включают искусственный интеллект. При этом наш подход не менее точный, но более времязатратный. В данной работе мы не анализировали различия по индексу КК в исследуемых группах, т.к. КТ протокол сканирования для индексации коронарного кальция не проводился пациентам с установленными стентами.

Заключение

В нашем исследовании была показана ассоциация мягкотканного компонента АСБ с тяжестью КАС и повреждением сердечной мышцы у пациентов

с ОИМ. Уставлено, что бремя мягкотканного компонента является предиктором более выраженного повреждения миокарда, по данным КСБ. Полученные результаты могут быть применимы в клинической практике для более точной стратификации риска пациентов как на этапе первичной диагностики ИБС, так и после перенесенных НССС с интенсификацией медикаментозной терапии и/или применении современных инвазивных методов лечения.

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

Литература/References

- Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV, et al. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk: A Compass for Future Health. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(25):2361-71. doi:10.1016/j.jacc.2022.11.005.
- Boytsov SA, Provatorov SI. Possibilities of dispensary observation in reducing mortality from coronary heart disease. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2023;95(1):5-10. (In Russ.) Бойцов С. А., Проваторов С. И. Возможности диспансерного наблюдения в снижении смертности от ишемической болезни сердца. *Терапевтический архив.* 2023;95(1):5-10. doi:10.26442/00403660.2023.01.202038.
- Russian Society of Cardiology (RSC) 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4076. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076.
- Williams M, Earls J, Hecht H. Quantitative assessment of atherosclerotic plaque, recent progress and current limitations. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2022;16(2):124-37. doi:10.1016/j.jcct.2021.07.001.
- Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J.* 2018;39(35):3322-30. doi:10.1093/eurheartj/ehy267.
- Khan H, Bansal K, Griffin WF, et al. Assessment of atherosclerotic plaque burden: comparison of AI-QCT versus SIS, CAC, visual and CAD-RADS stenosis categories. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2024;40(6):1201-9. doi:10.1007/s10554-024-03087-x.
- Nurmohamed NS, Bom MJ, Jukema RA, et al. AI-Guided Quantitative Plaque Staging Predicts Long-Term Cardiovascular Outcomes in Patients at Risk for Atherosclerotic CVD. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2024;17(3):269-80. doi:10.1016/j.jcmg.2023.05.020.
- Li Y, Pei H, Bulluck H, et al. Periprocedural elevated myocardial biomarkers and clinical outcomes following elective percutaneous coronary intervention: a comprehensive dose-response meta-analysis of 44,972 patients from 24 prospective studies. *EuroIntervention.* 2020;15(16):1444-50. doi:10.4244/EIJ-D-19-00737.
- Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Russian Journal of Cardiology.* 2019;3(3):107-38. (In Russ.) Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда (2018). *Российский кардиологический журнал.* 2019;3(3):107-38. doi:10.15829/1560-4071-2019-3-107-138.
- Coccolini F, Stahel PF, Montori G, et al. Pelvic trauma: WSES classification and guidelines. *World J Emerg Surg.* 2017;12(5). doi:10.1186/s13017-017-0117-6.
- Shaw LJ, Blankstein R, Bax JJ, et al. Society of Cardiovascular Computed Tomography/ North American Society of Cardiovascular Imaging — Expert Consensus Document on Coronary CT Imaging of Atherosclerotic Plaque. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2021;15(2):93-109. doi:10.1016/j.jcct.2020.11.002.
- Meah MN, Tzolos E, Wang KL, et al. Plaque Burden and 1-Year Outcomes in Acute Chest Pain: Results From the Multicenter RAPID-CTCA Trial. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2022;15(11):1916-25. doi:10.1016/j.jcmg.2022.04.024.
- Williams M, Kwiecinski J, Doris M, et al. Low-Attenuation Noncalcified Plaque on Coronary Computed Tomography Angiography Predicts Myocardial Infarction: Results From the Multicenter SCOT-HEART Trial (Scottish Computed Tomography of the HEART). *Circulation.* 2020;141(18):1452-62. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044720.
- Semenova AA, Merkulova IN, Shariya MA, et al. Structural features of atherosclerotic plaques and their dynamics assessed by CT angiography in patients with acute coronary syndrome: a prospective study. *Russian Cardiology Bulletin.* 2021;16(4):66-75. (In Russ.) Семенова А. А., Меркулова И. Н., Шария М. А. и др. Структурные особенности атеросклеротических бляшек по данным компьютерной томографии коронарных артерий и их динамика у больных с острым коронарным синдромом в ходе проспективного наблюдения. *Кардиологический вестник.* 2021;16(4):66-75. doi:10.17116/Cardiobulletin20211604166.
- Ferencik M, Mayrhofer T, Bittner D, et al. Use of High-Risk Coronary Atherosclerotic Plaque Detection for Risk Stratification of Patients With Stable Chest Pain: A Secondary Analysis of the PROMISE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2018;3(2):144-52. doi:10.1001/jamacardio.2017.4973.
- Meah M, Wereski R, Bularga A, et al. Coronary low-attenuation plaque and high-sensitivity cardiac troponin. *Heart.* 2023;109(9):702-9. doi:10.1136/heartjnl-2022-321867.
- Zavadovsky KV, Vorobyeva DA, Mochula OV, et al. Myocardial Blood Flow and Flow Reserve in Patients With Acute Myocardial Infarction and Obstructive and Non-Obstructive Coronary Arteries: CZT SPECT Study. *Front. Nucl. Med.* 2022;2:935539. doi:10.3389/fnume.2022.935539.
- Mochula AV, Mochula OV, Maltseva AN, et al. Quantitative assessment of myocardial blood flow by dynamic single photon emission computed tomography: relationship with ECG changes and biochemical markers of damage in patients with acute myocardial infarction. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;38(3):66-74. (In Russ.) Мочула А. В., Мочула О. В., Мальцева А. Н. и др. Количественная оценка миокардиального кровотока методом динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда: взаимосвязь с электрокардиографическими изменениями и биохимическими маркерами повреждения у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;38(3):66-74. doi:10.29001/2073-8552-2023-39-3-66-74.



Сравнительный анализ стандартных индексов перфузионной сцинтиграфии миокарда и количественных показателей динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда у пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий

Мальцева А. Н., Мочула А. В., Гракова Е. В., Копьева К. В., Цыгикало А. А., Завадовский К. В.

Цель. Провести сравнительный анализ стандартных индексов перфузионной сцинтиграфии миокарда (ПСМ) и количественных показателей динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) миокарда у пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий (НАПКА).

Материал и методы. В исследование были включены пациенты с симптомами или признаками ишемии миокарда и НАПКА (<50%). Всем пациентам была выполнена динамическая ОФЭКТ миокарда с оценкой стандартных индексов ПСМ (суммарный индекс нарушения перфузии при выполнении нагрузочной пробы (SSS), суммарный индекс нарушения перфузии в покое (SRS), разница между SSS и SRS (SDS)) и количественных показателей — миокардиальный кровоток (МК) при нагрузке (стресс-МК) и в покое (покой-МК), резерв МК (РМК) и разница стресс-МК и покой-МК (ΔМК).

Результаты. По данным ПСМ 15 (26%) пациентов имели признаки нарушения миокардиальной перфузии (SSS $\geq 2,0$). Стандартные индексы ПСМ имели невысокие значения: SSS 0,0 (0,0; 2,0), SRS 0,0 (0,0; 0,0), SDS 0,0 (0,0; 2,0) баллов. По данным динамической ОФЭКТ миокарда 22 (38%) пациента имели сниженный РМК $< 2,0$. Количественные показатели характеризовались большей вариабельностью, по сравнению с данными ПСМ: стресс-МК 1,34 (1,03; 1,64) мл/мин/г, покой-МК 0,58 (0,42; 0,73) мл/мин/г, РМК 2,42 (1,48; 2,85), ΔМК 0,68 (0,36; 1,09). При сопоставлении данных ПСМ с динамической ОФЭКТ миокарда (NRAC) установлено, что у 7 (12%) пациентов наличие ишемических изменений миокарда (SSS $\geq 2,0$) ассоциировалось со сниженным РМК $< 2,0$, а у 28 (48%) без признаков ишемии (SSS $< 2,0$) показатель РМК был в пределах нормальных значений $\geq 2,0$. Однако 15 (26%) имели нормальный характер распределения радиофармацевтического препарата и сниженный РМК, что может говорить о начальных этапах развития микроваскулярной дисфункции, которая не привела к ишемическим изменениям миокарда.

Заключение. Метод динамической ОФЭКТ позволяет в ~30% случаев идентифицировать нарушение МК и РМК у пациентов с нормальными результатами стандартной ПСМ на фоне НАПКА.

Ключевые слова: микроваскулярная дисфункция, необструктивное атеросклеротическое поражение коронарных артерий, миокардиальная перфузия, миокардиальный кровоток, резерв миокардиального кровотока, однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда, перфузионная сцинтиграфия миокарда.

Отношения и деятельность: нет.

Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Мальцева А. Н.* — к.м.н., м.н.с. лаборатории радионуклидных методов исследования, м.н.с. отделения рентгеновских и томографических методов диа-

гностики, ORCID: 0000-0002-1311-0378, Мочула А. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0003-0883-466X, Гракова Е. В. — д.м.н., в.н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0003-4019-3735, Копьева К. В. — к.м.н., с.н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0002-2285-6438, Цыгикало А. А. — лаборант-исследователь лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0009-0009-0914-3722, Завадовский К. В. — д.м.н., зав. отделом лучевой диагностики, ORCID: 0000-0002-1513-8614.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): maltseva.alina.93@gmail.com

ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарные артерии, ЛЖ — левый желудочек, МД — микроваскулярная дисфункция, МК — миокардиальный кровоток, МСКТ-КГ — мультиспиральная компьютерная томография сердца — коронарная ангиография, НАПКА — необструктивное атеросклеротическое поражение коронарных артерий, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, Покой-МК — миокардиальный кровоток в состоянии функционального покоя, ПСМ — перфузионная сцинтиграфия миокарда, ПЭТ — позитронная эмиссионная томография, РМК — резерв миокардиального кровотока, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, Стресс-МК — миокардиальный кровоток при нагрузке, 1CAC — одноконтрастная (однокомпонентная) модель обработки с коррекцией аттенуации, CZT-детекторы — кадмий-цинк-теллуридные детекторы, EQ-5D-5L — русскоязычная версия 5L опросника для оценки качества жизни, NRAC — модель обработки Net Retention с коррекцией аттенуации, SAQ — опросник "Seattle Angina Questionnaire", SDS — Summed Difference Score: разница между нагрузкой и покоем, SRS — Summed Rest Score: сумма баллов в покое, SSS — Summed Stress Score: сумма баллов при нагрузке, ΔМК — разница между миокардиальным кровотоком при нагрузке и в покое.

Рукопись получена 24.10.2024

Рецензия получена 08.11.2024

Принята к публикации 17.11.2024



Для цитирования: Мальцева А. Н., Мочула А. В., Гракова Е. В., Копьева К. В., Цыгикало А. А., Завадовский К. В. Сравнительный анализ стандартных индексов перфузионной сцинтиграфии миокарда и количественных показателей динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда у пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(12):6166. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6166. EDN ZWRBDF



Comparative analysis of standard indices of myocardial perfusion scintigraphy and quantitative indicators of myocardial dynamic single-photon emission computed tomography in patients with non-obstructive coronary artery disease

Maltseva A. N., Mochula A. V., Grakova E. V., Kopyeva K. V., Tsygikalo A. A., Zavadovsky K. V.

Aim. To compare standard indices of myocardial perfusion scintigraphy (MPS) and quantitative indicators of myocardial dynamic single-photon emission computed tomography (SPECT) in patients with non-obstructive coronary artery disease (NOCAD).

Material and methods. The study included patients with symptoms or signs of myocardial ischemia and NOCAD (<50%). All patients underwent dynamic myocardial SPECT with assessment of standard MPS indices (summed stress score (SSS), summed rest score (SRS), summed difference score (SDS)) and quantitative indicators (stress and rest myocardial blood flow (MBF), myocardial flow reserve (MFR) and stress/rest MBF difference (Δ MBF)).

Results. According to MPS, 15 (26%) patients had signs of myocardial perfusion dysfunction (SSS $\geq 2,0$). Standard MPS indices had low values as follows: SSS 0,0 (0,0; 2,0), SRS 0,0 (0,0; 0,0), SDS 0,0 (0,0; 2,0). According to dynamic myocardial SPECT, 22 (38%) patients had a reduced MFR $< 2,0$. Quantitative indicators were characterized by greater variability compared to the MPS data as follows: stress MBF 1,34 (1,03; 1,64) ml/min/g, rest MBF 0,58 (0,42; 0,73) ml/min/g, MFR 2,42 (1,48; 2,85), Δ MBF 0,68 (0,36; 1,09). In 7 (12%) patients, ischemic myocardial changes (SSS $\geq 2,0$) was associated with a reduced MFR $< 2,0$, and in 28 (48%) without signs of ischemia (SSS $< 2,0$) the MFR was within normal values $\geq 2,0$. However, 15 (26%) had a normal radiopharmaceutical distribution and a reduced MFR, which may indicate the initial stages of microvascular dysfunction, which did not lead to myocardial ischemia.

Conclusion. The dynamic SPECT allows in ~30% of cases to identify MBF and MFR disorders in NOCAD patients with normal results of standard SFM.

Keywords: microvascular dysfunction, non-obstructive coronary artery disease, myocardial perfusion, myocardial blood flow, myocardial flow reserve, myocardial single-photon emission computed tomography, myocardial perfusion scintigraphy.

Relationships and Activities: none.

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

Maltseva A. N.* ORCID: 0000-0002-1311-0378, Mochula A. V. ORCID: 0000-0003-0883-466X, Grakova E. V. ORCID: 0000-0003-4019-3735, Kopyeva K. V. ORCID: 0000-0002-2285-6438, Tsygikalo A. A. ORCID: 0009-0009-0914-3722, Zavadovsky K. V. ORCID: 0000-0002-1513-8614.

*Corresponding author: maltseva.alina.93@gmail.com

Received: 24.10.2024 **Revision Received:** 08.11.2024 **Accepted:** 17.11.2024

For citation: Maltseva A. N., Mochula A. V., Grakova E. V., Kopyeva K. V., Tsygikalo A. A., Zavadovsky K. V. Comparative analysis of standard indices of myocardial perfusion scintigraphy and quantitative indicators of myocardial dynamic single-photon emission computed tomography in patients with non-obstructive coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(12):6166. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6166. EDN ZWRBDF

Ключевые моменты

- Пациенты с необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий в ~40% случаев могут иметь сниженный резерв миокардиального кровотока, по данным динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) миокарда.
- Динамическая ОФЭКТ миокарда позволяет идентифицировать в ~30% случаев наличие микровазкулярной дисфункции у пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий и нормальными результатами стандартной перфузионной сцинтиграфии миокарда.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — это заболевание миокарда, развивающееся в результате органического или функционального нарушения кровотока в коронарных артериях (КА). На протяжении долгого периода времени медицинское сообщество считало необструктивное атеросклеротическое поражение КА (НАПКА) относительно благоприятным признаком с точки зрения тяжести течения заболевания, его возможных рисков и прогностической значимости.

Key messages

- Patients with non-obstructive coronary artery disease may have reduced myocardial flow reserve in ~40% of cases, as determined by dynamic myocardial single-photon emission computed tomography (SPECT).
- Dynamic myocardial SPECT allows ~30% identification of microvascular dysfunction in patients with non-obstructive coronary artery disease and normal results of standard myocardial perfusion scintigraphy.

Однако за последние несколько лет ряд клинических исследований подтвердили, что данная группа пациентов может иметь высокую вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, по сравнению с пациентами без атеросклероза КА [1].

Рабочей группой Европейского общества кардиологов выдвинуто предложение, что у 2/3 пациентов с симптомами или признаками ИБС и НАПКА, прогрессирование заболевания и развитие осложнений может быть обусловлено наличием коронарной микровазкулярной дисфункции (МД) [2]. Более того,



Рис. 1. Блок-схема, отражающая включение пациентов в исследование.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарные артерии, МСКТ-КГ — мультиспиральная компьютерная томография сердца — коронарная ангиография, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПСМ — перфузионная скintiграфия миокарда.

в рекомендациях Европейского общества кардиологов 2024г пациенты с ишемией или стенокардией на фоне НАПКА были выделены в отдельную группу хронических коронарных синдромов [3]. В связи с этим появляется необходимость уделять внимание не только анатомической оценке коронарного русла, но и углубленному изучению микроциркуляции миокарда.

В настоящее время радионуклидные исследования (позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) перфузионная скintiграфия миокарда (ПСМ)) хорошо зарекомендовали себя для идентификации ишемии миокарда левого желудочка (ЛЖ) и позволяют кроме визуальных и полуколичественных данных о состоянии миокардиальной перфузии получить и количественные значения миокардиального кровотока (МК) и резерва МК (РМК) [3, 4].

Однако в научной литературе имеется ограниченное количество исследований, посвященных оценке МК и РМК с помощью динамической ОФЭКТ миокарда, выполненной на гамма-камере с высокочувствительными полупроводниковыми кадмий-цинк-теллуридовыми детекторами (CZT-детекторы), в аспекте сравнения с данными стандартной ПСМ у пациентов с НАПКА. Ранее было установлено, что пациенты с обструктивным атеросклеротическим поражением КА имеют более низкие значения МК и РМК [5], получены данные о высокой ассоциации показателей МК и РМК с фракционным резервом кровотока [6],

результатами ПЭТ миокарда [7], а также с биомаркерами дислипидемии и другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [8]. Стоит учесть, что в вышеперечисленных работах проводился анализ состояния микроциркуляции у пациентов с обструктивным атеросклеротическим поражением КА, которое само по себе может влиять на показатели МК и РМК. В пилотном исследовании пациентов с семейной гиперхолестеринемией и НАПКА (n=12) определили, что начальный уровень РМК не был снижен в обеих группах пациентов, однако стресс-МК имел тенденцию к снижению, по данным динамической ОФЭКТ миокарда [9]. Поэтому остается актуальным изучение применения неинвазивных методов оценки МД у пациентов с НАПКА. В будущем дополнительные скintiграфические признаки МД могут привести к оптимизации медикаментозной терапии и более точной стратификации рисков развития осложнений в данной группе пациентов.

Целью исследования являлось проведение сравнительного анализа стандартных индексов ПЭТ миокарда и количественных показателей динамической ОФЭКТ миокарда у пациентов с НАПКА.

Материал и методы

Дизайн исследования. В период с 2021 по 2023гг 2400 пациентам с симптомами или признаками ишемии миокарда и показаниями к проведению неинвазивных визуализирующих методов диагностики, со-

гласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации по стабильной ИБС, была выполнена мультиспиральная компьютерная томография сердца — коронарная ангиография (МСКТ-КГ). По результатам исследования 155 пациентов с НАПКА (<50%) были рассмотрены для участия в данном наблюдательном проспективном исследовании. Блок-схема, отражающая включение пациентов в исследование, представлена на рисунке 1.

Критерии включения: наличие картины типичной или атипичной стенокардии и/или ее эквивалента — одышки при физической нагрузке; НАПКА (<50%) по данным МСКТ-КГ. Критерии исключения: обструктивное атеросклеротическое поражение КА ($\geq 50\%$); фракция выброса ЛЖ <50%; КТ-признаки гипертрофии или дилатации ЛЖ; перенесенный в анамнезе инфаркт миокарда; состояние после реваскуляризации миокарда; неконтролируемая/резистентная артериальная гипертензия; сахарный диабет в стадии декомпенсации; морбидное ожирение (индекс массы тела ≥ 40 кг/м²); хроническая болезнь почек >2 стадии; наличие клапанной патологии; кардиомиопатии; воспалительные заболевания миокарда.

Исследование было проведено в соответствии с положением Хельсинкской декларации и одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике (протокол № 204 от 18.11.2020). Все пациенты дали письменное информированное согласие для участия в исследовании.

В соответствии с дизайном и протоколом научного исследования всем пациентам было выполнено комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование, которое включало в себя сбор жалоб и анамнеза, опросники, оценивающие качество жизни и состояние здоровья "EQ-5D-5L" и "Seattle Angina Questionnaire" ("SAQ"), определение лабораторных показателей крови — общий и биохимический анализ крови, липидограмма, коагулограмма, инструментальные исследования — МСКТ-КГ (на этапе отбора) и динамическая ОФЭКТ ПСМ. Исследование выполнили с использованием научно-исследовательского оборудования "Медицинская геномика" на базе Центра коллективного пользования.

Динамическая ОФЭКТ ПСМ. Подготовка и протокол исследования, описание технических характеристик записи, обработки стандартных и динамических сцинтиграфических данных подробно нами были изложены в предыдущих работах [10, 11]. Временной интервал между МСКТ-КГ и динамической ОФЭКТ ПСМ составил $11,1 \pm 8,2$ дней.

Динамическая ОФЭКТ ПСМ включала в себя два этапа обследования: 1. Динамическая запись первого прохождения болюса радиофармацевтического препарата по камерам сердца для определения количе-

ственных показателей МК и РМК; 2. ПСМ — через 60 мин после первого этапа для оценки стандартных индексов нарушения перфузии.

Исследование проводили в утренние часы натощак, на фоне синусового ритма сердца, по двухдневному протоколу "покой-нагрузка" с радиофармацевтическим препаратом ^{99m}Tc-метокси-изобутилизонитрил, для проведения фармакологического стресс-теста использовали инфузию аденозинтрифосфата в дозировке 160 мкг/кг/мин в течение 4 мин. Общая эффективная лучевая нагрузка исследования составила 4,4 до 7,5 мЗв.

Все исследования выполнили на гибридном компьютерном томографе Discovery NM/CT 570c (GE Healthcare, США), оснащенном КТ-частью с 64 рядами детекторов и ОФЭКТ-частью с CZT-детекторами. Для получения данных о МК и РМК использовали модель Net Retention с коррекцией аттенюации (NRAC) и однокомпарментную (односоставную) модель (1CAC) с коррекцией аттенюации.

В результате постпроцессинговой обработки получили количественные сцинтиграфические показатели: стресс-МК — миокардиальный кровоток при нагрузке, покой-МК — миокардиальный кровоток в покое, РМК, ΔМК — разница стресс-МК и покой-МК, а также стандартные индексы нарушения миокардиальной перфузии: Summed Stress Score (SSS) — суммарный индекс нарушения перфузии при выполнении нагрузочной пробы, Summed Rest Score (SRS) — суммарный индекс нарушения перфузии в покое, Summed Difference Score (SDS) — разница между SSS и SRS.

Нарушение миокардиальной перфузии определяли при значении SSS $\geq 2,0$ в одном или в двух смежных сегментах полярной карты при значении SSS $\geq 1,0$ [12], РМК относили к сниженному при его значении <2,0, основываясь на работах, проведенных при помощи ПЭТ [13].

Статистическая обработка данных. Статистическую обработку полученных результатов выполнили в программах STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc, США) и Jamovi version 2.2.5.0 (The Jamovi project, Австралия). Графические изображения формировали в программах Jamovi version 2.2.5.0. Для проверки нормальности выборочных значений количественных показателей использовали критерий Шапиро-Уилка (распределение считалось нормальным при $p > 0,05$). При статистическом описании количественных показателей использовали среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение (SD) для выборок, подчиняющихся нормальному закону распределения, и медиана (Me) и межквартильные интервалы (25-й и 75-й процентиль) для выборок, не подчиняющихся закону нормального распределения. Качественные данные представляли абсолютными и относительными (в %) частотами.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с НАПКА

Показатели	Все пациенты, n=58
Возраст, годы	55,9±9,9
Мужской пол, n (%)	37 (64%)
Боль в грудной клетке, n (%):	49 (84%)
— Типичная стенокардия	15 (31%)
— Атипичная стенокардия	22 (45%)
— Неангинозная боль	12 (24%)
Одышка при физической нагрузке, n (%)	42 (72%)
Группа по ПТВ ИБС	
— <5%	4 (7%)
— 5-15%	25 (43%)
— >15%	29 (50%)
ПТВ ИБС, %	15,5 (10,0; 20,0)
Клиническая вероятность ИБС (по рекомендациям ЕОК 2024), %	10,0 (6,0; 17,0)
Общее количество факторов риска ССЗ, n	3,0 (2,0; 4,0)
Количество факторов риска ССЗ, n (%):	
— 1	7 (12%)
— 2	10 (17%)
— 3	25 (43%)
— ≥4	16 (28%)
ИБС, n (%)	22 (38%)
Артериальная гипертензия, n (%)	50 (86%)
САД, мм рт.ст.	122,0 (120,0; 130,0)
ДАД, мм рт.ст.	76,0 (70,0; 80,0)
Дислипидемия (на момент исследования), n (%)	33 (57%)
Гиперхолестеринемия (на момент исследования), n (%)	26 (45%)
Курение, n (%)	17 (29%)
Индекс курильщика, пачка/годы	26,5 (11,7; 35,0)
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	42 (72%)
Ожирение (ИМТ ≥30,0 кг/м ²), n (%)	23 (40%)
ИМТ, кг/м ²	28,6 (26,8; 31,2)
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	6 (10%)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	2 (3%)
ФВ ЛЖ (по данным эхокардиографии), %	65,0 (64,0; 67,0)
КДО ЛЖ (по данным эхокардиографии), мл	108,0 (98,0; 122,0)
КСО ЛЖ (по данным эхокардиографии), мл	38,0 (33,0; 45,0)
Максимальный стеноз коронарных артерий (по данным МСКТ-КГ), %	30,0 (20,0; 40,0)
Кальциевый индекс (по данным МСКТ-КГ), ед. Агатстона	12,0 (0,0; 62,0)
Медикаментозная терапия	
Бета-адреноблокаторы, n (%)	24 (41%)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, n (%)	17 (29%)
Блокаторы рецепторов ангиотензина II, n (%)	11 (19%)
Диуретики, n (%)	11 (19%)
Антагонисты кальциевых каналов, n (%)	14 (24%)
Антиангинальные препараты, n (%)	11 (19%)
Антиагреганты, n (%)	23 (40%)
Липидснижающая терапия, n (%)	29 (50%)

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ИМТ — индекс массы тела, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка, МСКТ-КГ — мультиспиральная компьютерно-томографическая коронарография, ПТВ ИБС — промежуточная предтестовая вероятность ишемической болезни сердца, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Для анализа корреляционных связей количественных показателей, не имеющих нормального распределения выборочных данных, использовали

ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Для сопоставления двух моделей обработки динамических сцинтиграфических данных применяли анализ

Бланда-Алтамана с определением среднего значения разницы и пределов согласия. Все статистические решения считали значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Таблица 2

Лабораторные показатели крови

Показатели	Все пациенты, n=58
ОХС, ммоль/л	4,76 (4,01; 6,05)
ХС ЛНП, ммоль/л	2,95 (1,8; 3,61)
ХС ЛВП, ммоль/л	1,34 (1,14; 1,67)
ТГ, ммоль/л	1,56 (0,92; 2,22)
ХС ЛНП/ХС ЛВП	2,15 (1,4; 2,96)
ИА	2,61 (1,71; 3,55)
ХС не-ЛВП, ммоль/л	3,59 (2,52; 4,54)
Глюкоза, ммоль/л	5,87 (5,48; 6,2)
Креатинин, мкмоль/л	84,0 (70,0; 97,0)
КФК, ед./л	96,0 (73,0; 143,0)
СРБ, мг/л	3,3 (2,7; 7,4)
Эритроциты, $10E12$ /л	4,89 (4,63; 5,23)
Лейкоциты, $10E9$ /л	6,19 (5,43; 7,08)
Тромбоциты, $10E9$ /л	242,0 (195,0; 282,5)
Гемоглобин, г/л	145,0 (133,5; 153,0)
Гематокрит, %	44,6 (41,1; 46,8)
СОЭ, мм/ч	7,0 (4,0; 14,0)
МНО, отн. ед.	0,95 (0,92; 1,01)
АЧТВ, сек	27,55 (26,1; 30,3)
Фибриноген, г/л	2,89 (2,54; 3,32)

Сокращения: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ИА — индекс атерогенности, КФК — креатининфосфокиназа, МНО — международное нормализованное отношение, ОХС — общий холестерин, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛНП/ХС ЛВП — отношение холестерина липопротеинов низкой плотности к холестерину липопротеинов высокой плотности, ХС не-ЛВП — не холестерин липопротеинов высокой плотности.

Результаты

В исследование включено 58 пациентов (37 мужчин, возраст $55,9 \pm 9,9$ лет), соответствующих критериям. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Все пациенты, вошедшие в исследование, имели хотя бы одну жалобу, характерную для ИБС, в соответствии с современными клиническими рекомендациями [3, 4]. По данным анамнеза, практически все пациенты имели более двух факторов риска ССЗ, чаще регистрировались следующие: артериальная гипертензия, отягощенная наследственность по ССЗ, дислипидемия и ожирение.

В аспекте получаемой медикаментозной терапии пациенты данной группы чаще всего принимали липидснижающую терапию, бета-адреноблокаторы, антиагреганты и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Пациенты, вошедшие в исследование, характеризовались повышенными уровнями маркеров дислипидемии в сыворотке крови, в остальном показатели общего и биохимического анализа крови, коагулограммы были в пределах целевых значений (табл. 2).

В день проведения динамической ОФЭКТ миокарда пациенты заполняли опросники "EQ-5D-5L" и "SAQ", результаты которых приведены в таблице 3. В среднем, пациенты в данной выборке имели незначительные и умеренные жалобы со стороны субъективной оценки состояния своего здоровья, согласно опроснику "EQ-5D-5L". По данным опросника "SAQ", качество жизни пациентов было снижено, в большинстве за счет наличия ограничений при выполнении физических нагрузок и общего отношения к болезни, обусловленного наличием боли в грудной клетке и одышки. Корреляционный анализ показателей динамической ОФЭКТ ПСМ не выявил наличия значимых взаимосвязей с данными опросников.

Таблица 3

Субъективное качество жизни и состояние здоровья по данным опросников

Показатели	Все пациенты, n=58
Опросник "EQ-5D-5L"	
Трудности при ходьбе, баллы	1,0 (1,0; 2,0)
Сложности при уходе за собой, баллы	1,0 (1,0; 1,0)
Сложности при привычной повседневной деятельности, баллы	1,5 (1,0; 2,0)
Наличие боли или дискомфорта, баллы	2,0 (1,0; 2,0)
Чувства тревоги или депрессии, баллы	2,0 (1,0; 2,0)
Сумма баллов, баллы	8,0 (7,0; 10,0)
Субъективное состояние здоровья, %	70,0 (60,0; 85,0)
Опросник "Seattle Angina Questionnaire"	
Индекс ограничения физических нагрузок, %	66,7 (57,8; 75,6)
Индекс стабильности приступов, %	100,0 (75,0; 100,0)
Индекс частоты приступов, %	85,0 (70,0; 100,0)
Индекс удовлетворенности лечением, %	88,8 (62,5; 100,0)
Индекс общего отношения к болезни, %	50,0 (41,7; 75,0)

Таблица 4

Сцинтиграфическая характеристика пациентов

Показатели	Все пациенты, n=58
PCM	
SSS, баллы	0,0 (0,0; 2,0)
SRS, баллы	0,0 (0,0; 0,0)
SDS, баллы	0,0 (0,0; 2,0)
Количество пациентов с нарушением миокардиальной перфузии (SSS $\geq 2,0$), n (%)	15 (26%)
Динамическая ОФЭКТ миокарда	
Модель NRAC	
Стресс-МК, мл/мин/г	1,34 (1,03; 1,64)
Покой-МК, мл/мин/г	0,58 (0,42; 0,73)
PMK	2,42 (1,48; 2,85)
ΔМК, мл/мин/г	0,68 (0,36; 1,09)
Количество пациентов с PMK $< 2,0$, n (%)	22 (38%)
Модель 1CAC	
Стресс-МК, мл/мин/г	1,60 (1,20; 1,93)
Покой-МК, мл/мин/г	0,70 (0,51; 0,93)
PMK	2,17 (1,52; 2,95)
ΔМК, мл/мин/г	0,81 (0,43; 1,22)
Количество пациентов с PMK $< 2,0$, n (%)	24 (41%)
Сравнение PCM и динамической ОФЭКТ (модель NRAC)	
Количество пациентов с SSS $\geq 2,0$ и PMK $< 2,0$, n (%)	7 (12%)
Количество пациентов с SSS $\geq 2,0$ и PMK $\geq 2,0$, n (%)	8 (14%)
Количество пациентов с SSS $< 2,0$ и PMK $< 2,0$, n (%)	15 (26%)
Количество пациентов с SSS $< 2,0$ и PMK $\geq 2,0$, n (%)	28 (48%)
Сравнение PCM и динамической ОФЭКТ (модель 1CAC)	
Количество пациентов с SSS $\geq 2,0$ и PMK $< 2,0$, n (%)	8 (14%)
Количество пациентов с SSS $\geq 2,0$ и PMK $\geq 2,0$, n (%)	7 (12%)
Количество пациентов с SSS $< 2,0$ и PMK $< 2,0$, n (%)	16 (27,5%)
Количество пациентов с SSS $< 2,0$ и PMK $\geq 2,0$, n (%)	27 (46,5%)

Сокращения: PCM — перфузионная сцинтиграфия миокарда, покой-МК — миокардиальный кровоток в покое, PMK — резерв миокардиального кровотока, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, стресс-МК — миокардиальный кровоток при нагрузке, ΔМК — разница стресс-МК и покой-МК, 1CAC — одноконтрастная модель обработки с коррекцией аттенуации, NRAC — модель обработки Net Retention с коррекцией аттенуации, SDS — summed difference score, SRS — summed rest score, SSS — summed stress score.

Сцинтиграфическая характеристика показателей стандартной и динамической ОФЭКТ PCM представлена в таблице 4. Признаки нарушения миокардиальной перфузии (SSS ≥ 2) имели 15 (26%) пациентов. При анализе количественных данных динамической ОФЭКТ миокарда было установлено, что более трети пациентов имели сниженный PMK ($< 2,0$) — 22 (38%) и 24 (41%) по NRAC и 1CAC моделям обработки, соответственно.

Графики распределения значений сцинтиграфических показателей динамической ОФЭКТ PCM представлены на рисунках 2 и 3. При сопоставлении данных PCM с динамической ОФЭКТ миокарда (NRAC) установлено, что у 7 (12%) пациентов наличие ишемических изменений миокарда (SSS $\geq 2,0$) ассоциировалось со сниженным PMK $< 2,0$, а у 28 (48%) без признаков ишемии (SSS $< 2,0$) показатель PMK был в пределах нормальных значений $\geq 2,0$. Однако 15 (26%) имели нормальный характер

распределения радиофармацевтического препарата и сниженный PMK, что может говорить о начальных этапах развития МД, которая не привела к ишемическим изменениям миокарда. Учитывая тот факт, что у 8 (14%) пациентов имели место SSS $\geq 2,0$ и сохраненный PMK, можно предположить, что причиной такого результата является глобальный характер оценки PMK, который нивелирует сниженный PMK в одном из сегментов ЛЖ за счет сохраненного значения в других сегментах. При использовании модели 1CAC получили схожие результаты (табл. 4). Диаграммы сопоставления данных PCM и динамической ОФЭКТ миокарда представлены на рисунке 4.

Данные динамической ОФЭКТ миокарда рассчитывали с использованием двух моделей — NRAC и 1CAC. Значительная часть пациентов 50 (86%) были классифицированы в одну и ту же группу по значению PMK при использовании разных моделей обработки. Все количественные сцинтиграфические показатели,

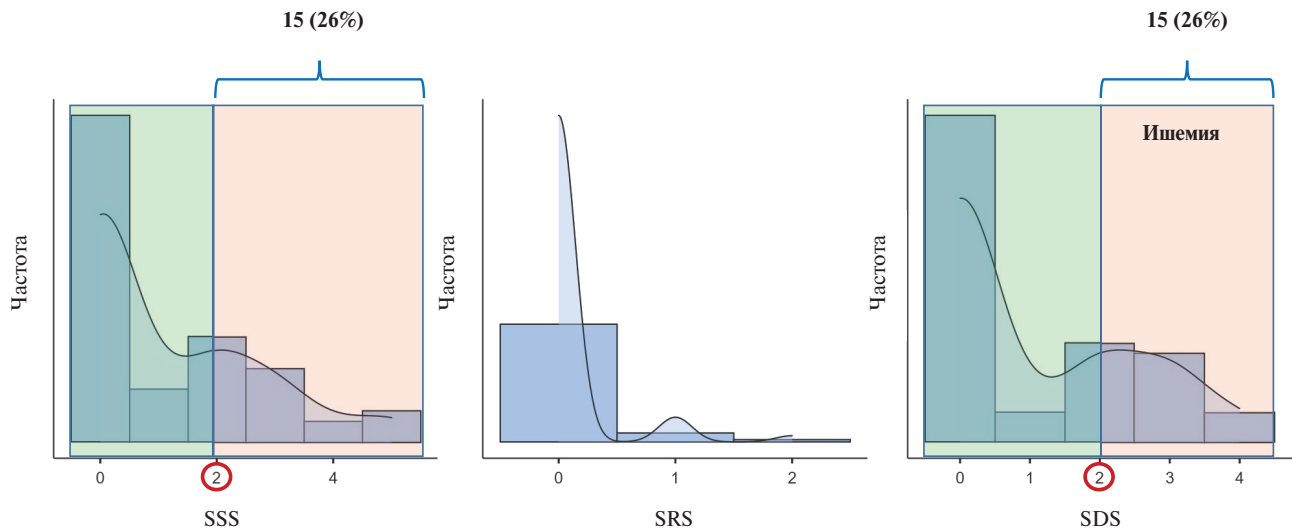


Рис. 2. Графики распределения значений полуколичественных скintiграфических показателей РСМ.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: SDS — Summed Difference Score: разница между нагрузкой и покоем, SRS — Summed Rest Score: сумма баллов в покое, SSS — Summed Stress Score: сумма баллов при нагрузке, РСМ — перфузионная скintiграфия миокарда.

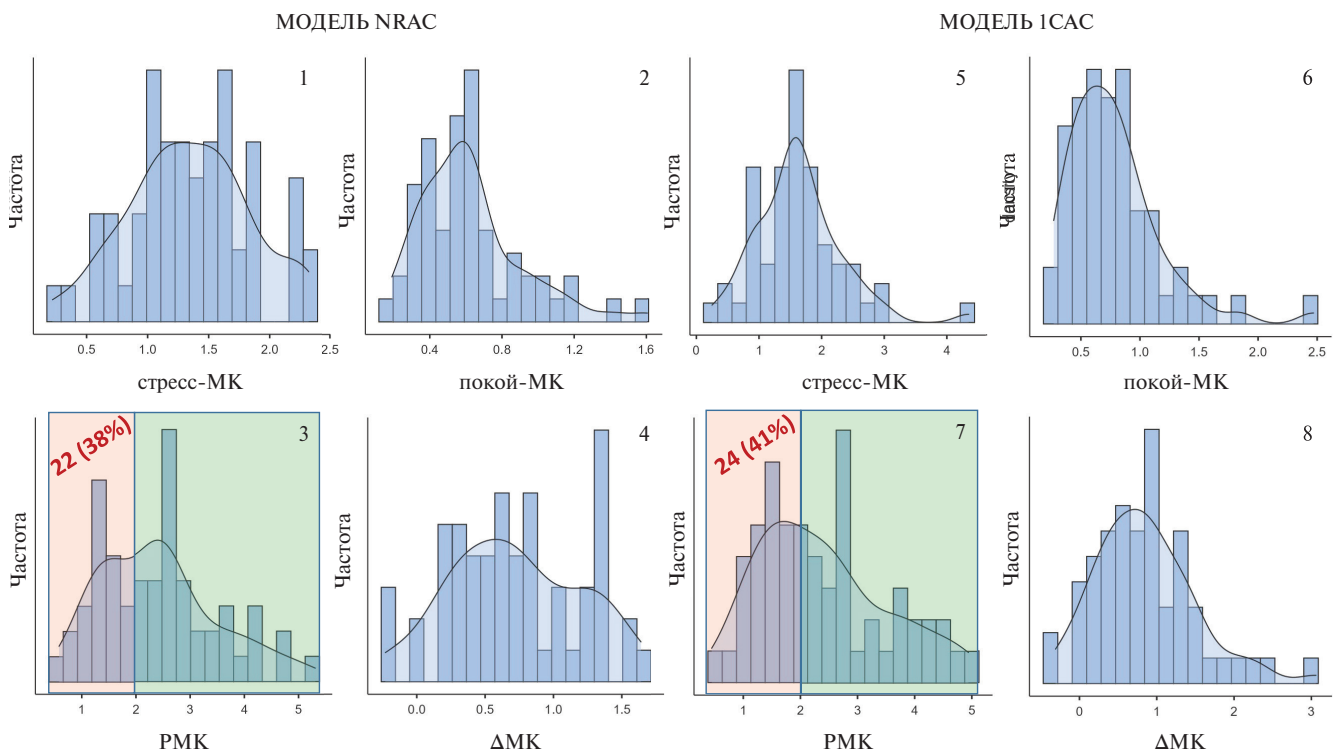


Рис. 3. Графики распределения значений количественных скintiграфических показателей динамической ОФЭКТ по моделям NRAC (1-4) и 1CAC (5-8).

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: покой-МК — миокардиальный кровоток в покое, РМК — резерв миокардиального кровотока, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, стресс-МК — миокардиальный кровоток при нагрузке, ΔМК — разница стресс-МК и покой-МК, 1CAC — однокомпарментная модель обработки с коррекцией аттенуации, NRAC — модель обработки Net Retention с коррекцией аттенуации.

рассчитанные по моделям NRAC и 1CAC, имели сильные положительные корреляционные взаимосвязи между собой: стресс-МК ($\rho=0,79$, $p<0,001$), покой-МК ($\rho=0,80$, $p<0,001$), РМК ($\rho=0,79$, $p<0,001$) и ΔМК

($\rho=0,83$, $p<0,001$). Анализ Бланда-Альтмана показал, что обе модели сопоставимы друг с другом ($p=0,73$) со средним значением разницы РМК 0,03 (доверительный интервал: -0,15-0,23), что допускает использование

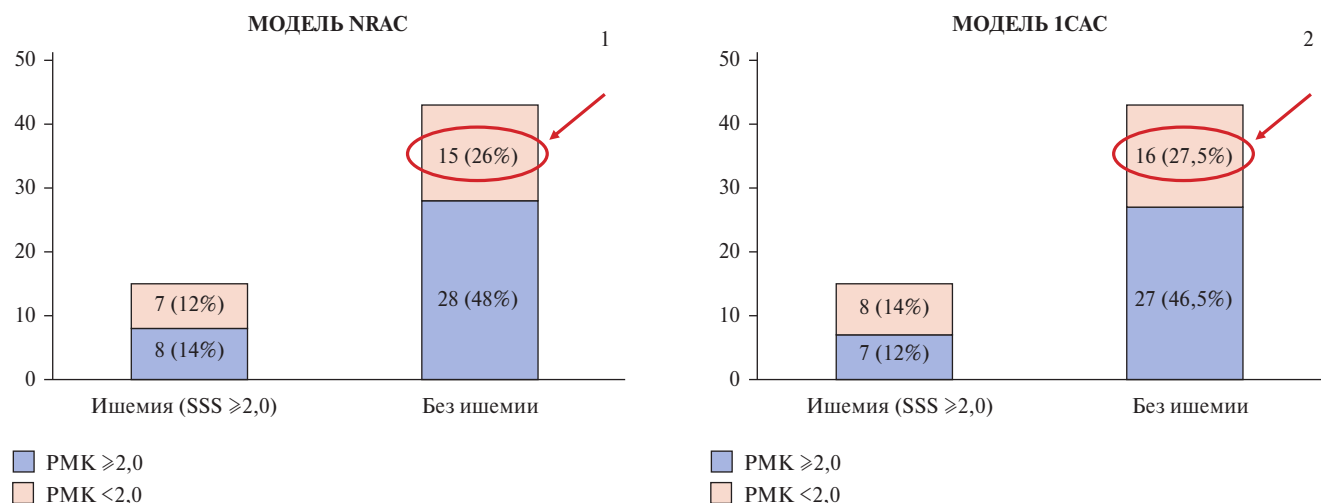


Рис. 4. Диаграммы сопоставления данных ПСМ и динамической ОФЭКТ миокарда по моделям NRAC (1) и 1CAC (2).

Сокращения: PMK — резерв миокардиального кровотока, 1CAC — однокомпартментная модель обработки с коррекцией аттенуации, NRAC — модель обработки Net Retention с коррекцией аттенуации, SSS — Summed Stress Score: сумма баллов при нагрузке.

любой из двух моделей обработки количественных показателей МК и PMK в группе пациентов с НАПКА.

Обсуждение

В данной работе впервые был выполнен сравнительный анализ стандартных индексов нарушения миокардиальной перфузии и количественных показателей МК и PMK, показана частота встречаемости сниженного PMK, по данным динамической ОФЭКТ миокарда, выполненной на гамма-камере с CZT-детекторами, у пациентов с НАПКА. В частности, было продемонстрировано, что практически 2/3 пациентов демонстрируют фенотип согласованного результата визуальной оценки миокардиальной перфузии и количественного определения PMK; из них практически у половины встречается согласованная норма, а у наименьшей части (не >15%) — согласованное нарушение. У 40% пациентов отмечаются несогласованные результаты ПСМ и показателя PMK — в большинстве случаев за счет отсутствия видимого дефекта миокардиальной перфузии и сниженного PMK. Данный фенотип можно интерпретировать как начальные этапы развития МД и ИБС, что позволяет стратифицировать таких пациентов в группу повышенного риска.

Ранее на небольшой выборке пациентов (n=12) было показано, что 7 из них (58%) имеют сниженный PMK, по данным ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, на фоне НАПКА [14]. По данным других авторов, пациенты с НАПКА имеют значения МК и PMK выше, по сравнению с пациентами с обструктивным поражением КА, при этом показатель PMK может варьировать от 1,5 до 3,5 по данным динамической ОФЭКТ миокарда [5, 8, 14] и от 1,5 до 3,0 по данным ПЭТ миокарда [15, 16].

Результаты опросников "EQ-5D-5L" и "SAQ" подтверждают, что данная выборка пациентов имеет сниженное качество жизни ввиду отрицательной оценки состояния своего здоровья, обусловленной имеющимися жалобами. Однако данные опросников не показали значимых корреляционных взаимосвязей со скintiграфическими показателями, вероятно, за счет малого размера выборки или из-за того, что у пациентов с НАПКА отсутствует классическая стресс-индуцированная ишемия (с высокими значениями SSS и SDS), и, соответственно, стенокардия, обусловленная ограничением МК по эпикардиальным КА. Если придерживаться данной логики, то можно предположить, что выявленные нарушения PMK представляют собой наиболее ранние (доклинические) проявления ИБС. При направлении пациентов на МСКТ-КГ у 22 (38%) был установлен диагноз ИБС, у 50 (86%) — гипертоническая болезнь, у 21 (36%) сочетание ИБС и гипертонической болезни. После проведения ПСМ у 33 (57%) пациентов установлен диагноз ИБС (у 11 (19%) пациентов впервые), остальные продолжили наблюдение с основным диагнозом "Гипертоническая болезнь", что, несомненно, показывает, что пациенты на начальных этапах развития ИБС в виде МД остаются без должного внимания с точки зрения профилактики и лечения ИБС.

Ранее нашей научной группой было показано, что показатели динамической ОФЭКТ миокарда ассоциированы с маркерами дислипидемии, в т.ч. уровни общего холестерина и холестерин липопротеинов низкой плотности являются независимым предикторами снижения PMK, а стресс-МК и PMK обратно пропорциональны значению кальциевого индекса [17, 18]. Перспективы дальнейших исследований

закljučаются в использовании метода динамической ОФЭКТ миокарда для ранней неинвазивной диагностики МД до развития умеренной и выраженной ишемии миокарда у пациентов с НАПКА, а также для стратификации рисков и прогностической оценки в аспекте развития и прогрессирования ИБС.

Ограничения исследования. Одним из ключевых ограничений данной работы является относительно небольшой объем выборки. На момент проведения исследования пациентам не отменяли липидснижающие и антигипертензивные препараты, которые могут влиять на показатели МК и РМК, а также пациенты имели различные комбинации факторов риска ССЗ, однако это максимально приближает данное исследование к реальной клинической практике, в которой часто пациенты начинают принимать кардиологические препараты до момента про-

ведения рентгеновских и радионуклидных методов исследования.

Заключение

Пациенты с НАПКА характеризуются большей вариабельностью значений МК и РМК по сравнению со стандартными индексами нарушения миокардиальной перфузии. Метод динамической ОФЭКТ позволяет в ~30% случаев идентифицировать нарушение МК и РМК у пациентов с нормальными результатами стандартной ПСМ на фоне НАПКА, что может явиться основанием для назначения или коррекции медикаментозной терапии.

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

Литература/References

- Hansen B, Holtzman JN, Juszczynski C, et al. Ischemia with No Obstructive Arteries (INOCA): A Review of the Prevalence, Diagnosis and Management. *Curr Probl Cardiol.* 2023;48(1):101420. doi:10.1016/j.cpcardiol.2022.101420.
- Padro T, Manfrini O, Bugiardini R, et al. ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on 'coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease'. *Cardiovasc Res.* 2020;116(4):741-55. doi:10.1093/cvr/cvaa003.
- Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2024;45(36):3415-537. doi:10.1093/eurheartj/ehae177.
- Barbarash OL, Karpov YuA, Panov AV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(9):6110. (In Russ.) Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Панов А.В. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(9):6110. doi:10.15829/1560-4071-2024-6110.
- De Souza ACDAH, Gonçalves BKD, Tedeschi AL, et al. Quantification of myocardial flow reserve using a gamma camera with solid-state cadmium-zinc-telluride detectors: Relation to angiographic coronary artery disease. *J Nucl Cardiol.* 2021;28(3):876-84. doi:10.1007/s12350-019-01775-z.
- Han S, Kim YH, Ahn JM, et al. Feasibility of dynamic stress 201Tl/rest 99mTc-tetrofosmin single photon emission computed tomography for quantification of myocardial perfusion reserve in patients with stable coronary artery disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(12):2173-80. doi:10.1007/s00259-018-4057-5.
- Agostini D, Roule V, Nganoa C, et al. First validation of myocardial flow reserve assessed by dynamic 99mTc-sestamibi CZT-SPECT camera: head to head comparison with 15O-water PET and fractional flow reserve in patients with suspected coronary artery disease. The WATERDAY study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(7):1079-90. doi:10.1007/s00259-018-3958-7.
- Ferenczi P, Couffignal T, Mamou A, et al. Myocardial blood flows and reserves on solid state camera: Correlations with coronary history and cardiovascular risk factors. *J Nucl Cardiol.* 2022;29(4):1671-8. doi:10.1007/s12350-021-02659-x.
- Sampietro T, Sbrana F, Dal Pino B, et al. Coronary microcirculatory blood flow significantly increases upon acute and chronic cholesterol lowering: evaluation by cadmium-zinc-telluride cardiac imaging stress test. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(8):e272-e274. doi:10.1093/eurjpc/zwac043.
- Mochula AV, Kopeva KV, Maltseva AN, et al. The myocardial flow reserve in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Vessels.* 2023;38(3):348-60. doi:10.1007/s00380-022-02161-5.
- Mochula AV, Mochula OV, Maltseva AN, et al. Quantitative assessment of myocardial blood flow by dynamic single photon emission computed tomography: relationship with ECG changes and biochemical markers of damage in patients with acute myocardial infarction. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;38(3):66-74. (In Russ.) Мочула А.В., Мочула О.В., Мальцева А.Н. и др. Количественная оценка миокардиального кровотока методом динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда: взаимосвязь с электрокардиографическими изменениями и биохимическими маркерами повреждения у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;38(3):66-74. doi:10.29001/2073-8552-2023-38-3-66-74.
- Arsanjani R, Hayes SW, Fish M, et al. Two-position supine/prone myocardial perfusion SPECT (MPS) imaging improves visual inter-observer correlation and agreement. *J Nucl Cardiol.* 2014;21(4):703-11. doi:10.1007/s12350-014-9895-3.
- Murthy VL, Naya M, Foster CR, et al. Improved cardiac risk assessment with noninvasive measures of coronary flow reserve. *Circulation.* 2011;124(20):2215-24. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.050427.
- Miyagawa M, Nishiyama Y, Uetani T, et al. Estimation of myocardial flow reserve utilizing an ultrafast cardiac SPECT: Comparison with coronary angiography, fractional flow reserve, and the SYNTAX score. *Int J Cardiol.* 2017;244:347-53. doi:10.1016/j.ijcard.2017.06.012.
- Freitag MT, Bremerich J, Wild D, et al. Quantitative myocardial perfusion ⁸²Rb-PET assessed by hybrid PET/coronary-CT: Normal values and diagnostic performance. *J Nucl Cardiol.* 2022;29(2):464-73. doi:10.1007/s12350-020-02264-4.
- Kawaguchi N, Okayama H, Kido T, et al. Clinical significance of corrected relative flow reserve derived from ¹³N-ammonia positron emission tomography combined with coronary computed tomography angiography. *J Nucl Cardiol.* 2021;28(5):1851-60. doi:10.1007/s12350-019-01931-5.
- Maltseva AN, Kopeva KV, Mochula AV, et al. Association of impaired myocardial flow reserve with risk factors for cardiovascular diseases in patients with nonobstructive coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(2):5158. (In Russ.) Мальцева А.Н., Копьева К.В., Мочула А.В. и др. Ассоциация нарушений миокардиального кровотока и резерва с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с неструктурным атеросклеротическим поражением коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(2):5158. doi:10.15829/1560-4071-2023-5158.
- Maltseva AN, Kopeva KV, Mochula AV, et al. Association of Calcium Index and Myocardial Blood Flow in Non-Obstructive Atherosclerotic Lesion of the Coronary Arteries. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(2):85-95. (In Russ.) Мальцева А.Н., Копьева К.В., Мочула А.В. и др. Ассоциация кальциевого индекса и миокардиального кровотока при неструктурном атеросклеротическом поражении коронарных артерий. *Вестник РАМН.* 2023;78(2):85-95. doi:10.15690/vramn3513.

Оценка липопротеина(а) — нового фактора сердечно-сосудистого риска на фоне PCSK9-таргетной терапии у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в российской реальной клинической практике

Сапина А. И.^{1,2}, Варламова Ю. Ю.³, Папырина М. Г.⁴, Безымянный А. С.⁵, Кордзая Е. Л.¹, Васильева Е. Ю.^{1,6}

Цель. Оценить влияние PCSK9-таргетной терапии на уровни липопротеина(а) (Лп(а)) у больных, страдающих атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и не достигших целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) на базисной терапии (статины в максимально переносимых дозах и/или эзетимибе).

Материал и методы. В исследовании принимали участие 3 медицинские организации государственной системы здравоохранения города Москвы. В исследование включены 80 чел.: 50 чел. получали терапию инклисираном, 30 чел. — ингибиторами PCSK9 (алирокумаб, n=1; эволокумаб, n=29). В данном анализе представлены результаты динамики уровня Лп(а) на фоне терапии инклисираном в течение 12 мес. наблюдения. Определение Лп(а) проводилось методом турбидиметрии. Повышенный уровень Лп(а) определялся при значениях ≥ 50 мг/дл (125 нмоль/л).

Результаты. У 16 чел. (34,8%) определялись нормальные уровни Лп(а), у 9 чел. (19,6%) — "промежуточные", у 21 чел. (45,7%) — повышенные, при этом у 8 (17,4%) — экстремально высокие (>180 мг/дл). На фоне терапии инклисираном наблюдалось статистически значимое ($p<0,001$) снижение как уровня ХС ЛНП, так и Лп(а), соответственно, на 52% и 54,7%. На фоне терапии нормальные уровни Лп(а) оставались в пределах исходных значений; почти в половине случаев с "промежуточными" значениями Лп(а) его концентрация снижалась до нормальных показателей, а в случаях с повышенным Лп(а) у 9 из 10 пациентов его уровень снижался. Доля пациентов в группе с уровнем Лп(а) <30 мг/дл увеличилась с 35% до 41%. Ни у одного пациента к окончанию исследования не регистрировались экстремальные значения.

Заключение. Исследование Лп(а) может быть целесообразно на фоне проводимой PCSK9-таргетной терапии. Диагностика гипер-Лп(а) важна для ранней интенсивной комбинированной гиполипидемической терапии и коррекции модифицируемых факторов риска с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: липопротеин(а), атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, инклисиран.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГБУЗ ГКБ им. И. В. Давыдовского, Москва; ²ГБУ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы (НИИОЗММ ДЗМ), Москва;

³ГБУЗ ДКЦ № 1, Москва; ⁴ГБУЗ Городская поликлиника № 46, Москва; ⁵ГКУ города Москвы "Дирекция по координации деятельности медицинских организаций Департамента здравоохранения города Москвы", Москва; ⁶ФГБОУ ВО Российский университет медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Сапина А. И.* — к.м.н., зав. отделением кардиологии; зав. ОМО по кардиологии, ORCID: 0009-0006-5858-8902, Варламова Ю. Ю. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-2925-3450, Папырина М. Г. — врач-кардиолог, ORCID: 0009-0003-2724-8284, Безымянный А. С. — директор, ORCID: 0000-0002-3685-9111, Кордзая Е. Л. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-9146-7463, Васильева Е. Ю. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии, президент, главный внештатный кардиолог г. Москвы, ORCID: 0000-0002-6310-7636.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
omo.gkb23@mail.ru

АКШ — аортокоронарное шунтирование, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ИМ — инфаркт миокарда, Лп(а) — липопротеин(а), ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9.

Рукопись получена 11.11.2024

Рецензия получена 25.11.2024

Принята к публикации 02.12.2024



Для цитирования: Сапина А. И., Варламова Ю. Ю., Папырина М. Г., Безымянный А. С., Кордзая Е. Л., Васильева Е. Ю. Оценка липопротеина(а) — нового фактора сердечно-сосудистого риска на фоне PCSK9-таргетной терапии у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в российской реальной клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(12):6177. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6177. EDN ASISCG

Evaluation of lipoprotein(a) — a novel cardiovascular risk factor in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases receiving PCSK9-targeted therapy in Russian real-world practice

Sapina A. I.^{1,2}, Varlamova Yu. Yu.³, Papyrina M. G.⁴, Bezmyannyy A. S.⁵, Kordzaya E. L.¹, Vasilyeva E. Yu.^{1,6}

Aim. To evaluate the effect of PCSK9-targeted therapy on lipoprotein(a) (Lp(a)) levels in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases who have not achieved the target low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level (statins at maximum tolerated doses and/or ezetimibe).

Material and methods. The study involved 3 Moscow medical facilities of the state healthcare system. The study included 50 people who received inclisiran therapy, 30 people — PCSK9 inhibitors (alirocumab, n=1; evolocumab, n=29). This analysis presents the results of Lp(a) level changes over 12-month inclisiran therapy. Lp(a) was determined by turbidimetry. Elevated Lp(a) level was defined as ≥ 50 mg/dL (125 nmol/L).

Results. Normal Lp(a) levels were determined in 16 subjects (34,8%), moderate — in 9 subjects (19,6%), high — in 21 subjects (45,7%), and extremely high

(>180 mg/dL) — in 8 subjects (17,4%). Inclisiran therapy was associated with a significant ($p<0,001$) decrease in both LDL-C and Lp(a) levels by 52% and 54,7%, respectively. During therapy, normal Lp(a) levels remained within baseline values. In almost half of the cases with moderate Lp(a) values, its concentration decreased to normal values, and in cases with elevated Lp(a), its level decreased in 9 out of 10 patients. The proportion of patients in the group with Lp(a) levels <30 mg/dl increased from 35% to 41%. No patient had extreme values by the end of the study.

Conclusion. Lp(a) assessment may be appropriate with ongoing PCSK9-targeted therapy. Diagnosis of hyper-Lp(a) is important for early intensive combination lipid-lowering therapy and modification of risk factors in order to reduce the risk of cardiovascular diseases.

Keywords: lipoprotein(a), atherosclerotic cardiovascular diseases, inclisiran.

Relationships and Activities: none.

¹I. V. Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow; ²Research Institute for Healthcare and Medical Management of the Department of Health of the city of Moscow, Moscow; ³Diagnostic and Clinical Center № 1, Moscow; ⁴City Clinic № 46, Moscow; ⁵Directorate for coordination of activities of medical organizations of the Department of Health of the city of Moscow, Moscow; ⁶Russian University of Medicine, Moscow, Russia.

Sapina A. I.* ORCID: 0009-0006-5858-8902, Varlamova Yu. Yu. ORCID: 0000-0003-2925-3450, Papyrina M. G. ORCID: 0009-0003-2724-8284, Bezmyannyy A. S.

ORCID: 0000-0002-3685-9111, Kordzaya E. L. ORCID: 0000-0001-9146-7463, Vasilyeva E. Yu. ORCID: 0000-0002-6310-7636.

*Corresponding author:
omo.gkb23@mail.ru

Received: 11.11.2024 **Revision Received:** 25.11.2024 **Accepted:** 02.12.2024

For citation: Sapina A. I., Varlamova Yu. Yu., Papyrina M. G., Bezmyannyy A. S., Kordzaya E. L., Vasilyeva E. Yu. Evaluation of lipoprotein(a) — a novel cardiovascular risk factor in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases receiving PCSK9-targeted therapy in Russian real-world practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(12):6177. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6177. EDN ASISCG

Ключевые моменты

- Диагностика повышенного уровня Лп(а) важна для ранней терапии и коррекции модифицируемых факторов риска с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.
- Исследование липопротеина(а) может быть целесообразно на фоне проводимой PCSK9-таргетной терапии.

Key messages

- Diagnosis of elevated Lp(a) levels is important for early therapy and modification of risk factors to reduce the risk of cardiovascular diseases.
- Lipoprotein(a) assessment may be appropriate in the context of ongoing PCSK9-targeted therapy.

Известно, что, несмотря на прогресс в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), они остаются ведущей причиной смерти как во всем мире, так и в России, где ССЗ составляют 43,8% в структуре причин смерти¹. Наряду с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска (ССР), мощным наследственным и независимым фактором риска развития атеросклеротических ССЗ (АССЗ) признается повышение уровня липопротеина(а) (Лп(а)), которое взаимосвязано как с сердечно-сосудистой, так и с общей смертностью, и регистрируется примерно у 1,4 млрд человек в мире [1-3]. В ряде международных клинических рекомендаций предлагается определять Лп(а) пациентам с клиническими проявлениями АССЗ, либо с ранним развитием АССЗ и/или повышенным Лп(а) в семейном анамнезе [4], а также в ряде рекомендаций по диагностике и нарушениям липидного обмена, включая российские, указывается на целесообразность однократного тестирования на Лп(а) у всех взрослых, вне зависимости от семейного анамнеза [4, 5]. Учитывая отсутствие зарегистрированных пре-

паратов для снижения уровня Лп(а), важное значение имеет как можно более раннее выявление пациентов с повышенным уровнем Лп(а) и последующей тщательной и более интенсивной коррекцией других факторов ССР [4]. До появления препаратов, влияющих на пропротеиновую конвертазу субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9), коррекция уровня Лп(а) была невозможна, более того, имелись данные о неблагоприятном влиянии статинов на уровень Лп(а) [6]. В связи с этим понятен интерес к результатам клинических исследований PCSK9-таргетной терапии, в которых, помимо снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) (связанного с основной целью исследований), продемонстрировано снижение уровня Лп(а) вплоть до 27-29% [7-11]. Поэтому дополнительные исследования, направленные на изучение потенциальных эффектов доступной на сегодняшний день гиполипидемической терапии в отношении снижения уровня Лп(а), являются актуальными, в особенности, в условиях реальной клинической практики.

В ранее опубликованном 12-мес. наблюдательном исследовании была продемонстрирована возможность достижения целевого уровня ХС ЛНП на ранних этапах комбинированной терапии с применением PCSK9-таргетных препаратов у 80 пациентов с АССЗ в условиях реальной клинической практики московского здравоохранения [12, 13], и далее нами проводился дополнительный анализ влияния проведенной терапии на уровень Лп(а).

Цель исследования: оценить влияние PCSK9-таргетной терапии (инклизирин, алирокумаб и эволо-

¹ WHO. Cardiovascular diseases. URL: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases/#tab=tab_1 [Электронный ресурс] Доступ 11.09.2024; Федеральная служба государственной статистики (Росстат). ЗДРАВООХРАНЕНИЕ В РОССИИ-2023. Статистический сборник. 2023. URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2023.pdf>; Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Заболеваемость населения по основным классам болезней в 2000-2022 гг. 2023. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721#>.

Таблица 1

Критерии включения/невключения в исследование

Критерии включения	Критерии неключения
— Пациенты, имеющие место жительства в городе Москве в возрасте старше 18 лет, имеющие в соответствии с нормативно-правовыми актами города Москвы право на меры социальной поддержки по обеспечению лекарственными препаратами бесплатно, страдающие сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, инфаркт миокарда любой локализации на 7 сут. при выписке из стационара, нестабильная стенокардия, ЧКВ или АКШ, стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий, артерий ног), не имеющие тяжелые сопутствующие заболевания (ожидаемая продолжительность жизни не менее 1 года). — Уровень ХС ЛНП на фоне принимаемой гиполипидемической терапии — $>1,4$ ммоль/л, для пациентов без гиполипидемической терапии, в частности, с непереносимостью статинов и/или эзетимиба — уровень ХС ЛНП >3 ммоль/л. — Подписание информированного согласия.	— Гиперчувствительность к препарату инклисиран или к любому из вспомогательных веществ (наличие у пациента медицинских показаний). — Несоблюдение пациентом условий участия в наблюдательном исследовании, включая нарушение им рекомендаций лечащего врача, периодичности посещения лечащего врача.

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

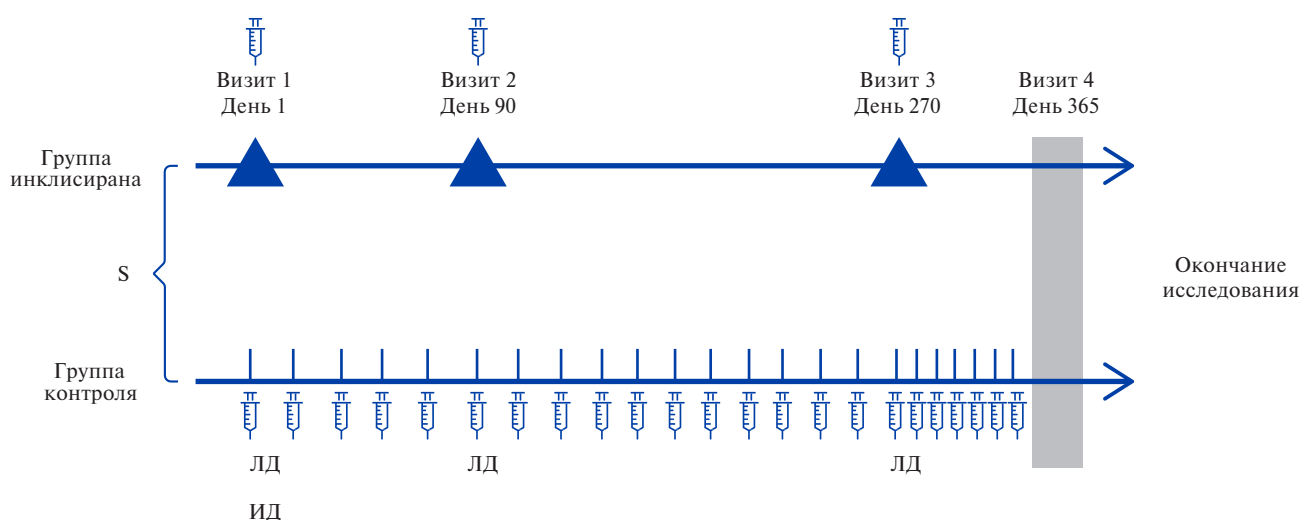


Рис. 1. Дизайн исследования.

Сокращения: ИД — инструментальная диагностика исходно, ЛД — лабораторная диагностика 1, 3, 9, 12 месяцев, Лп(а) — липопротеин(а), S — скрининг пациентов с 14 до 1 дня, S — скрининг пациентов с 14 до 1 дня.

кумаб) на уровни Лп(а) у больных, страдающих АССЗ и не достигших целевого уровня ХС ЛНП на базисной терапии (статины в максимально переносимых дозах и/или эзетимиб).

Материал и методы

Дизайн исследования. В соответствии с критериями включения (табл. 1) [12, 13] в исследование было включено 80 чел.: 50 чел. — в группу терапии инклисираном, 30 чел. — в группу терапии ингибиторами PCSK9 (алирокумаб, $n=1$; эволокумаб, $n=29$). Длительность исследования составила 12 мес. (рис. 1).

В исследовании приняли участие 3 медицинских организации государственной системы здравоохранения города Москвы:

1. ГБУ здравоохранения г. Москвы "Городская поликлиника № 46 Департамента здравоохранения г. Москвы";

2. ГБУ здравоохранения г. Москвы "Диагностический клинический центр № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы";

3. ГБУ здравоохранения г. Москвы "Городская клиническая больница им. И. В. Давыдовского Департамента здравоохранения г. Москвы".

Инклисиран вводился в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата подкожно в дозе 284 мг после первичного осмотра и обследования пациента (визит 1), далее — через 3 мес. (визит 2), следующая инъекция проводилась через 6 мес. (визит 3).

У пациентов исходно анализировались анамнестические данные, проводились инструментальная и лабораторная диагностика (подробнее описаны ранее [12, 13]). Клинический анализ крови, биохимический анализ крови, липидограмма с определением уровня ХС ЛНП и Лп(а), определение уровня высокочувствительного С-реактивного белка, гликированного

Таблица 2

Клиническая характеристика участников исследования

	Группа инклизирана (n=50)
Возраст (лет)	61,3±1,3
Пол (м), n (%)	37 (74)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	32 (64)
ЧКВ, n (%)	39 (78)
АКШ, n (%)	9 (18)
Артериальная гипертензия, n (%)	43 (86)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	10 (20)
Атеросклероз брахиоцефальных артерий, n (%)	36 (72)
Атеросклероз артерий нижних конечностей, n (%)	7 (19)
Прием статинов, n (%)	41 (82)
Прием эзетимиба, n (%)	42 (84)
ХС ЛНП (ммоль/л)	2,5±0,1
Общий холестерин (ммоль/л)	4,4±0,1

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 3

Исходное распределение уровней Лп(а)

	<10 мг/дл	10-30 мг/дл	30-50 мг/дл	50-75 мг/дл	75-100 мг/дл	100-180 мг/дл	>180 мг/дл
Лп(а), исходно, n (%)	7 (15,2)	9 (19,6)	9 (19,6)	10 (21,7)	0	3 (6,52)	8 (17,4)

Сокращение: Лп(а) — липопротеин(а).

Таблица 4

Распределение уровней Лп(а) у пациентов с различными характеристиками

Характеристики пациентов	N пациентов с характеристикой/N пациентов с данными, доступными для анализа	<30 мг/дл, n (%)	30-50 мг/дл, n (%)	>50 мг/дл, n (%)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	31/41	11 (35,5)	6 (19,4)	14 (45,2)
ЧКВ, n (%)	36/40	14 (38,9)	5 (13,9)	17 (47,2)
АКШ, n (%)	8/41	4 (50)	1 (12,5)	3 (37,5)
Артериальная гипертензия, n (%)	42/42	14 (33,3)	18 (42,9)	20 (47,6)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	8/42	4 (50)	1 (12,5)	3 (37,5)
Атеросклероз брахиоцефальных артерий, n (%)	35/40	11 (31,4)	9 (25,7)	15 (42,9)
Атеросклероз артерий нижних конечностей, n (%)	6/42	5 (83,3)	0	1 (16,7)

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

гемоглобина проводились исходно и через 12 мес. Контроль уровня общего холестерина и ХС ЛНП, а также уровня трансаминаз и креатинфосфокиназы дополнительно осуществлялся через 3 и 9 мес. (перед запланированными инъекциями инклизирана).
Определение Лп(а) проводилось в клинической лаборатории ГБУЗ ГКБ им. И. В. Давыдовского методом турбидиметрии. За нормальные значения принимались уровни Лп(а) <30 мг/дл (75 нмоль/л), соответствующие низкому ССР, повышенный уровень Лп(а) определялся при значениях ≥50 мг/дл (125 нмоль/л), что ассоциируется с высоким ССР. Уровень Лп(а) 30-50 мг/дл (75-125 нмоль/л) рассматривался как соответствующий промежуточному ССР [14].

Цель данного апостериорного анализа — оценка изменения уровня Лп(а) у пациентов с АССЗ на фоне терапии инклизираном по результатам 12-мес. наблюдения. Данные в отношении ингибиторов PCSK9 будут представлены дополнительно.
Оценивались следующие параметры:
• абсолютное изменение уровня Лп(а) к 365 дню (12 мес.) исследования (мг/дл) к исходному уровню;
• % изменения уровня Лп(а) к 365 дню (12 мес.) исследования.
Статистический анализ проводили в программе Statistica 13. Показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средней (М) и стандартного отклонения (SD). Оценка динамики уровня Лп(а) проводилась с помощью Т-критерия

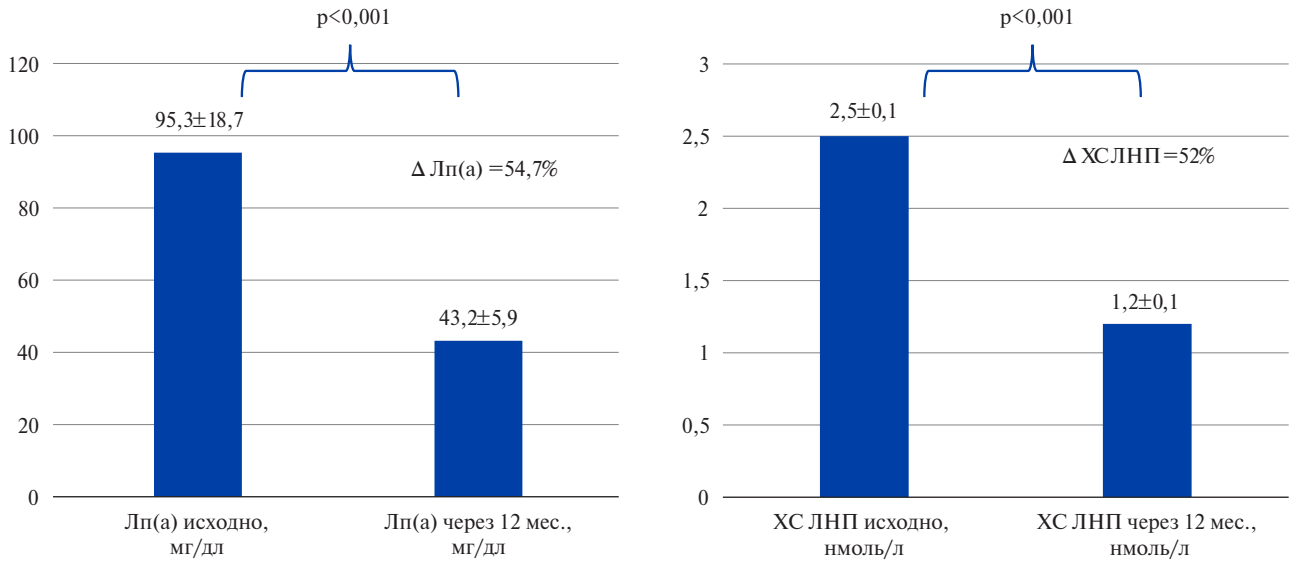


Рис. 2. Динамика уровня Лп(а) и ХС ЛНП у больных АССЗ на фоне терапии инклизиромом.

Сокращения: Лп(а) — липопротеин(а), ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Вилкоксона. Изучение статистических взаимосвязей проводили путем расчета коэффициентов корреляции Спирмена (r). Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p=0,05$, т.е. различие считалось статистически значимым, если $p<0,05$.

Данное исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией на основании подписанного пациентом информированного добровольного согласия.

Результаты

Исходные характеристики пациентов

У всех участников исследования анализировались анамнестические данные: наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, крупных сердечно-сосудистых событий в анамнезе, их количество, дата последнего инфаркта миокарда (ИМ), наличие в анамнезе реваскуляризации коронарных артерий (аортокоронарное шунтирование/чрескожное коронарное вмешательство (АКШ/ЧКВ)) с указанием объема и сроков вмешательств.

Клиническая характеристика участников исследования представлена в таблице 2. Большая часть участников исследования были мужчины (74%) в возрасте $61,3 \pm 1,3$ лет, 64% перенесли ИМ.

Согласно критерию исключения — несоблюдение пациентом условий участия в наблюдательном исследовании, включая нарушение им рекомендаций лечащего врача, периодичности посещения лечащего врача, — 4 пациента в группе инклизирана и 6 пациентов в группе контроля были исключены из анализа.

При анализе исходного распределения уровня Лп(а) у пациентов с АССЗ (табл. 3) нормальные зна-

чения Лп(а) диагностированы у 16 (34,8%), "промежуточные" — у 9 чел. (19,6%), повышенные — у 21 чел. (45,7%), при этом у 8 (17,4%) пациентов концентрация Лп(а) составила >180 мг/дл, что характеризует экстремальное повышение данного показателя.

В таблице 4 представлена частота различных концентраций Лп(а) в подгруппах пациентов в зависимости от ряда характеристик. Повышенный уровень Лп(а) со значениями выше 50 мг/дл численно чаще определялся у пациентов с артериальной гипертензией и ЧКВ в анамнезе, нормальный уровень регистрировался у половины пациентов с АКШ, ЧКВ и у 5 из 6 пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей. Статистически значимых различий между группами получено не было.

Динамика показателей Лп(а)

На фоне терапии инклизиромом наблюдалось статистически значимое ($p<0,001$) снижение как уровня ХС ЛНП, так и Лп(а), соответственно, на 52% и 54,7% (рис. 2).

Из 16 пациентов с нормальным (до 30 мг/дл) уровнем Лп(а), у 15 из них (93,8%) уровень Лп(а) оставался <30 мг/дл, и только в одном случае отмечалось незначительное повышение, которое может объясняться погрешностью.

Среди 9 пациентов, у которых регистрировался пограничный уровень Лп(а), в 4 (44,5%) случаях наблюдалось его снижение до значений <30 мг/дл, в остальных — уровень оставался в том же диапазоне.

У большинства (19/21, 90,5%) пациентов с исходно повышенным уровнем Лп(а) наблюдалось снижение уровня Лп(а), при этом значения концентрации Лп(а) к концу периода наблюдения у 9 пациентов регистрировались уже в "переходной" зоне (в диапазоне

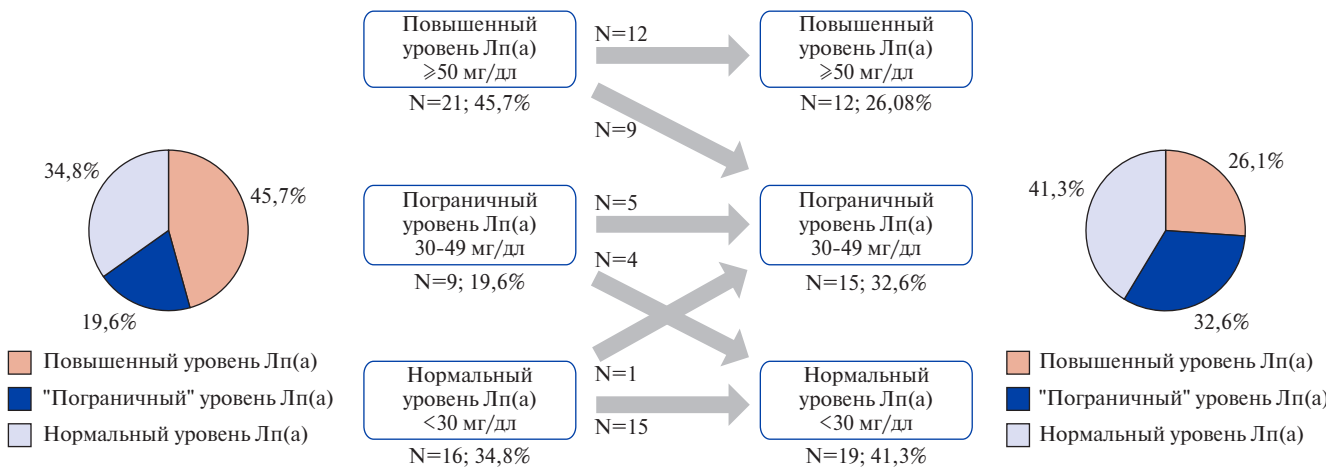


Рис. 3. Изменение числа пациентов с разным уровнем Лп(а) через 12 мес. терапии инклисираном по сравнению с исходным.
Сокращение: Лп(а) — липопротеин(а).

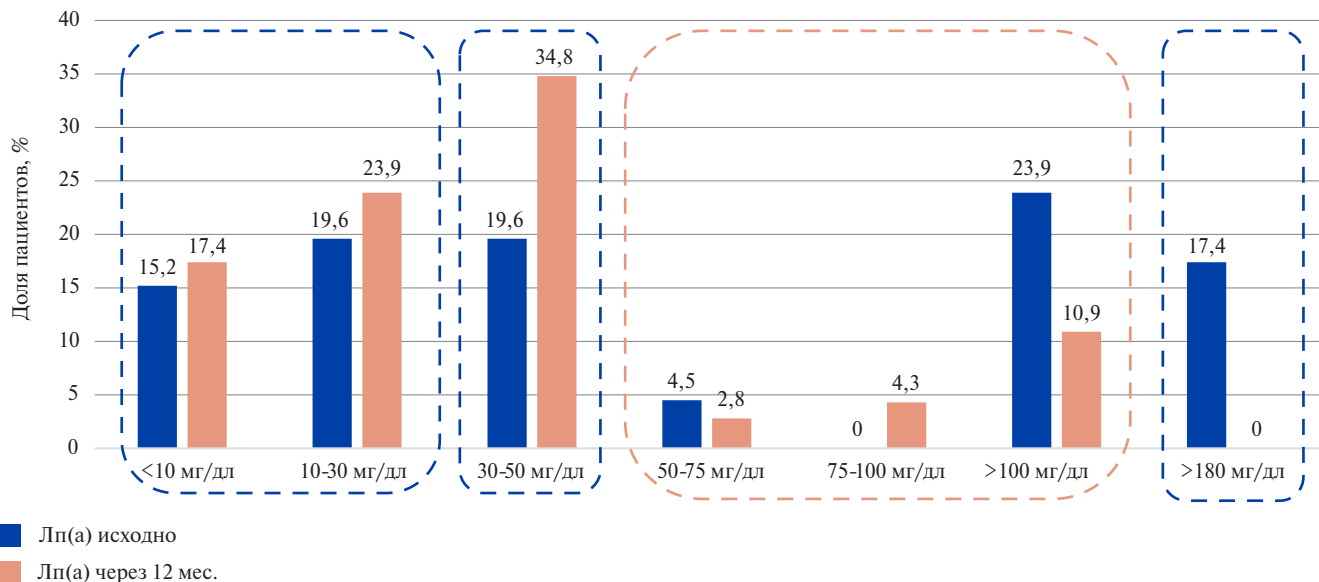


Рис. 4. Распределение доли пациентов с разными уровнями Лп(а) у пациентов с АССЗ исходно и на фоне терапии препаратом инклисиран.

30-50 мг/дл) (рис. 3). В двух случаях наблюдалось незначительное численное повышение Лп(а).

Таким образом, на фоне терапии "нормальные" уровни Лп(а) оставались в пределах исходных значений; почти в половине случаев с пограничными значениями Лп(а) его концентрация снижалась до нормальных показателей, а в случаях с повышенным Лп(а) у 9 из 10 пациентов его уровень снижался.

При анализе динамики уровня Лп(а) в зависимости от его исходного распределения по группам (рис. 4), через 12 мес. терапии инклисираном доля пациентов в группе с уровнем Лп(а) < 30 мг/дл увеличилась с 35% до 41%. Группа с исходно экстремальными уровнями Лп(а) > 180 мг/дл ($n=8$) к окончанию исследования не включала ни одного человека.

Корреляционный анализ не выявил статистически значимой взаимосвязи между исходным и через 12 мес. уровнем Лп(а) и другими параметрами липидограммы (общий холестерин, холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП, триглицериды). При выборе порогового значения Лп(а) 30 мг/дл было обнаружено, что пациентам с заболеваниями артерий нижних конечностей были свойственны, скорее, нормальные уровни Лп(а), и применение комбинированной терапии с эзетимибом тоже было связано с исходным нормальным (< 30 мг/дл) Лп(а) ($p < 0,05$).

Обсуждение

Лп(а) впервые выделен у человека 60 лет назад норвежским ученым К. Berg и представляет собой

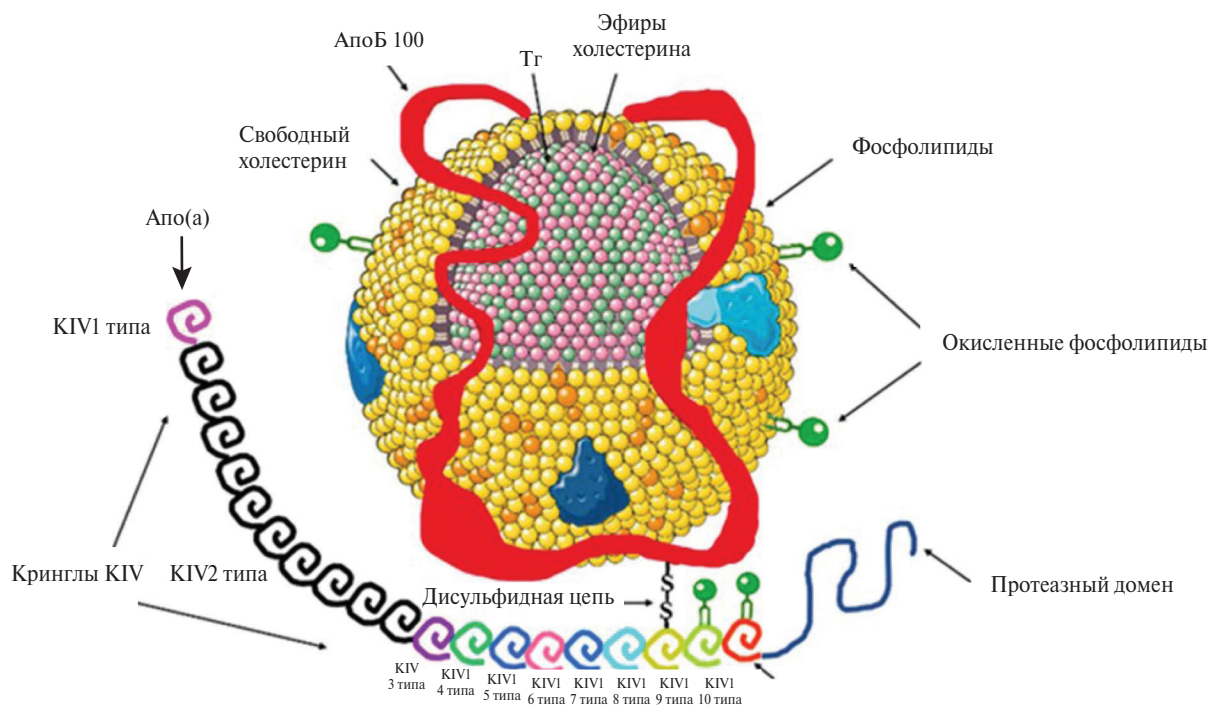


Рис. 5. Структура Лп(а) [20].

частицу, подобную липопротеину низкой плотности, в состав которой входит уникальный апобелок(а) — апо(а), обладающий высокой степенью структурной гомологии с молекулой плазминогена [15] (рис. 5).

Особенности строения Лп(а) определяют его атеротромбогенный потенциал [16]. С одной стороны, через ЛНП-подобную часть он реализует атерогенные свойства, через плазминогеноподобную — тромботические. С другой, при помощи апо(а) структуры связывается с белками внеклеточного матрикса и таким образом удерживается в артериальной стенке. С Лп(а) ковалентно связываются окисленные фосфолипиды, которые могут провоцировать асептическое воспаление и кальцификацию артериальной стенки — важные звенья патогенеза АССЗ [17].

Повышенная концентрация Лп(а) в крови — это наиболее распространенное генетически обусловленное липидное нарушение, встречающееся примерно у 20% популяции [18]. У каждого четвертого пациента, перенесшего ИМ или ишемический инсульт, повышен уровень Лп(а) [19]. Поэтому согласно российским и международным клиническим рекомендациям по нарушениям липидного обмена 2023г, у любого взрослого рекомендовано измерять уровень Лп(а) в крови хотя бы раз в жизни [1, 5, 20, 21]. При значении Лп(а) >180 мг/дл риск сердечно-сосудистых осложнений эквивалентен гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии; ЕОК/ЕОА ПаС (УУР С, УДД 5). Оценивать уровень Лп(а) в крови также рекомендовано пациентам с отягощенным семейным анамнезом. Уровень Лп(а) >50 мг/дл ас-

социируется с увеличением ССР; ЕОК/ЕОА ПаС (УУР С, УДД 5) [5].

В настоящее время имеется обширная доказательная база, что Лп(а) является достоверным и независимым фактором риска развития АССЗ. Так, исследование Copenhagen City Heart Study выявило, что у лиц с концентрацией Лп(а) от 30 до 76 мг/дл (что соответствует 67-90-му перцентилю) риск развития ИМ увеличивается в 1,6 раза по сравнению с лицами, у которых Лп(а) <5 мг/дл. Этот же риск увеличивается до 1,9 при уровне Лп(а) от 77 до 117 мг/дл (90-95-й перцентиль), и до 2,6 при уровне >117 мг/дл (95 перцентиль) [19]. Результаты исследования INTERHEART также подтверждают, что уровень Лп(а) >50 мг/дл связан с повышенным риском развития ИМ [1, 5]. В свою очередь, его нормализация приводит к стабилизации и даже регрессии имеющихся атеросклеротических бляшек в коронарных и сонных артериях, а также значимому снижению риска сердечно-сосудистых событий и исходов [16, 22].

По результатам ряда проведенных международных рандомизированных клинических исследований, таких как FOURIER, ODYSSEY OUTCOMES, были получены данные о влиянии препаратов из группы PCSK9-таргетной терапии не только на уровни ХС ЛНП у больных с дислипидемиями, но и о снижении уровня Лп(а) вплоть до 30% у данной категории пациентов [23].

Представитель нового класса липидснижающей терапии — инклисиран, является малой интерферирующей РНК, специфически связывающейся с матричной РНК, транскрибирующей последовательность

гена, кодирующего PCSK9. Присоединенный GalNac обеспечивает эффективный захват препарата гепатоцитами за счет высокого уровня экспрессии асиалогликопротеинового рецептора на их клеточной мембране. Соответственно, в отличие от ингибиторов PCSK9, инклизирин снижает как внеклеточную, так и внутриклеточную концентрацию этого белка [12, 13].

По результатам крупного рандомизированного клинического исследования ORION-10 (1561 пациент с АССЗ) исходные медианные значения Лп(а) составили 57 (18-181) нмоль/л в группе инклизирана и 56 (20-189) нмоль/л в группе плацебо. На 540-й день медианные уровни Лп(а) снизились на 21,9% в группе инклизирана, тогда как в группе плацебо они увеличились на 3,7% [22, 24]. Аналогично, в исследовании ORION-11 (1617 пациентов с АССЗ) на 540-й день медианные значения Лп(а) снизились на 18,6% в группе инклизирана, тогда как в группе плацебо они остались прежними [22, 24].

В настоящем исследовании динамика уровня Лп(а) составила 54%. Полученные данные отличаются от результатов исследований ORION-10, 11, что можно объяснить мощным эффектом инклизирана на уровень Лп(а) у 10 участников исследования с крайне высокими исходными уровнями Лп(а) (>180 мг/дл). Необходимо отметить, что к окончанию исследования значение Лп(а) >180 мг/дл не регистрировалось ни у одного участника.

Механизм снижения уровня Лп(а) до конца не ясен. Поскольку Лп(а) в основном удаляется и катаболизируется печенью (и в меньшей степени почками) через ряд предполагаемых путей, опосредованных рецепторами ЛНП, рецепторами-поглотителями класса В1 (SRB1) и рецепторами плазминогена PLGR и PLGRKT, инклизирин, блокируя PCSK9, увеличивает количество ЛНП рецепторов на гепатоцитах, можно предположить усиление интенсивности за-

хвата молекул Лп(а) рецепторами, их транспорта в печень и утилизации [22].

Заключение

В данной работе впервые, по известным нам сведениям, представлены результаты анализа уровня нового фактора ССР — Лп(а) в крупной когорте пациентов с АССЗ в российской реальной клинической практике исходно и на фоне PCSK9-таргетной терапии.

Исходно повышенный уровень Лп(а) отмечался у 45,7% пациентов, из них диагностировался с крайне высокими (экстремальными) значениями у 17,4% (8 чел., >180 мг/дл).

Через 12 мес. наблюдения после трех инъекций инклизирана наблюдалось значимое снижение его уровня на 54,7%. При этом в начале исследования повышенный уровень Лп(а) регистрировался у 21 пациента, а к окончанию периода наблюдения — только у 12 из них. Кроме того, у 44,5% пациентов с "промежуточными" значениями уровень Лп(а) снижался до нормы. Обращает внимание, что ни у одного пациента к окончанию исследования не регистрировались "экстремальные" значения показателя.

С учетом ограничений настоящего исследования, необходимо дальнейшее изучение уровня Лп(а) в его ассоциации с различными АССЗ, в т.ч. для определения более точных показаний к его повторному тестированию. Исследование Лп(а) может быть целесообразно и на фоне проводимой PCSK9-таргетной терапии. Диагностика гипер-Лп(а) важна для ранней интенсивной комбинированной гиполипидемической терапии и коррекции модифицируемых факторов риска с целью снижения риска развития ССЗ.

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

Литература/References

- Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2022;43(39):3925-46. doi:10.1093/eurheartj/ehac361.
- Handhe A, Viljoen A, Wierzbicki AS. Elevated Lipoprotein(a): Background, Current Insights and Future Potential Therapies. *Vasc Health Risk Manag*. 2021;17:527-42. doi:10.2147/VHRM.S266244.
- Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, et al. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 2022;16(5):e77-e95. doi:10.1016/j.jacl.2022.08.007.
- Ciffone N, McNeal CJ, McGowan MP, Ferdinand KC. Lipoprotein(a): An important piece of the ASCVD risk factor puzzle across diverse populations. *Am Heart J Plus*. 2023;38:100350. doi:10.1016/j.ahjo.2023.100350.
- Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471.
- Sosnowska B, Surma S, Banach M. Targeted Treatment against Lipoprotein (a): The Coming Breakthrough in Lipid Lowering Therapy. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(12):1573. doi:10.3390/ph15121573.
- Sabatine MS. PCSK9 inhibitors: clinical evidence and implementation. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(3):155-65. doi:10.1038/s41569-018-0107-8.
- Bittner VA, Szarek M, Aylward PE, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(2):133-44. doi:10.1016/j.jacc.2019.10.057.
- O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2019;139(12):1483-92. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184.
- Ray KK, Kallend D, Leiter LA, et al. Effect of inclisiran on lipids in primary prevention: the ORION-11 trial. *European Heart Journal*. 2022;43(48):5047-5057. doi:10.1093/eurheartj/ehac615.
- Delialis D, Dimopoulou MA, Papaioannou M, et al. PCSK9 Inhibition in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Curr Pharm Des*. 2023;29(23):1802-24. doi:10.2174/1381612829666230412105238.
- Sapina AI, Varlamova YuYu, Papyrina MG, et al. Observational study of inclisiran effectiveness in Moscow healthcare. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(12):5687. (In Russ.) Сапина А.И., Варламова Ю.Ю., Папырина М.Г. и др. Наблюдательное исследование эффективности лекарственного препарата инклизирин в московском здравоохранении. Российский кардиологический журнал. 2023;28(12):5687. doi:10.15829/1560-4071-2023-5687.
- Sapina AI, Varlamova YuYu, Papyrina MG, et al. Effectiveness of inclisiran lipid-lowering therapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease in Moscow healthcare. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(6):5943. (In Russ.) Сапина А.И.,

- Варламова Ю. Ю., Папырина М. Г. и др. Результаты исследования эффективности гиплипидемической терапии с применением инклисирана у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в московском здравоохранении. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(6):5943. doi:10.15829/1560-4071-2024-5943.
14. Koschinsky ML, Bajaj A, Boffa MB, et al. A focused update to the 2019 NLA scientific statement on use of lipoprotein(a) in clinical practice. *Journal of clinical lipidology*. 2024;000:1-12. doi:10.1016/j.jacl.2024.03.001.
 15. Virani SS, Koschinsky ML, Maher L, et al. Global think tank on the clinical considerations and management of lipoprotein(a): The top questions and answers regarding what clinicians need to know. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2022;73:32-40. doi:10.1016/j.pcad.2022.01.002.
 16. Afanasyeva OI, Ezhov MV, Pokrovsky SN. Analysis of the concentration of lipoprotein(a) in clinical practice: relevance and unsolved issues. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2021;2(43):47-56. (In Russ.) Афанасьева О.И., Ежов М.В., Покровский С.Н. Определение концентрации липопротеида(а) в клинической практике: актуальность и нерешенные вопросы. *Атеросклероз и Дислипидемии*. 2021;2(43):47-56. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2021.02.0004.
 17. Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, et al. Lipoprotein(a): A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2022;42(1):e48-e60. doi:10.1161/ATV.0000000000000147.
 18. Tsimikas S, Fazio S, Ferdinand KC, et al. NHLBI Working Group Recommendations to Reduce Lipoprotein(a)-Mediated Risk of Cardiovascular Disease and Aortic Stenosis. *JACC*. 2018;2(71):177-92. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.014.
 19. Shapiro M, Haddad T, Weintraub H, et al. Lipoprotein(a) levels in population with established atherosclerotic cardiovascular disease in the United States: a subanalysis from the Lp(a)Heritage study. *JACC*. 2023;81(8_Supplement):1633. doi:10.1016/S0735-1097(23)02077-6.
 20. Sosnowska B, Stepinska J, Mitkowski P, et al. Recommendations of the Experts of the Polish Cardiac Society (PCS) and the Polish Lipid Association (PoLA) on the diagnosis and management of elevated lipoprotein(a) levels. *Arch Med Sci*. 2024;20(1):8-27. doi:10.5114/aoms/183522.
 21. Arrobas Velilla T, Guijarro C, Ruiz RC, et al.; Multidisciplinary Task Force for Lipids and Vascular Risk. Consensus document for lipid profile testing and reporting in Spanish clinical laboratories: what parameters should a basic lipid profile include? *Adv Lab Med*. 2023;4(2):138-56. doi:10.1515/almed-2023-0047.
 22. Katsiki N, Vrablik M, Banach M, Gouni-Berthold I. Inclisiran, Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Lipoprotein (a). *Pharmaceuticals*. 2023;16:577. doi:10.3390/ph16040577.
 23. Toth PP, Jones SR, Monsalvo ML, et al. Effect of Evolocumab on Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol, Apolipoprotein B, and Lipoprotein(a): A Pooled Analysis of Phase 2 and Phase 3 Studies. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(5):e014129. doi:10.1161/JAHA.119.014129.
 24. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al.; ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1507-19. doi:10.1056/NEJMoa1912387.



Особенности микробиома атеросклеротической бляшки у пациентов после каротидной эндартерэктомии

Колесова Е. П.¹, Чернявский М. А.¹, Ванюркин А. Г.¹, Верховская Е. В.¹, Зайкова Е. К.¹, Калинина О. В.¹, Ситкин С. И.¹, Маслянский А. Л.^{1,2}, Кван В. В.¹, Васильева Е. Ю.¹, Яковлев А. Н.¹, Бабенко А. Ю.¹, Конради А. О.¹, Шляхто Е. В.¹

Цель. Исследовать микробиом биоптатов атеросклеротических бляшек (АСБ) больных, перенесших каротидную эндартерэктомию (КЭА).

Материал и методы. В настоящем исследовании с использованием метода высокопроцессивного секвенирования участка V4 гена 16S рРНК проанализирован профиль микробиоты 76 образцов АСБ, полученных при проведении КЭА. Доля пациентов без рестеноза, включенных в исследование, составила 20%. Медиана наблюдения за пациентами составила 1,9 года (диапазон 1,4-2,25).

Результаты. Таксономический анализ установил, что микробиом АСБ характеризуется большим разнообразием грамотрицательных бактерий, в т.ч. бактерий, широко распространенных в окружающей среде. Бактерии, наиболее представленные в АСБ, относятся к четырем семействам: *Caulobacteraceae*, *Rhizobiaceae*, *Sphingobacteriaceae* и *Weeksellaceae*. Линейный дискриминантный анализ размера эффекта LefSe выявил значимо более высокую представленность микробного маркера OTU_21, относящегося к семейству *Sphingomonadaceae*, в микробиоме АСБ у пациентов с рестенозом $\geq 50\%$ и *Cloacibacterium* OTU_67, входящего в семейство *Weeksellaceae*, у пациентов с рестенозом $>70\%$.

Заключение. Полученные данные подчеркивают важность изучения микробиома АСБ и позволяют предположить, что микроорганизмы различного происхождения, включая те, которые ранее не рассматривались как факторы риска, могут играть патогенетическую роль как в атерогенезе, так и в развитии рестеноза.

Ключевые слова: атеросклероз сонных артерий, каротидная эндартерэктомия, рестеноз, микробиом атеросклеротической бляшки.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).

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

Колесова Е. П.* — к.м.н., в.н.с. НИЛ популяционной генетики НИО генетических рисков и персонифицированной профилактики НЦМУ, ORCID: 0000-0002-1073-3844, Чернявский М. А. — д.м.н., зав. НИО сосудистой и интервенционной хирургии, врач сердечно-сосудистый хирург, доцент кафедры факультетской хирургии с клиникой, ORCID: 0000-0003-1214-0150, Ванюркин А. Г. — м.н.с. НИО сосудистой и интервенционной хирургии, врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-8209-9993, Верховская Е. В. — клинический ординатор, ORCID: 0009-0001-8673-7198, Зайкова Е. К. — м.н.с. НИЛ аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний НЦМУ "Центр персонализированной медицины", ORCID: 0000-0003-0584-2330, Калинина О. В. — д.б.н., профессор кафедры лабораторной медицины и генетики, в.н.с. НИЛ аутоиммунных и аутовоспалительных за-

болеваний НЦМУ "Центр персонализированной медицины", ORCID: 0000-0003-1916-5705, Ситкин С. И. — к.м.н., главный ученый секретарь Научного общества гастроэнтерологов России, зав. НИГ эпигенетики и метагеномики Института перинатологии и педиатрии, ORCID: 0000-0003-0331-0963, Маслянский А. Л. — д.м.н., руководитель НИЛ ревматологии и иммунопатологии; профессор, ORCID: 0000-0003-2427-4148, Кван В. В. — м.н.с. НИЛ популяционной генетики НИО генетических рисков и персонифицированной профилактики НЦМУ "Центра персонифицированной медицины", ORCID: 0000-0003-4636-5710, Васильева Е. Ю. — к.м.н., зав. центральной клинко-диагностической лаборатории, ORCID: 0000-0002-2115-8873, Яковлев А. Н. — к.м.н., зав. НИЛ технологий прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений НИО генетических рисков и персонифицированной профилактики НЦМУ, зав. НИЛ острого коронарного синдрома, доцент кафедры "Анестезиологии и реаниматологии", ORCID: 0000-0001-5656-3978, Бабенко А. Ю. — д.м.н., зав. НИО генетических рисков и персонифицированной профилактики, зав. НИЛ предиабета и метаболических нарушений НЦМУ "Центр персонализированной медицины", зав. НИЛ диабетологии, профессор кафедры "Внутренних болезней", ORCID: 0000-0002-0559-697X, Конради А. О. — д.м.н., профессор, академик РАН, зам. генерального директора по научной работе, зав. НИО артериальной гипертензии, зав. кафедрой "Организации управления и экономики здравоохранения ИМО", ORCID: 0000-0001-8169-7812, Шляхто Е. В. — президент Российского кардиологического общества, академик РАН, профессор, д.м.н., генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
doctorkat82@mail.ru

АСБ — атеросклеротическая бляшка, ВСА — внутренняя сонная артерия, ИМ — инфаркт миокарда, КЭА — каротидная эндартерэктомия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ССА — стеноз сонной артерии, УЗДС — ультразвуковое дуплексное сканирование, OTU — operational taxonomic unit, операционная таксономическая единица.

Рукопись получена 24.09.2024

Рецензия получена 21.10.2024

Принята к публикации 23.10.2024



Для цитирования: Колесова Е. П., Чернявский М. А., Ванюркин А. Г., Верховская Е. В., Зайкова Е. К., Калинина О. В., Ситкин С. И., Маслянский А. Л., Кван В. В., Васильева Е. Ю., Яковлев А. Н., Бабенко А. Ю., Конради А. О., Шляхто Е. В. Особенности микробиома атеросклеротической бляшки у пациентов после каротидной эндартерэктомии. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(12):6145. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6145. EDN VENBZB

Features of the atherosclerotic plaque microbiome in patients after carotid endarterectomy

Kolesova E. P.¹, Chernyavsky M. A.¹, Vanyurkin A. G.¹, Verkhovskaya E. V.¹, Zaykova E. K.¹, Kalinina O. V.¹, Sitkin S. I.¹, Maslyansky A. L.^{1,2}, Kvan V. V.¹, Vasilyeva E. Yu.¹, Yakovlev A. N.¹, Babenko A. Yu.¹, Konradi A. O.¹, Shlyakhto E. V.¹

Aim. To study the microbiome of atherosclerotic plaque biopsies in patients who underwent carotid endarterectomy (CEA).

Material and methods. In this study, the microbiota profile of 76 atherosclerotic plaque samples obtained during CEA was analyzed using high-throughput sequen-

cing of 16S rRNA V4 region. The proportion of patients without restenosis included in the study was 20%. The median follow-up of patients was 1.9 years (range, 1.4-2.25).

Results. Taxonomic analysis revealed that the plaque microbiome is characterized by a wide diversity of gram-negative bacteria, including bacteria that are

widespread in the environment. Bacteria most represented in plaques belong to four following families: *Caulobacteraceae*, *Rhizobiaceae*, *Sphingobacteriaceae* and *Weeksellaceae*. Linear discriminant analysis Effect Size (LEfSe) revealed a significantly higher representation of the microbial marker OTU_21, belonging to the *Sphingomonadaceae* family, in the atherosclerotic plaque microbiome of patients with $\geq 50\%$ restenosis and *Cloacibacterium* (OTU_67), belonging to the *Weeksellaceae* family, in patients with $>70\%$ restenosis.

Conclusion. The obtained data emphasize the importance of studying the atherosclerotic plaque microbiome and suggest that microorganisms of various origins, including those that have not previously been considered as risk factors, can play a pathogenetic role in both atherogenesis and restenosis.

Keywords: carotid atherosclerosis, carotid endarterectomy, restenosis, atherosclerotic plaque microbiome.

Relationships and Activities. The study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement № 075-15-2022-301 dated April 20, 2022).

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

Kolesova E. P.* ORCID: 0000-0002-1073-3844, Chernyavsky M. A. ORCID: 0000-0003-1214-0150, Vanyurkin A. G. ORCID: 0000-0002-8209-9993, Verkhovskaya E. V. ORCID: 0009-0001-8673-7198, Zaykova E. K. ORCID: 0000-0003-0584-2330, Kalinina O. V. ORCID: 0000-0003-1916-5705, Sitkin S. I. ORCID: 0000-0003-0331-0963, Maslyansky A. L. ORCID: 0000-0003-2427-4148, Kvan V. V. ORCID: 0000-0003-4636-5710, Vasilyeva E. Yu. ORCID: 0000-0002-2115-8873, Yakovlev A. N. ORCID: 0000-0001-5656-3978, Babenko A. Yu. ORCID: 0000-0002-0559-697X, Konradi A. O. ORCID: 0000-0001-8169-7812, Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Corresponding author:
doctorkat82@mail.ru

Received: 24.09.2024 **Revision Received:** 21.10.2024 **Accepted:** 23.10.2024

For citation: Kolesova E. P., Chernyavsky M. A., Vanyurkin A. G., Verkhovskaya E. V., Zaykova E. K., Kalinina O. V., Sitkin S. I., Maslyansky A. L., Kvan V. V., Vasilyeva E. Yu., Yakovlev A. N., Babenko A. Yu., Konradi A. O., Shlyakhto E. V. Features of the atherosclerotic plaque microbiome in patients after carotid endarterectomy. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(12):6145. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6145. EDN VENBZB

Ключевые моменты

- С использованием метода высокопроцессивного секвенирования участка V4 гена *16S* рРНК проанализирован профиль микробиоты 76 образцов атеросклеротических бляшек, полученных во время каротидной эндартерэктомии, а также определены таксономические различия между группами пациентов с развившимся послеоперационным рестенозом и без рестеноза.
- Наиболее представленными оказались четыре семейства бактерий: *Caulobacteraceae*, *Rhizobiaceae*, *Sphingobacteriaceae* и *Weeksellaceae*.
- Линейный дискриминантный анализ размера эффекта LEfSe выявил значимо более высокую представленность микробного маркера OTU_21, относящегося к семейству *Sphingomonadaceae*, у пациентов с рестенозом $\geq 50\%$, а также *Cloacibacterium* (OTU_67), входящего в семейство *Weeksellaceae*, у пациентов с рестенозом $>70\%$.
- Выявление большого разнообразия грамотрицательных бактерий в атеросклеротической бляшке, в т.ч. широко распространенных в окружающей среде, указывает на потенциальную роль микроорганизмов различного происхождения как в формировании бляшки, так и в развитии рестеноза.

Стеноз сонной артерии (ССА) представляет собой клиническое состояние, характеризующееся сужением или окклюзией сонных артерий, главным образом

Key messages

- Using the high-throughput sequencing of the *16S* rRNA V4 region, the microbiota profile of 76 samples of atherosclerotic plaques obtained during carotid endarterectomy was analyzed, and taxonomic differences between the groups of patients with developed postoperative restenosis and without restenosis were determined.
- Four following bacterial families were the most represented: *Caulobacteraceae*, *Rhizobiaceae*, *Sphingobacteriaceae* and *Weeksellaceae*.
- Linear discriminant analysis Effect Size (LEfSe) revealed a significantly higher representation of the microbial marker OTU_21, belonging to the *Sphingomonadaceae* family, in patients with restenosis $\geq 50\%$, as well as *Cloacibacterium* (OTU_67), belonging to the *Weeksellaceae* family, in patients with restenosis $>70\%$.
- The detection of a wide variety of Gram-negative bacteria in plaque, including those widely distributed in the environment, indicates a potential role of microorganisms of different origins in both plaque and restenosis development.

вследствие атеросклероза [1]. Данная патология является одной из ведущих причин ишемического инсульта, который представляет собой серьезную угрозу для здоровья и жизни пациентов.

Согласно оценкам Всемирной организации здравоохранения, на 2019г острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) занимают второе место среди причин летальности, составляя приблизительно

но 11% всех случаев смерти¹. Несмотря на то, что за три десятилетия смертность от инсульта, скорректированная по возрасту, уменьшилась более чем на 30%, это заболевание по-прежнему остаётся одной из ключевых проблем в сфере здравоохранения [2]. По данным Росстата, ОНМК являются одной из главных причин смертности в России, в 2 раза превышая количество летальных исходов от инфаркта миокарда (ИМ)². Существуют консервативные и хирургические подходы лечения. Консервативные методы включают медикаментозную терапию, направленную на контроль и нормализацию липидного профиля, уровня артериального давления, гликемии, а также профилактику тромбообразования и коррекцию образа жизни. К хирургическим методам относятся ангиопластика и стентирование, а также каротидная эндартерэктомия (КЭА). В настоящее время КЭА является "золотым стандартом" хирургической коррекции ССА и заключается в извлечении атеросклеротических отложений, находящихся на внутренней поверхности сонной артерии. В зависимости от медицинских показаний, особенностей расположения, а также протяженности и структуры атеросклеротической бляшки (АСБ) используются два метода — классическая и эверсионная эндартерэктомия. Хотя КЭА считается высокоэффективной процедурой при ССА, после операции могут возникать различные осложнения. Одной из наиболее часто встречающихся проблем в отдаленном послеоперационном периоде является рестеноз, который, согласно различным источникам, встречается у 6-36% пациентов [3]. Достижения медицинской терапии и профилактики привели к снижению частоты инсультов у пациентов с симптомным и бессимптомным ССА. Однако по-прежнему сохраняется остаточный/резидуальный риск развития сосудистых осложнений, обусловленный влиянием неклассических факторов риска. Одним из таких факторов является роль воспаления и инфекционных агентов.

Инфекционная теория атерогенеза сформировалась в первой половине XIX в и является одной из перспективных областей исследований в современной кардиологии. Согласно этой теории, атеросклероз развивается под воздействием патогенных микроорганизмов, таких как бактерии, вирусы и паразиты. В последние годы наблюдается значительный интерес к взаимодействию иммунной и сердечно-сосудистой систем. В частности, активация иммунной системы под воздействием инфекционных агентов может способствовать развитию атеросклероза. Исследования

показывают, что воспалительные процессы в организме, вызванные инфекциями, могут приводить к повреждению эндотелия сосудов и увеличению риска развития АСБ. Одним из ключевых механизмов этого взаимодействия является активация Т и В клеток. Эти клетки могут способствовать выработке цитокинов, которые играют важную роль в иммунном ответе и воспалении. Воспаление, в свою очередь, приводит к повреждению сосудистых стенок и развитию атеросклероза. Кроме того, хроническое воспаление может способствовать накоплению липопротеинов низкой плотности в стенках сосудов, а также увеличению уровня свободных жирных кислот и окислению липидов, что является одним из ключевых факторов развития атеросклероза. Эта взаимосвязь может играть роль и в развитии рестеноза сонных артерий: микробиом АСБ может активировать воспалительный ответ, приводя к ремоделированию артерий и сужению их просвета [4]. Исследования в этой области продолжают расширять наши знания о механизмах атеросклероза и открывают новые, неклассические факторы развития атеросклероза. В частности, в АСБ было найдено значительное количество различных бактерий, среди которых некоторые таксоны совпадают с теми, что встречаются в ротовой полости и кишечнике [5]. Бактерии полости рта, такие как *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* и *Prevotella intermedia*, участвующие в развитии пародонтита, были также ассоциированы с атеросклерозом [6]. В АСБ на основе анализа микробного сообщества, по данным секвенирования гена 16S рРНК, были идентифицированы различные бактериальные профили, включая микроорганизмы, характерные для окружающей среды, и некоторые госпитальные патогены [7]. Кроме того, предполагается, что ряд инфекционных агентов, например, *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, вирус гепатита С, *Pseudomonas aeruginosa* и цитомегаловирус, способствуют развитию атеросклероза [8]. Имеется ряд сообщений, свидетельствующих о наличии жизнеспособных микробов, выделенных из АСБ человека. Изучение разнообразия микробиома в образцах АСБ, полученных от пациентов, перенесших КЭА в связи с транзиторной ишемической атакой или инсультом, позволило выявить не только наличие широкого спектра микробных агентов в АСБ, но и различия в таксономических профилях АСБ, полученных от симптомных и бессимптомных пациентов [9]. Однако, несмотря на прогресс в новейших технологиях секвенирования, анализ метабеномов, связанных с хозяином, остается сложной задачей. Безусловно, существуют еще не изученные микробные агенты, которые могут иметь значение в атерогенезе. В современном научном мире активно обсуждаются разные механизмы влияния инфекции на атерогенез (присутствие инфекционного агента

¹ World Health Organization. The top 10 causes of death. Accessed December 23, 2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Дата обращения: 21.09.2024.

² Число умерших по основным классам причин смерти. Демография. Федеральная служба государственной статистики. <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>.

Таблица 1

Общая характеристика участников исследования

Показатель	Все	Мужчины	Женщины	p
Общие сведения и антропометрия				
Возраст на момент эпизода, годы	67,0 [62,0;72,0]	67,0 [61,75;72,5]	66,5 [62,75;69,25]	0,983
ИМТ, кг/м ²	27,7 [17,4;42,5]	27,36 [17,44;38,7]	28,6 [18,12;42,5]	0,941
Ожирение (по критерию ИМТ)	23 (28%)	16 (28%)	7 (29%)	0,954
Курение	22 (52%)	15 (65%)	7 (36%)	0,0013
САД, мм рт.ст.	136,5 [100;210]	137,4 [120;180]	134,5 [100;210]	0,311
ДАД, мм рт.ст.	80,56 [60;110]	81,2 [70;100]	78,9 [60;110]	0,577
Характеристика атеросклероза и сопутствующие заболевания				
Наличие атеросклероза других локализаций	52 (70%)	37 (72%)	15 (65%)	0,413
Наследственность по атеросклерозу	26 (55%)	18 (52%)	8 (61%)	0,474
ОНМК в анамнезе	24 (30%)	20 (35%)	4 (16%)	0,097
ОИМ в анамнезе	22 (27%)	14 (25%)	8 (33%)	0,400
ИБС	49 (61%)	34 (60%)	15 (62%)	0,888
АГ	78 (97%)	55 (98%)	23 (95%)	0,525
СД	27 (33%)	15 (26%)	12 (50%)	0,0476
Заболевание щитовидной железы	12 (15%)	4 (7%)	8 (33%)	0,0055
Сопутствующая терапия				
Статины до и после госпитализации	76 (100%)	55 (100%)	21 (100%)	1,0
Антикоагулянты после госпитализации	11 (16%)	8 (19%)	3 (13%)	0,054
Дезагреганты после госпитализации	37 (77%)	22 (73%)	15 (83%)	0,832
Характеристики стеноза и АСБ до операции				
Стеноз целевой зоны до операции, %	80,2 [50,0;99,0]	81,5 [65,0;99,0]	80,4 [50,0;99,0]	0,927
Протяжённость АСБ, мм	24,0 [19,0;31,25]	25,0 [19,0;33,0]	22,0 [19,5;27,0]	0,443
Кальциноз АСБ	45 (70%)	31 (70%)	14 (70%)	0,810
ЛСК после операции, см/с	79,45 [67,45;120,5]	80,0 [64,0;130,0]	75,0 [69,0;103,5]	0,481
Стабильная АСБ	28 (43%)	24 (53%)	4 (20%)	0,0189
Характеристики рестеноза				
Отсутствие рестеноза	16 (20%)	9 (16%)	7 (30%)	0,1339
Рестеноз 20-50%	30 (38%)	19 (34%)	11 (47%)	0,2324
Рестеноз >50%	21 (26%)	21 (38%)	0 (0%)	0,0107
Рестеноз >70%	10 (12%)	10 (18%)	0 (0%)	0,1087

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛСК — линейная скорость кровотока, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет.

в стенке сосуда, опосредованные иммуномодулирующие эффекты). В связи с чем, безусловно, актуальной представляется задача изучения микробиома АСБ у различных категорий пациентов, молекулярных и иммунологических механизмов влияния бактерий и вирусов на атерогенез.

Целью нашей работы было исследование микробиома биоптатов АСБ больных, перенесших КЭА.

Материал и методы

Дизайн исследования. В исследование включены 100 пациентов со стенозирующим атеросклерозом сонных артерий, подвергшихся оперативному вмешательству (КЭА) в отделении сосудистой хирургии ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" в период с 2021 по 2023 гг.

Всем пациентам было выполнено стандартное обследование в рамках предоперационной подготов-

ки, в т.ч. биохимический и клинический скрининг, компьютерная томографическая ангиография и ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) сонных артерий.

После выписки из стационара пациенты находились под диспансерным наблюдением. В срок от 12 до 22 мес. пациентам было выполнено контрольное УЗДС сонных артерий, а также проведен сбор клинической информации по жалобам и наличию отдаленных послеоперационных осложнений. Основные конечные точки: развитие транзиторной ишемической атаки/ОНМК в оперированном сосудистом бассейне, развитие острого ИМ, рецидив неврологической симптоматики, наличие повторных операций на целевом сегменте, смерть пациента. Пациенты-жители Санкт-Петербурга и Ленинградской области были приглашены на очный визит, контакт с иногородни-

ми пациентами осуществлялся по телефону, а также по электронной почте. Для дальнейшего анализа были отобраны две группы: пациенты с развившимся послеоперационным рестенозом и контрольная группа — без рестеноза (общее количество — 76 пациентов). В современной литературе под рестенозом понимают повторное сужение артерии в месте, где стеноз был устранен хирургическим путем [10]. Среди отобранных 76 пациентов — 55 мужчин и 21 женщина, средний возраст мужчин составил 67 лет, а женщин — 66,5 лет. Эверсионная КЭА была выполнена у 57,89% участников, тогда как классическая КЭА — у 42,1% больных. Медиана наблюдения составила 1,9 года (диапазон 1,4–2,25). У большинства пациентов были диагностированы мультифокальный атеросклероз и артериальная гипертензия; у трети наблюдались ожирение и сахарный диабет. Более 50% пациентов также имели сопутствующий диагноз ишемической болезни сердца, среди которых треть перенесла острое коронарное событие. Более половины участников были курильщиками, причем курение было более распространено среди мужчин. Женщины чаще страдали от сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы. Нестабильная АСБ чаще фиксировалась у женщин. Кальцинированные АСБ были обнаружены у 70% больных с равномерным распределением между мужчинами и женщинами. Все пациенты получали терапию статинами, дезагрегантами и антикоагулянтами при наличии показаний (фибрилляция предсердий, наличие механического протеза клапана сердца). Доля пациентов без рестеноза, включенных в исследование, составила 20% (табл. 1).

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено Комитетом по этике НМИЦ им. В.А. Алмазова (№ 4104-21 от 12.04.2021). Все участники подписали информированное согласие.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).

Критерии включения в исследование:

1. Наличие показаний к оперативному лечению: асимптомный стеноз экстракраниального отдела внутренней сонной артерии (ВСА) >60%, симптомный стеноз экстракраниального отдела ВСА 50–99%, стеноз экстракраниального отдела ВСА >50% у пациентов с нестабильной АСБ.

2. Планируемое оперативное вмешательство: КЭА.

3. Возраст старше 18 лет.

4. Подписание информированного согласия.

Критерии не включения/исключения:

1. Наличие патологии, лимитирующей наблюдение в отдаленном послеоперационном периоде.

2. Тяжелые сопутствующие заболевания с высоким риском для оперативного вмешательства (неконтролируемая артериальная гипертензия, нестабильная стенокардия при отсутствии реваскуляризации миокарда, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA).

3. Предшествующее хирургическое вмешательство на оперируемой ВСА, контралатеральная окклюзия ВСА, высокое расположение каротидной бифуркации.

4. Скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин.

5. Повышение аланинаминотрансферазы и/или аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы более чем в 3 раза выше верхней границы нормы.

6. Онкологические и миелопролиферативные заболевания не в стадии ремиссии.

7. Злоупотребление психоактивными веществами, алкоголем.

8. Беременность или период лактации.

9. Отказ от участия в исследовании.

Инструментальные и лабораторные методы. Всем пациентам в рамках предоперационной подготовки проводился сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр с измерением антропометрических показателей, артериального давления и пульса, лабораторное и инструментальное обследование.

Из обязательных инструментальных исследований было выполнено УЗДС брахиоцефальных артерий с помощью портативной диагностической системы My Sono U6 (Samsung, Корея) по стандартному протоколу. Кроме того, проводилась компьютерная томографическая ангиография сонных артерий на аппарате Somatom Definition Force (Siemens).

Извлеченные во время операции фрагменты АСБ, а также образцы крови всех пациентов были биобанкированы: образцы крови при температуре -80° С, образцы АСБ в жидком азоте. После окончательного формирования групп в извлеченных фрагментах АСБ был проанализирован профиль микробиоты методом высокопроцессивного секвенирования V4 участка 16S рРНК гена бактериального генома.

Методика определения профиля микробиоты АСБ. Анализ профиля микробиоты АСБ выполнен методом высокопроцессивного секвенирования (NGS) на базе Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова".

Тотальную ДНК из фрагментов АСБ выделяли с использованием набора HiPure Microbiome DNA Kit (Magen Biotechnology Co., Китай) согласно инструкции производителя. Качество и количество выделенной ДНК оценивали на спектрофотометре NanoDrop 1000 (Thermo Fisher Scientific, США). Библиотеки создавали с использованием набора NEXTflex 16S V4 Amplicon-Seq Kit 2.0 (PerkinElmer Inc., США) согласно инструкции производителя. Секвенирование пула библиотек

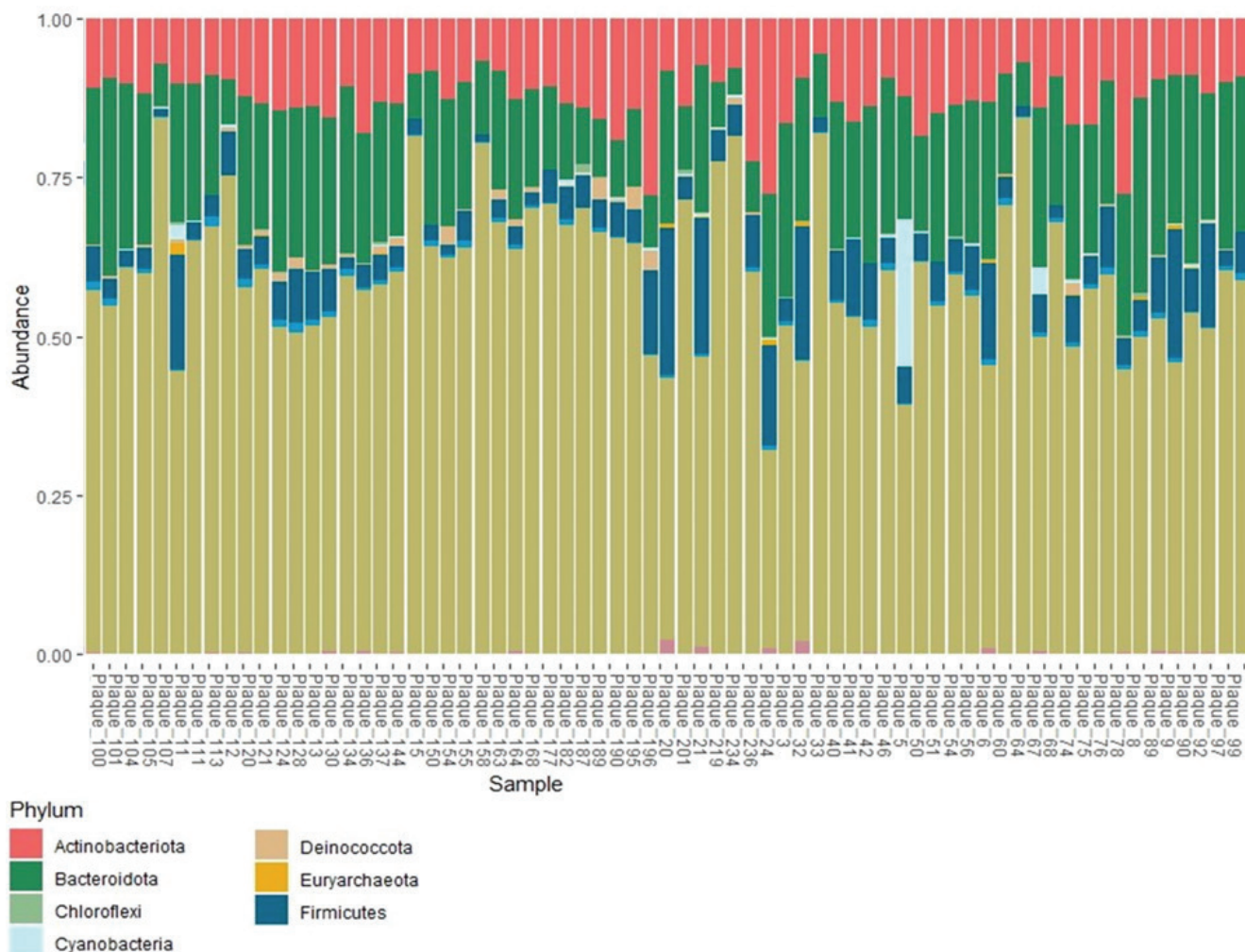


Рис. 1. Таксономическое разнообразие бактерий исследуемых образцов на уровне филумов.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

осуществляли на платформе MiSeq Illumina с набором MiSeq Reagent Kit v2 (250 bp × 2) (Illumina Inc., США).

Первичный контроль качества, полученных прямых и обратных прочтений вариабельного V4 участка гена *16S* рННК бактериального генома, проведён с помощью программ FastQC v0.11.9³ и MultiQC v1.14 [11]. Фильтрацию данных с низким значением качества, удаление адаптерных последовательностей и праймеров, проводили с помощью программы trimmomatic v0.39 [12] (adapters:2:30:10 SLIDINGWINDOW:4:15 HEADCROP (primer length) MINLEN 75), после чего выполнили повторный анализ качества прочтений. В дальнейшем анализе использовали только прямые прочтения, т.к. объединение прямых и обратных прочтений приводило к большому сокращению числа анализируемых последовательностей. Для получения вариантов последовательностей ампликонов (ASVs)

в пакете для R использовали DADA2 v1.26.0 [13], в котором дополнительно выполняли контроль качества, удаление химерных прочтений и прочтений с низким качеством. Для получения операционных таксономических единиц (OTUs) полученные ASVs были кластеризованы с помощью программы mmseq2 v13.45111 [14] с параметрами 99% и 97% идентичности (identity) и 80% покрытием (coverage). Кластеризация позволила сократить количество ASVs и снизить число ошибок, возникающих в единичных нуклеотидах в процессе секвенирования. Таксономический анализ полученных последовательностей проводили в пакете DADA2 на основе базы данных SILVA v138.1.

Статистический анализ. Для оцениваемых параметров была проверена статистическая гипотеза об отсутствии эквивалентности средних по двустороннему критерию с уровнем значимости 0,05. Категориальные (качественные) данные были описаны с использованием процентных и абсолютных значений. Интервальные (количественные) данные

³ Andrews, S. FastQC: A Quality Control Tool for High Throughput Sequence Data. <http://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/> (2010).

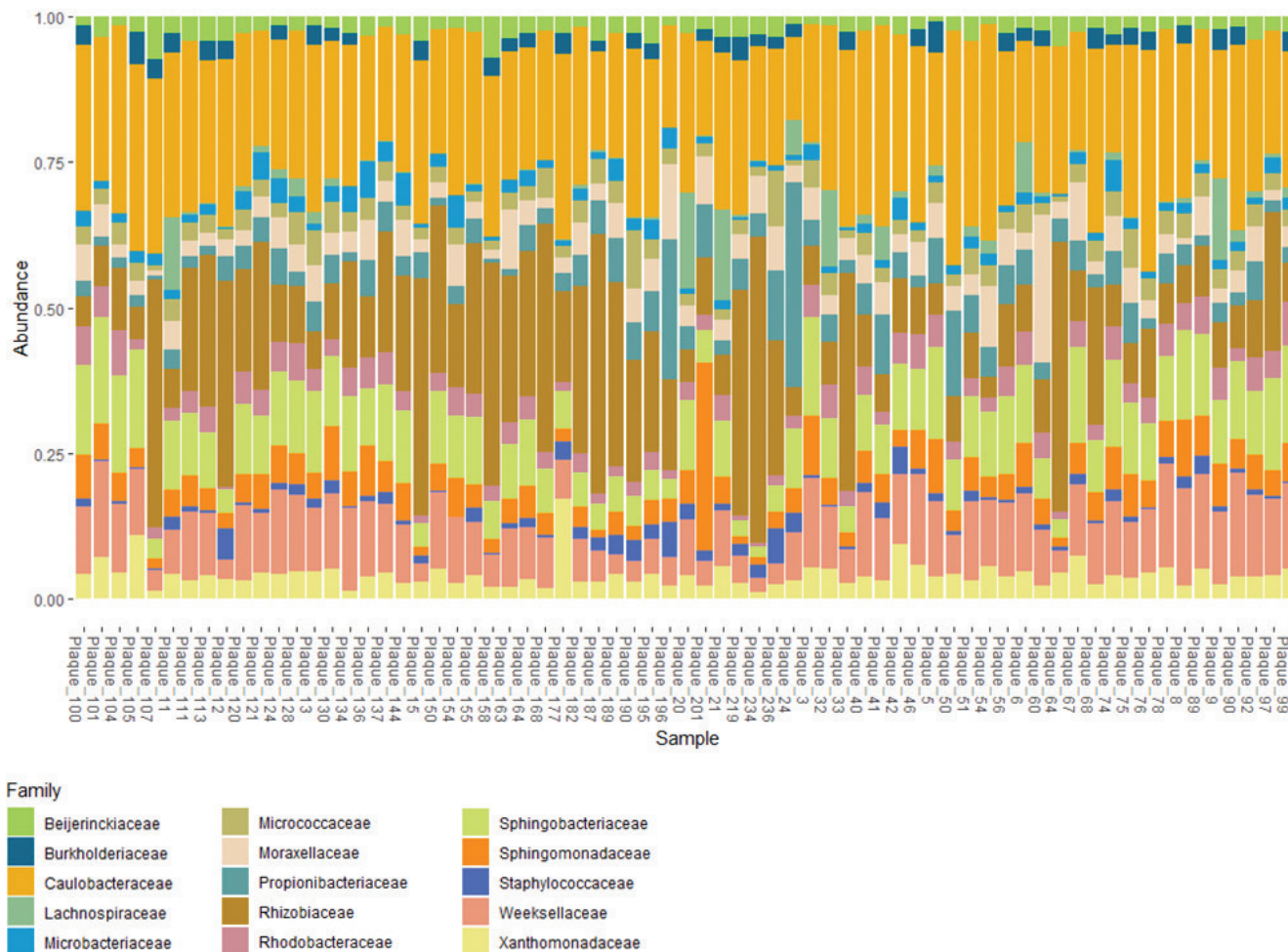


Рис. 2. Таксономическое разнообразие бактерий исследуемых образцов на уровне семейств.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

были представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (для нормально распределенных данных) или с использованием медианы и межквартильного интервала (для распределений, отличных от нормального). Данные были проверены на нормальность с помощью теста Колмогорова-Смирнова или Шапиро-Уилка. Сравнение между двумя группами интервальных данных производилось с помощью критерия Уилкоксона со знаком ранга. Для категориальных данных сравнения проводились с использованием критерия Макнемара χ^2 с поправкой на непрерывность Йейтса, с использованием точного критерия Фишера и критерия ANOVA on Rankings. Для анализа данных с нормальным распределением был использован коэффициент корреляции Пирсона. Для распределений данных, отличных от нормального, использовалась модель линейной регрессии. Все расчеты проводились на платформе Python.

Статистический анализ результатов *16S* РНК секвенирования проводили при помощи пакетов R. Пермутационный многомерный дисперсионный

анализ бета-разнообразия (PERMANOVA) проводили при помощи пакета *vegan* v2.6.4, функция *adonis2*. Для визуальной оценки бета-разнообразия проводили анализ главных координат (PCoA) с помощью взвешенного алгоритма *UniFrac* (Weighted UniFrac). Альфа-разнообразие и бета-разнообразие сравнивали с помощью пакета *phyloseq* v1.42.0 [15]. Альфа-разнообразие оценивали по критериям *Chao1*, *Shannon*, *Simpson*. Метод линейного дискриминантного анализа размера эффекта — *LEfSe*, пакет *microbiomeMarker* v1.4.0 [16], функция *run_lefse*, с параметрами по умолчанию (*norm* = "CPM", *taxa_rank* = "none", *kw_cutoff* = 0,05, *lda_cutoff* = 2), был применен для обнаружения бактериальных маркеров, которые вносят наибольший вклад в разницу между двумя сравниваемыми группами образцов.

Результаты

Исследование профиля микробиоты биоптата АСБ

По результатам анализа данных, полученных в ходе высокопроцессивного секвенирования участка V4 гена

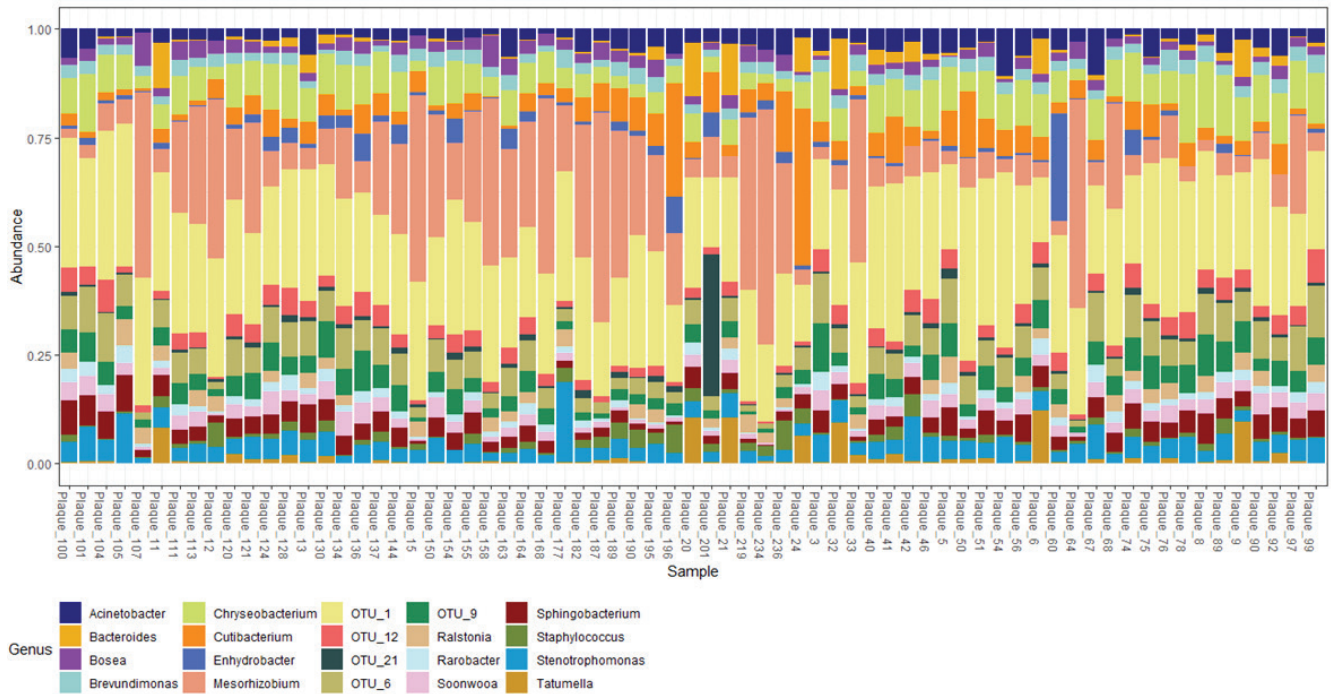


Рис. 3. Таксономическое разнообразие бактерий АСБ на уровне рода.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Таблица 2
Ассоциации количественного состава микробиоты с отдельными группами

Порядок	Семейство	p value
Рестеноз >50% vs рестеноз <50%		
Bacteroidales	Dysgonomonadaceae	0,004
Propionibacteriales	Nocardiodaceae	0,010
Burkholderiales	Comamonadaceae	0,017
Sphingomonadales	Sphingomonadaceae	0,020
Bacteroidales	Barnesiellaceae	0,026
Oscillospirales	Ruminococcaceae	0,030
Micrococcales	Micrococcaceae	0,038
Bacteroidales	Muribaculaceae	0,045
Стабильность АСБ		
Flavobacteriales	Weeksellaceae	0,019
Deinococcales	Deinococcaceae	0,035
Rhizobiales	Xanthobacteraceae	0,037
Rhizobiales	Beijerinckiaceae	0,042
Кальциноз АСБ		
Caulobacteriales	Caulobacteraceae	0,002
Rhizobiales	Rhizobiaceae	0,005
Corynebacteriales	Corynebacteriaceae	0,007
Lachnospirales	Lachnospiraceae	0,009
Bacteroidales	Rikenellaceae	0,014
Saccharimonadales	Saccharimonadaceae	0,045
Протяженность АСБ		
Rhodobacterales	Rhodobacteraceae	0,006
Chitinophagales	Chitinophagaceae	0,008
Micrococcales	Cellulomonadaceae	0,045

Сокращение: АСБ — атеросклеротическая бляшка.

16S рРНК АСБ, извлеченной во время КЭА, наиболее представленными оказались 4 филума: *Pseudomonadota* (ранее известный как *Proteobacteria*), *Bacteroidota*, *Actinomycetota* (*Actinobacteria*), *Bacillota* (*Firmicutes*) (рис. 1). На уровне семейств чаще всего в образцах обнаруживались следующие: *Caulobacteraceae*, *Rhizobiaceae*, *Sphingobacteriaceae* и *Weeksellaceae* (рис. 2).

Семейство *Caulobacteraceae* включает грамотрицательные аэробные или факультативно анаэробные палочковидные подвижные бактерии, не образующие спор. Члены семейства были выделены из пресной воды, почвы, морской воды, растений, организмов животных и человека. Некоторые виды являются патогенами, образуют биопленки [17]. Ранее было показано, что уровни *Caulobacteraceae* оказались ниже в образцах крови больных острым ИМ по сравнению с контрольной группой, а их присутствие в крови пациентов с ИМ было отрицательно связано с фракцией выброса левого желудочка [18].

На родовом уровне вторым по распространенности был род *Mesorhizobium* из группы ризобий, относящихся к порядку *Hyphomicrobiales* (синоним: *Rhizobiales*) класса *Alphaproteobacteria*. Ризобии — собирательное название группы клубеньковых бактерий, относящихся к родам *Rhizobium* и *Ensifer* (синоним: *Sinorhizobium*) из семейства *Rhizobiaceae*, роду *Mesorhizobium* из семейства *Phyllobacteriaceae* и роду *Bradyrhizobium* из семейства *Nitrobacteraceae* (синоним: *Bradyrhizobiaceae*). Это грамотрицательные почвенные бактерии, которые вступают в азотфиксирующий симбиоз с бобовыми растениями: такими

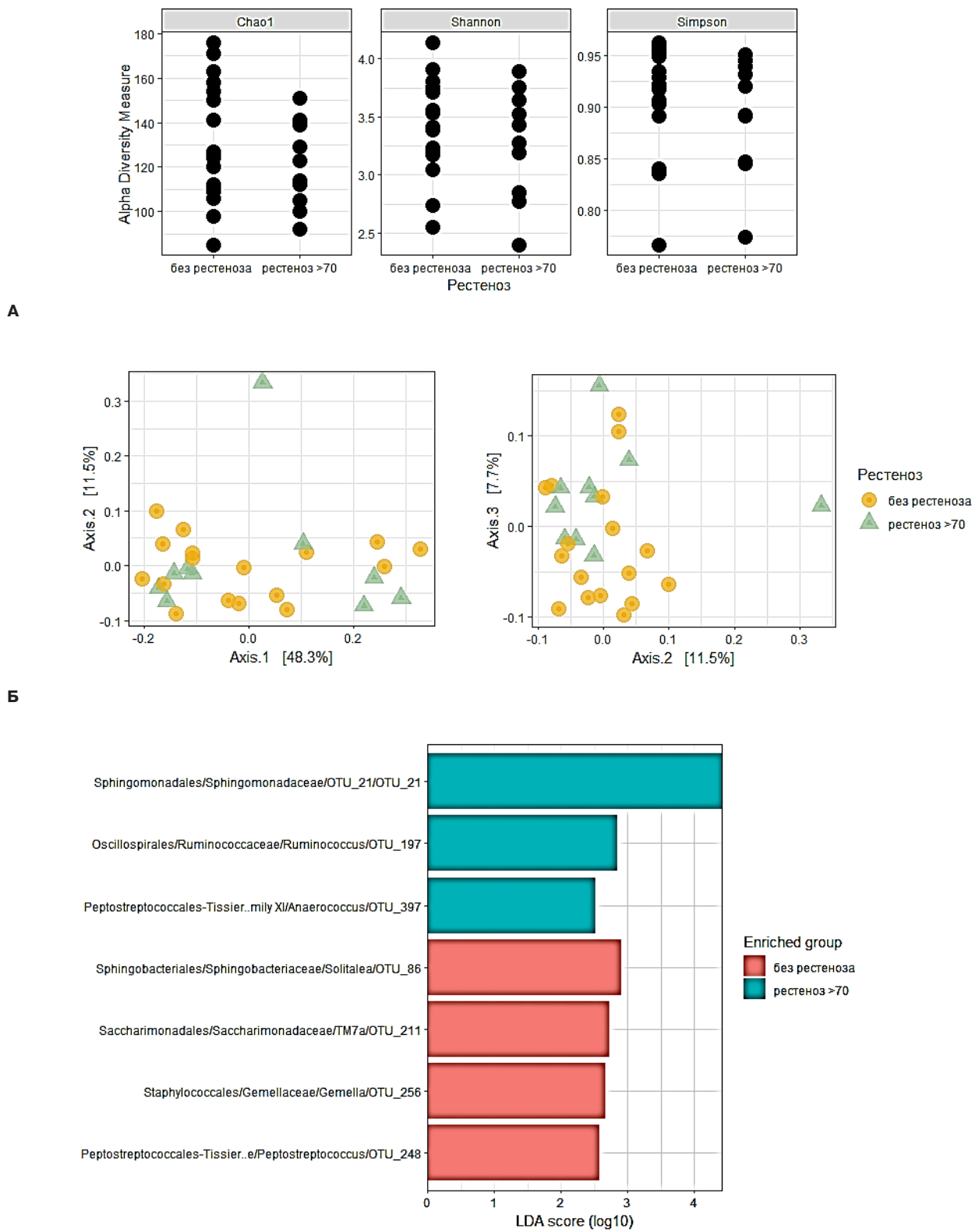
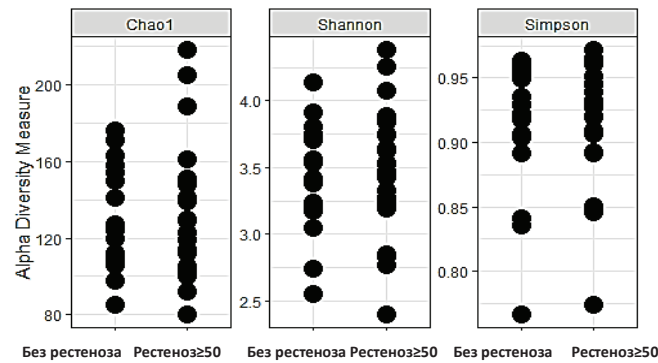


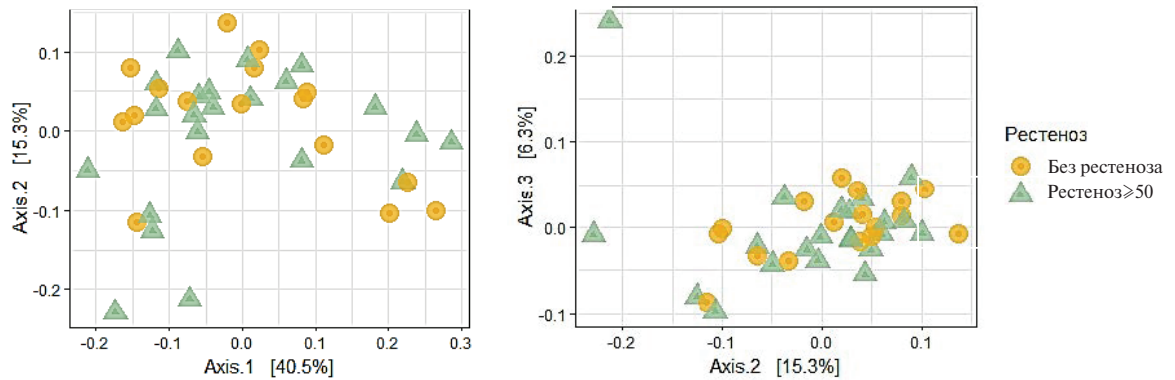
Рис. 4. Альфа-разнообразие (А), бета-разнообразие (Б) и LefSe-анализ (В) представленности бактериальных таксонов в образцах АСБ пациентов без рестеноза по сравнению с таковыми у пациентов со значимым рестенозом >70%.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

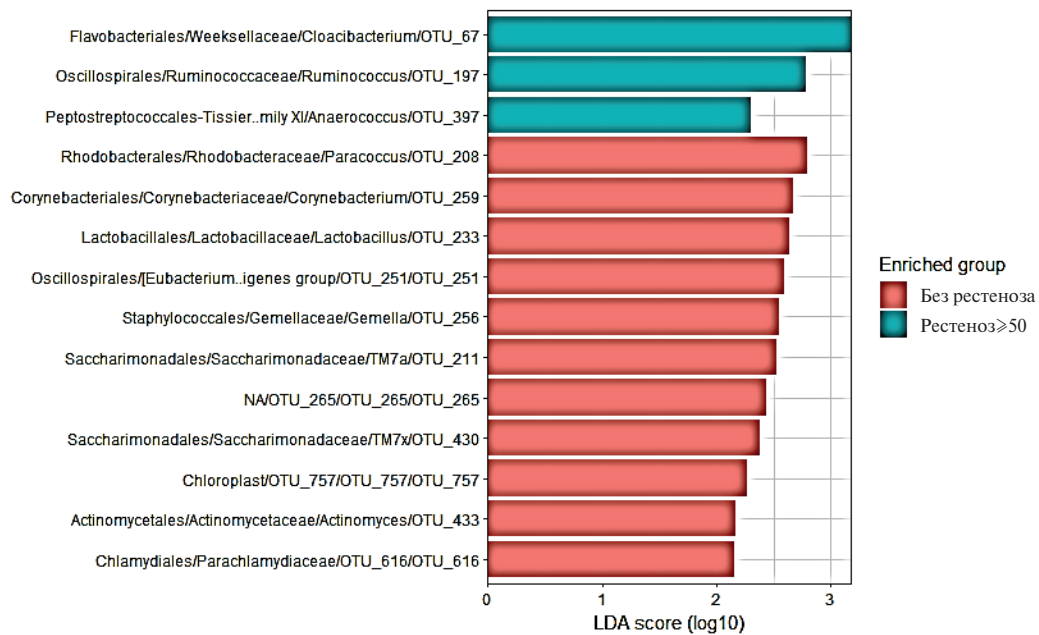
Сокращения: LDA score (log10) — значение линейного дискриминантного анализа, представленное десятичным логарифмом, OTU — operational taxonomic unit, операционная таксономическая единица.



А



Б



В

Рис. 5. Альфа-разнообразие (А), бета-разнообразие (Б) и LefSe-анализ (В) представленности бактериальных таксонов в образцах АСБ без рестеноза и с рестенозом >50%.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: LDA score (log10) — значение линейного дискриминантного анализа, представленное десятичным логарифмом, OTU — operational taxonomic unit, операционная таксономическая единица.

как клевер, фасоль и соя [19]. Многочисленны в почве и водоёмах, широко используются в качестве бактериальных удобрений. Имеются ограниченные данные о патогенности отдельных представителей семейств *Rhizobiaceae* (*Agrobacterium tumefaciens* и *Agrobacterium pusense* (базоним: *Rhizobium pusense*)) и *Nitrobacteraceae* (некоторые виды *Afipia*) [20]. Полученные нами данные согласуются с данными других исследований. Так, ризобии были выявлены в АСБ пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца, причем в одном из исследований порядок *Hyphomicrobiales* (синоним: *Rhizobiales*) был даже одним из трех доминирующих таксонов [21].

Третьим по распространенности оказалось семейство *Sphingobacteriaceae* (типовой род: *Sphingobacterium*) — это грамотрицательные неспорообразующие палочки, как правило, без жгутиков. Бактерии были выделены из нескольких типов почв и компоста, и в настоящее время известно несколько промышленных применений (в качестве стимуляторов роста растений, биоремедиаторов и производителей некоторых ценных соединений, таких как каротиноиды и противомикробные препараты). Семейство *Sphingobacteriaceae* принадлежит к филуму *Bacteroidota*, имеющему представителей практически во всех средах, включая человека, ризосферу, почвы, сточные воды и другие. Среди видов, принадлежащих к роду *Sphingobacterium*, по крайней мере, два вида — *S. multivorum*, *S. spiritivorum* — признаны патогенами и связаны с развитием некоторых заболеваний, в т.ч. муковисцидоза. В настоящее время отсутствуют данные литературы о выявлении *Sphingobacteriaceae* и *Sphingobacterium* в АСБ.

Наконец, четвертым по распространенности явилось семейство *Weeksellaceae*. Флавобактерии этого семейства относятся к группе неферментирующих грамотрицательных бактерий, обладающих множественной лекарственной устойчивостью к широкому спектру антибиотиков, а также способностью к продукции карбапенемаз. Отмечается их широкая распространенность не только в условиях медицинских организаций, но и в окружающей среде (почвенный и водный микробиом). Кроме того, *Weeksellaceae* выявляются в составе микробиоты полости рта человека. В последние годы все чаще обнаруживаются сообщения об инфекциях, которые связаны с представителями порядка *Flavobacteriales*, а именно родов *Chryseobacterium*, *Elizabethkingia* и *Empedobacter* семейства *Weeksellaceae* [22].

Данные о выявлении *Weeksellaceae* (*Flavobacteriales*) в АСБ, а также ассоциации с кардиоваскулярными заболеваниями, отсутствуют.

На уровне рода многие представители микробиоты АСБ были дифференцированы только в различные операционные таксономические единицы без принадлежности к определенному роду (рис. 3). Так, наиболее представленной на уровне рода была

OTU_1 (operational taxonomic unit, операционная таксономическая единица), принадлежащая к семейству *Caulobacteraceae*. Вторым по распространенности был род *Mesorhizobium*, относящийся к семейству *Phyllobacteriaceae*.

Для определения отличий в медианных значениях таксономических единиц среди разнообразных групп применялся метод Краскела-Уоллиса (табл. 2). Наиболее значимые различия наблюдаются в отношении следующих семейств:

- Группы рестеноза: *Dysgonomonadaceae*, *Nocardioideaceae*, *Comamonadaceae*;
- Стабильность АСБ: *Weeksellaceae*, *Deinococcaceae*;
- Кальциноз АСБ: *Caulobacteraceae*, *Rhizobiaceae*, *Corynebacteriaceae*, *Lachnospiraceae*;
- Протяженность АСБ: *Paracoccaceae* (ранее известное как *Rhodobacteraceae*), *Chitinophagaceae*.

Сравнение альфа и бета-разнообразия профиля микробиоты АСБ пациентов без рестеноза и пациентов со значимым рестенозом >70% не выявило статистически значимых различий. В то же время линейный дискриминантный анализ размера эффекта LefSe выявил 1 микробный маркер OTU_21 (семейство *Sphingomonadaceae*, порядок *Sphingomonadales*), представленность которого была значимо выше в группе больных с рестенозом >70% (рис. 4 А-В).

Сравнение альфа и бета-разнообразия профиля микробиоты АСБ пациентов без рестеноза и пациентов с рестенозом ≥50% не выявило статистически значимых различий. Анализ LefSe выявил 1 микробный маркер, представленность которого наиболее значимо различалась в группе больных с рестенозом ≥50%. Им оказался *Cloacibacterium* OTU_67 (семейство *Weeksellaceae*, порядок *Flavobacteriales*) (рис. 5 А-В).

Таким образом, по результатам анализа LefSe нами были выявлены отличительные черты состава микробиома АСБ в группах с различной степенью рестеноза. Так, мы обнаружили микробные маркеры, представленность которых оказалась значимо выше в группе больных с рестенозом >70% (семейство *Sphingomonadaceae*, порядок *Sphingomonadales*), и в группе больных с рестенозом ≥50% (*Cloacibacterium*, семейство *Weeksellaceae*, порядок *Flavobacteriales*).

Sphingomonadales — это грамотрицательные бактерии из класса *Alphaproteobacteria*. Некоторые представители семейства *Sphingomonadaceae* обычно обитают в средах, подверженных воздействию человека, включая системы водоснабжения и медицинское оборудование. Известно, что многие виды *Sphingomonadaceae* не являются патогенными для человека или растений [23]. Ранее *Sphingomonadales* были обнаружены в АСБ пациентов с пародонтитом [21].

Cloacibacterium OTU_67 (*Flavobacteriales*), скорее всего, филогенетически наиболее близкая к виду *Cloacibacterium normanense*, относится к грамотрица-

Таблица 3

Обзор исследований микробиома АСБ

Состав микробиома АСБ	Локализация АСБ	Ссылка
<i>A. actinomycetemcomitans</i> , <i>P. gingivalis</i> , <i>T. forsythia</i>	Коронарные артерии	doi:10.4103/0377-4929.134704
Семейства: <i>Streptococcaceae</i> , <i>Actinomycetaceae</i> , <i>Lactobacillaceae</i> , <i>Corynebacteriaceae</i> , <i>Lactobacillaceae</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonadaceae</i> , <i>Bacillaceae</i> , and <i>Oxalobacillaceae</i> Род: <i>Streptococcus</i> , <i>Actinomyces</i> , and <i>Corynebacterium</i> , <i>Neisseria</i> and <i>Haemophilus</i> , <i>Lachnospiraceae</i> and <i>Lautropia</i> , HACEK group (<i>Haemophilus</i> , <i>Cardiobacterium</i> , and <i>Kingella</i>), <i>Granulicatella</i> and <i>Abiotrophia</i>	Коронарные артерии	doi:10.1177/11795468231225852
<i>Acinetobacter</i> , <i>Chryseobacterium</i> , <i>Rhizobium</i> , and <i>Staphylococcus</i>	Коронарные артерии	doi:10.1007/s12088-023-01082-9
<i>Proteobacteria</i> , <i>Bacteroidetes</i> , <i>Parabacteroides</i> ; <i>Escherichia</i> ; <i>Christensenella</i> ; <i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Cloacibacterium</i> , <i>Flavobacterium</i> , <i>Rhizobiales</i>	Коронарные артерии	doi:10.1038/s12276-020-00543-1
<i>Firmicutes</i> , <i>Proteobacteria</i> , <i>Fusobacteria</i> , <i>Bacteroidetes</i> , <i>Actinobacteria</i> , TM7	Коронарные артерии	doi:10.4103/ijmm.IJMM_16_370
<i>Proteobacteria</i> , <i>Actinobacteria</i> , <i>Bacteroidetes</i> , <i>Firmicutes</i>	Сонные артерии	doi:10.1371/journal.pone.0164836
<i>Firmicutes</i> , <i>Bacteroidetes</i> , <i>Actinobacteria</i> , <i>Fuzobacteria</i> , <i>Proteobacteria</i>	Коронарные артерии	doi:10.1073/pnas.1011383107

Сокращение: АСБ — атеросклеротическая бляшка.

тельным неподвижным факультативным анаэробам, широко распространенным в морской среде и часто встречающимся в водорослях, рыбах, детрите или морских беспозвоночных, а также в активном иле и других частях очистных сооружений. В связи с частым присутствием этих флавобактерий в сточных водах было высказано предположение, что их источником может быть желудочно-кишечный тракт человека. Первоначально обнаруженная в сточных водах *Cloacibacterium*, тем не менее, довольно часто выявляется в клинических образцах. Так, численность *Cloacibacterium* в биоптатах слизистой оболочки прямой кишки у пациентов с колоректальными аденомами была повышена по сравнению с контрольной группой [24], бактерия была выявлена в подслизистой основе подвздошной кишки у пациентов с болезнью Крона [25], в биоптатах слизистой оболочки желудка у пациентов с диспепсией (причем повышенная численность *Cloacibacterium* ассоциировалась с наиболее резистентными штаммами *Helicobacter pylori*) [26]. Кроме того, *Cloacibacterium* была обнаружена в тканях опухолей поджелудочной железы [27] и тканях колоректальной аденокарциномы [28], в эндометрии женщин, перенесших гистерэктомию по поводу фибромиомы или гиперплазии эндометрия [29]. Данный микроорганизм также был выявлен в периферической крови у пациентов с миалгическим энцефаломиелитом/синдромом хронической усталости [30], на поверхности кожных покровов космонавтов Международной космической станции [31] и даже в участках головного мозга с признаками нейродегенерации у пациентов с болезнью Альцгеймера (выявлен единственный вид *Cloacibacterium normanense*) [32]. Ранее *Cloacibacterium* был выявлен при исследовании образцов АСБ сонных артерий у пациентов с пародонтитом [33].

Обсуждение

Полученные нами результаты позволяют сделать ряд важных предположений. Во-первых, подтвержда-

ется гипотеза о том, что микробиом АСБ играет важную роль в развитии заболевания и его осложнений. Выявление большого количества грамтрицательных бактерий в АСБ, многие из которых являются широко распространенными в окружающей среде, указывает на потенциальную роль внешних факторов в формировании микробиома АСБ. Во-вторых, обнаружение потенциально патогенных бактерий в АСБ свидетельствует о том, что инфекционный компонент может быть вовлечен в патогенез атеросклероза. Эти бактерии могут способствовать воспалению в АСБ, повышая риск ее разрыва и развития тромбоза. Хотя хорошо документировано, что воспаление является важным фактором риска сосудистой патофизиологии, связь бактерий с атеросклерозом четко не установлена, во многом из-за невозможности изолировать живые бактерии из атероматозной ткани. Иммунные механизмы и микробиом АСБ могут играть важную роль в патогенезе атеросклероза и рестеноза сонных артерий. Поэтому понимание иммуномикробных взаимодействий в АСБ может привести к разработке новых методов лечения, направленных на снижение воспаления и стабилизацию АСБ.

Исследование микробиома АСБ открывает новые, дополнительные перспективы в борьбе с этим заболеванием. Безусловно, в дальнейшем необходимо провести более детальное изучение роли каждого из выявленных таксонов бактерий в патогенезе атеросклероза. Особый интерес представляет изучение влияния микробиома АСБ на рестеноз после эндартерэктомии. Для этого необходимо провести более глубокий анализ микробиома АСБ у пациентов с разным типом рестеноза, а также на разных стадиях развития АСБ. Помимо идентификации таксонов бактерий, следует исследовать их метаболические возможности и взаимодействие с иммунной системой хозяина. Важно отметить, что данное исследование является лишь первым шагом в изучении микробиома АСБ. Необходимо провести дополнительные

исследования с участием большого количества пациентов, чтобы получить более полную картину о роли микробиома в развитии и прогрессировании атеросклероза и рестеноза.

Новейшие исследования, анализирующие микробиом АСБ у больных с каротидным и коронарным атеросклерозом, проливают свет на роль микроорганизмов в развитии и прогрессировании этого заболевания. Ранее исследования указывали на возможную роль хламидий в развитии атеросклероза. Однако попытки лечения макролидами не увенчались успехом. Полученные нами данные, сопоставляемые с результатами других исследователей, наводят на мысль о том, что в развитии атеросклероза участвуют другие микроорганизмы, идентификация которых требует дальнейшего изучения.

Анализ данных, представленных в таблице 3, показывает, что на уровне филумов (таксоны высокого ранга) наблюдается совпадение в составе микробиома АСБ у разных пациентов, в т.ч. при сравнении полученных нами данных и результатов других исследователей: *Pseudomonadota* (*Proteobacteria*), *Bacillota* (*Firmicutes*), *Bacteroidota* (*Bacteroidetes*), *Actinomycetaceae*, *Chryseobacterium*, *Rhizobium*. Это может свидетельствовать о том, что определенный набор микроорганизмов может быть характерен для АСБ, независимо от ее локализации.

Наше исследование, в котором проводилось сравнение пациентов с рестенозом и без него, выявляет новые аспекты воздействия микробиома.

Гипотеза: микроорганизмы, которые по количеству не имеют значимых различий между группами с рестенозом и без него, могут быть связаны с атеросклерозом как таковым, а микроорганизмы, различающиеся по количественному составу (в соответствии с анализом LefSe), могут оказывать влияние на развитие рестеноза. Это может быть обусловлено тем, что рестеноз, как правило, наблюдается на фоне более выраженного и прогрессирующего атеросклероза. Показательно, что выявленные нами грам-отрицательные таксоны, связанные с рестенозом, особенно *Sphingomonadales*, относящиеся к классу *Alphaproteobacteria*, характеризуются выраженной липоксигеназной активностью, играющей важную роль в передаче сигналов от бактерий хозяину, а продуцируемые ими гликофинголипиды являются мощными стимуляторами естественных Т-клеток-киллеров (NKT-клеток), продуцирующих провоспалительные цитокины и способствующих атерогенезу [34]. При этом некоторые представители семейства *Sphingomonadaceae*, например, *Sphingomonas* sp. JEM-1, могут использовать 7-кетохолестерин, наиболее распространенное производное холестерина в АСБ, играющее важную роль в прогрессировании атеросклероза, в качестве единственного источника углерода и энергии.

Кроме того, примечательно, что в группе пациентов с рестенозом наблюдается тенденция к увеличению альфа-разнообразия бактерий в АСБ.

В кишечнике повышение альфа-разнообразия микробиоты свидетельствует, как правило, о здоровье и балансе экосистемы. Однако в АСБ повышенное микробное разнообразие может быть связано с патологией. Можно предположить, что в АСБ действуют иные механизмы, нежели в кишечнике. Возможно, повышенное разнообразие микроорганизмов в АСБ создает более агрессивную среду, способствующую воспалению и разрушению стенки артерии.

Широкий спектр возбудителей, обнаруживаемых в АСБ, приводит к предположению о многофакторной природе атеросклероза. Нахождение сходных микроорганизмов на уровне филумов побуждает к размышлениям о том, что определенные виды микроорганизмов могут быть в большей степени связаны с развитием и прогрессированием атеросклероза.

Полученные данные подчеркивают важность изучения микробиома АСБ и позволяют предположить, что многие микроорганизмы, включая те, которые ранее не рассматривались как факторы риска, могут играть критическую роль в этом процессе. В будущем предстоит изучить взаимодействие разных видов микроорганизмов между собой, а также их влияние на иммунную систему и клеточные процессы в сосудистой стенке. Безусловно, остаются вопросы, требующие дальнейших исследований: какие конкретно микроорганизмы играют ключевую роль в развитии атеросклероза и рестеноза? Как взаимодействуют микроорганизмы с иммунной системой и каким образом это влияет на прогрессирование заболевания?

Исследования показали наличие ДНК различных микроорганизмов в АСБ. Тем не менее в настоящий момент отсутствуют систематические работы, которые анализировали бы присутствие этих микроорганизмов в организме пациента на разных уровнях. На сегодняшний день имеются лишь исследования, в которых проведен сравнительный анализ состава микробиома АСБ, пародонта и кишечника. Кроме того, до сих пор не проводились исследования, которые бы рассматривали иммунный ответ организма на возбудители, обнаруженные в АСБ. Это создает пробел в понимании взаимодействия между микроорганизмами и иммунной системой в условиях атеросклероза, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований в данной области для более глубокого изучения этой проблемы. Таким образом, наличие тех или иных микроорганизмов в АСБ в настоящее время не может быть однозначно интерпретировано. К ограничениям данного исследования следует отнести отсутствие анализа контрольных образцов хирургических материалов и помещений.

Новизна исследования. Получены новые данные о профиле микробиоты АСБ сонных артерий, а также

выявлены особенности бактериального состава у пациентов с рестенозом и без рестеноза ВСА после КЭА.

Заключение

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что АСБ у пациентов после КЭА колонизированы грамотрицательными бактериями, повсеместно встречающимися в окружающей среде. Некоторые из этих микроорганизмов могут быть патогенными для человека, что потенциально приводит к возможному развитию хронического низкоуровневого системного воспаления, воспалительного процесса в сосудистой стенке и как следствие может способствовать раз-

витию рестеноза. Большинство идентифицированных нами таксонов упоминаются в работах других авторов, которые также обнаруживали их в биоптате АСБ. Однако, несомненно, необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, являются ли эти бактерии просто комменсалами или играют непосредственную роль в развитии атеросклероза и рестеноза.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).

Литература/References

- Heck D, Jost A. Carotid stenosis, stroke, and carotid artery revascularization. *Prog Cardiovasc Dis*. 2021;65:49-54. doi:10.1016/j.pcad.2021.03.005.
- Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021;20(10):1-26. doi:10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
- Aboyans V, Björck M, Brodmann M, et al.; ESC Scientific Document Group. Questions and answers on diagnosis and management of patients with Peripheral Arterial Diseases: a companion document of the 2017 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS); Endorsed by: the European Stroke Organisation (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39(9):e35-e41. doi:10.1093/eurheartj/ehx499.
- Zhou F, Hua Y, Ji X, et al. A systemic review into carotid plaque features as predictors of restenosis after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 2021;73(6):2179-88.e4. doi:10.1016/j.jvs.2020.10.084.
- Rosenfeld ME, Campbell LA. Pathogens and atherosclerosis: update on the potential contribution of multiple infectious organisms to the pathogenesis of atherosclerosis. *Thromb Haemost*. 2011;106(5):858-67. doi:10.1160/TH11-06-0392.
- Lanter BB, Sauer K, Davies DG. Bacteria present in carotid arterial plaques are found as biofilm deposits which may contribute to enhanced risk of plaque rupture. *mBio*. 2014;5(3):e01206-14. doi:10.1128/mBio.01206-14.
- Ott SJ, El Mokhtari NE, Musfeldt M, et al. Detection of diverse bacterial signatures in atherosclerotic lesions of patients with coronary heart disease. *Circulation*. 2006;113(7):929-37. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.579979.
- Fiehn NE, Larsen T, Christiansen N, et al. Identification of periodontal pathogens in atherosclerotic vessels. *J Periodontol*. 2005;76(5):731-6. doi:10.1902/jop.2005.76.5.731.
- Mitra S, Drautz-Moses DI, Alhede M, et al. In silico analyses of metagenomes from human atherosclerotic plaque samples. *Microbiome*. 2015;3:38. doi:10.1186/s40168-015-0100-y.
- Chernyavsky MA, Irtyuga OB, Yanishevsky SN, et al. Russian consensus statement on the diagnosis and treatment of patients with carotid stenosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):5284. (In Russ.) Чернявский М.А., Иртыга О.Б., Янишевский С.Н. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению пациентов со стенозом сонных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(11):5284. doi:10.15829/1560-4071-2022-5284.
- Ewels P, Magnusson M, Lundin S, et al. MultiQC: summarize analysis results for multiple tools and samples in a single report. *Bioinformatics*. 2016;32(19):3047-8. doi:10.1093/bioinformatics/btw354.
- Bolger AM, Lohse M, Usadel B. Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics*. 2014;30(15):2114-20. doi:10.1093/bioinformatics/btu170.
- Callahan BJ, McMurdie PJ, Rosen MJ, et al. DADA2: High-resolution sample inference from Illumina amplicon data. *Nat Methods*. 2016;13(7):581-3. doi:10.1038/nmeth.3869.
- Mirdita M, Steinegger M, Breitwieser F, et al. Fast and sensitive taxonomic assignment to metagenomic contigs. *Bioinformatics*. 2021;37(18):3029-31. doi:10.1093/bioinformatics/btab184.
- McMurdie PJ, Holmes S. phyloseq: an R package for reproducible interactive analysis and graphics of microbiome census data. *PLoS One*. 2013;8(4):e61217. doi:10.1371/journal.pone.0061217.
- Cao Y, Dong Q, Wang D, et al. microbiomeMarker: an R/Bioconductor package for microbiome marker identification and visualization. *Bioinformatics*. 2022;38(16):4027-9. doi:10.1093/bioinformatics/btac438.
- Abraham W-R, Rohde M, Bennisar A. The Family Caulobacteraceae. In: Rosenberg E, DeLong EF, Lory S. *The Prokaryotes: Alphaproteobacteria and Betaproteobacteria*. 4th ed. Springer. 2014:179-205. ISBN: 978-3-642-30197-1. doi:10.1007/978-3-642-30197-1_259.
- Amar J, Lelouvier B, Servant F, et al. Blood Microbiota Modification After Myocardial Infarction Depends Upon Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(19):e011797. doi:10.1161/JAHA.118.011797.
- Colombi E, Perry BJ, Sullivan JT, et al. Comparative analysis of integrative and conjugative mobile genetic elements in the genus *Mesorhizobium*. *Microb Genom*. 2021;7(10):000657. doi:10.1099/mgen.0.000657.
- Aujoulat F, Marchandin H, Zorgniotti I, et al. *Rhizobium pusense* is the main human pathogen in the genus *Agrobacterium/Rhizobium*. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(5):472.e1-5. doi:10.1016/j.cmi.2014.12.005.
- Isoshima D, Yamashiro K, Matsunaga K, et al. Microbiome composition comparison in oral and atherosclerotic plaque from patients with and without periodontitis. *Odontology*. 2021;109(1):239-49. doi:10.1007/s10266-020-00524-w.
- Zubova KV. The order Flavobacteriales: ecological features and clinical significance in the development of human pathology: review. *Bulletin of the Perm University. Biology*. 2023;1:58-64. (In Russ.) Зубова К.В. Бактерии порядка Flavobacteriales: экологические особенности и клиническое значение в развитии патологии человека: обзор. *Вестник Пермского университета. Сер. Биология*. 2023;1:58-64. doi:10.17072/1994-9952-2023-1-58-64.
- Glaeser SP, Kämpfer P. The Family Sphingomonadaceae. In: Rosenberg E, DeLong EF, Lory S. *The Prokaryotes: Alphaproteobacteria and Betaproteobacteria*. 4th ed. Springer. 2014:641-707. ISBN: 978-3-642-30197-1. doi:10.1007/978-3-642-30197-1_302.
- Sanapareddy N, Legge RM, Jovov B, et al. Increased rectal microbial richness is associated with the presence of colorectal adenomas in humans. *ISME J*. 2012;6(10):1858-68. doi:10.1038/ismej.2012.43.
- Chiodini RJ, Dowd SE, Chamberlin WM, et al. Microbial Population Differentials between Mucosal and Submucosal Intestinal Tissues in Advanced Crohn's Disease of the Ileum. *PLoS One*. 2015;10(7):e0134382. doi:10.1371/journal.pone.0134382.
- Dewayani A, Afrida Fauzia K, Alfary RI, et al. Gastric microbiome changes in relation with *Helicobacter pylori* resistance. *PLoS One*. 2023;18(5):e0284958. doi:10.1371/journal.pone.0284958.
- Khan S, Banerjee G, Setua S, et al. Metagenomic analysis unveils the microbial landscape of pancreatic tumors. *Front Microbiol*. 2023;14:1275374. doi:10.3389/fmicb.2023.1275374.
- Mouradov D, Greenfield P, Li S, et al. Oncomicrobial Community Profiling Identifies Clinico-molecular and Prognostic Subtypes of Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2023;165(1):104-20. doi:10.1053/j.gastro.2023.03.205.
- Winters AD, Romero R, Gervasi MT, et al. Does the endometrial cavity have a molecular microbial signature? *Sci Rep*. 2019;9(1):9905. doi:10.1038/s41598-019-46173-0.
- Ellis JE, Missan DS, Shabilla M, et al. Microbial community profiling of peripheral blood in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Human Microbiome Journal*. 2018;9:16-21. doi:10.1016/j.humic.2018.05.003.
- Tozzo P, Delicati A, Caenazzo L. Skin Microbial Changes during Space Flights: A Systematic Review. *Life (Basel)*. 2022;12(10):1498. doi:10.3390/life12101498.
- Ko YK, Kim E, Lee EJ, et al. Enrichment of infection-associated bacteria in the low biomass brain microbiota of Alzheimer's disease patients. *PLoS One*. 2024;19(2):e0296307. doi:10.1371/journal.pone.0296307.
- Brun A, Nuzzo A, Prouvost B, et al. Oral microbiota and atherothrombotic carotid plaque vulnerability in periodontitis patients. A cross-sectional study. *J Periodontol Res*. 2021;56(2):339-50. doi:10.1111/jre.12826.
- Brochado-Kith O, Rava M, Berenguer J, et al.; Escorial Study Group. Altered blood microbiome in patients with HCV-related Child-Pugh class B cirrhosis. *J Infect Public Health*. 2024;17(10):102524. doi:10.1016/j.jiph.2024.102524.



Ночная гипоксемия, ремоделирование сердца, концентрации биомаркеров фиброза в крови у пациентов с фибрилляцией предсердий и обструктивным апноэ сна

Бердышева В.А., Ионин В.А., Вакуленко А.С., Лозовая Т.А., Баранова Е.И.

Цель. Изучить ремоделирование сердца, концентрации в крови биомаркеров фиброза в зависимости от наличия ночной гипоксемии (НГ) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и обструктивным апноэ сна (ОАС).

Материал и методы. В одномоментное сравнительное исследование, выполненное по принципу случай-контроль, включены 334 обследованных: 122 пациента с ФП(+)/ОАС(+), 117 пациентов с ФП(-)/ОАС(+), 95 пациентов с ФП(+)/ОАС(-). Обследованным выполнены респираторное мониторирование во время сна и трансторакальная эхокардиография, определены концентрации профибротических биомаркеров в крови.

Результаты. Средний уровень сатурации крови ниже, а доля времени сна с сатурацией <90% выше у пациентов с сочетанием ФП и ОАС по сравнению с пациентами без аритмии. Диаметр левого предсердия, объемы и индексы объемов обоих предсердий, размер легочной артерии и давление в легочной артерии у пациентов с ФП в сочетании с НГ больше, чем у пациентов с ФП без НГ. Уровни галектина-3 и ростового фактора дифференцировки-15 (GDF-15) в крови выше у пациентов с ФП в сочетании с НГ, чем у пациентов с ФП без НГ и чем у больных с НГ без ФП. У пациентов с ФП в сочетании с ОАС увеличение вероятности НГ ассоциировано с высокой концентрацией в крови GDF-15 (отношение шансов 1,21, 95% доверительный интервал: 1,001-1,34, $p=0,002$). Наличие НГ увеличивало вероятность ФП в 2,6 раз (отношение шансов 2,57, 95% доверительный интервал: 1,47-4,46, $p<0,001$).

Заключение. ФП у больных с ОАС в сочетании с НГ характеризуется более значимым ремоделированием сердца (большей дилатацией левого и правого предсердий), более высокой легочной гипертензией и более высокими уровнями в крови профибротических факторов (галектина-3 и GDF-15), чем у пациентов без НГ.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, обструктивное апноэ сна, ночная гипоксемия, биомаркеры фиброза.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (рег. № НИОКТР 123022700073-7).

ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Бердышева В.А.* — ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга, ORCID: 0000-0002-8479-0331, Ионин В.А. — к.м.н., доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга, с.н.с. Научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра, ORCID: 0000-0001-7293-1144, Вакуленко А.С. — студент 6-го курса лечебного факультета, ORCID: 0009-0006-5604-4741, Лозовая Т.А. — к.м.н., врач отделения функциональной диагностики № 1, ORCID: 0009-0004-6589-5754, Баранова Е.И. — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга, ORCID: 0000-0002-8788-0076.

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

ДИ — доверительный интервал, ЛП — левое предсердие, НГ — ночная гипоксемия, ОАС — обструктивное апноэ сна, ОШ — отношение шансов, ПП — правое предсердие, РМ — респираторное мониторирование, ФП — фибрилляция предсердий, CTGF — соединительнотканый фактор роста фибробластов, GDF-15 — ростовой фактор дифференцировки-15, SpO₂ — сатурация.

Рукопись получена 31.07.2024

Рецензия получена 10.10.2024

Принята к публикации 05.11.2024



Для цитирования: Бердышева В.А., Ионин В.А., Вакуленко А.С., Лозовая Т.А., Баранова Е.И. Ночная гипоксемия, ремоделирование сердца, концентрации биомаркеров фиброза в крови у пациентов с фибрилляцией предсердий и обструктивным апноэ сна. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(12):6077. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6077. EDN REGWBA

Nocturnal hypoxemia, cardiac remodeling, and blood concentrations of fibrosis biomarkers in patients with atrial fibrillation and obstructive sleep apnea

Berdysheva V.A., Ionin V.A., Vakulenko A.S., Lozovaya T.A., Baranova E.I.

Aim. To study cardiac remodeling, blood concentrations of fibrosis biomarkers depending on nocturnal hypoxemia (NH) in patients with atrial fibrillation (AF) and obstructive sleep apnea (OSA).

Material and methods. This case-control cross-sectional comparative study included 334 subjects as follows: 122 patients with AF(+)/OSA(+), 117 patients with AF(-)/OSA(+), 95 patients with AF(+)/OSA(-). The subjects underwent respiratory monitoring during sleep and transthoracic echocardiography. The blood concentrations of profibrogenic biomarkers were determined.

Results. The mean blood saturation level is lower, and the proportion of sleep time with saturation less than 90% is higher in patients with a combination of AF and OSA compared to patients without arrhythmia. The left atrial diameter, volumes and volume indices of both atria, pulmonary artery size, and pulmonary artery pressure in patients with AF combined with NH are greater than in patients with AF without NH. The blood levels of galectin-3 and growth differentiation factor-15 (GDF-15) are higher in patients with AF combined with NH than in patients with AF without NH and then in patients with NH without AF. In patients with AF in combination with

OSA, an increased probability of NH is associated with a high blood concentration of GDF-15 (odds ratio =1,21, 95% confidence interval 1,001-1,34, $p=0,002$). NH increased the AF probability by 2,6 times (odds ratio =2,57, 95% confidence interval 1,47-4,46, $p<0,001$).

Conclusion. AF in patients with OSA in combination with NH is characterized by more significant cardiac remodeling (greater left and right atrial dilation), higher pulmonary hypertension and higher blood levels of profibrogenic factors (galectin-3 and GDF-15) than in patients without NH.

Keywords: atrial fibrillation, obstructive sleep apnea, nocturnal hypoxemia, fibrosis biomarkers.

Relationships and activities. The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation, Registration № NIOKTR 123022700073-7.

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia.

Berdysheva V.A.* ORCID: 0000-0002-8479-0331, Ionin V.A. ORCID: 0000-0001-7293-1144, Vakulenko A.S. ORCID: 0009-0006-5604-4741, Lozovaya T.A. ORCID: 0009-0004-6589-5754, Baranova E.I. ORCID: 0000-0002-8788-0076.

*Corresponding author: ilingina@mail.ru

For citation: Berdysheva V.A., Ionin V.A., Vakulenko A.S., Lozovaya T.A., Baranova E.I. Nocturnal hypoxemia, cardiac remodeling, and blood concentrations of fibrosis biomarkers in patients with atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(12):6077. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6077. EDN REGWBA

Received: 31.07.2024 **Revision Received:** 10.10.2024 **Accepted:** 05.11.2024

Ключевые моменты

- У больных с обструктивным апноэ сна в сочетании с фибрилляцией предсердий (ФП) установлена более выраженная ночная гипоксемия (НГ) по сравнению с пациентами без данной аритмии.
- Эхокардиографические параметры у пациентов с ФП и обструктивным апноэ сна в сочетании с НГ характеризуются более выраженным ремоделированием предсердий и более высокой легочной гипертензией, чем у обследованных без НГ.
- Для пациентов с обструктивным апноэ сна, НГ и ФП характерны более высокие уровни в крови биомаркеров фиброза — галектина-3 и ростового фактора дифференцировки-15, чем у больных без НГ.

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из самых часто встречающихся нарушений ритма сердца, распространенность которого в популяции взрослых составляет 2-4%. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (2024) высказано обоснованное предположение, что на протяжении жизни ФП может возникнуть у одного из трех взрослых людей [1]. Данная аритмия является важной медико-социальной проблемой, поскольку способствует увеличению инвалидизации и смертности, снижению когнитивных функций и качества жизни пациентов, а также увеличению экономических затрат на лечение больных [2]. В связи с большой распространенностью и социальной значимостью ФП продолжается изучение причин и механизмов развития данной аритмии.

В настоящее время большое число исследований посвящено роли обструктивного апноэ сна (ОАС) в развитии ФП [3]. Установлено, что ОАС — фактор риска развития ФП, а основные патогенетические механизмы развития данной аритмии на фоне нарушений дыхания во сне: транзиторная гипоксия, высокое отрицательное внутригрудное давление и микропробуждения головного мозга с последующим нарушением баланса вегетативной регуляции [4]. ОАС приводит к развитию ремоделирования сердца и сосудов, в частности, к легочной гипертензии и дилатации правых камер сердца [5]. Кроме того, в экспери-

Key messages

- In patients with obstructive sleep apnea combined with atrial fibrillation (AF), more pronounced nocturnal hypoxemia (NH) was established compared to patients without AF.
- Echocardiographic parameters in patients with AF and obstructive sleep apnea combined with NH are characterized by more pronounced atrial remodeling and higher pulmonary hypertension than in those examined without NH.
- Patients with obstructive sleep apnea, NH, and AF are characterized by higher blood levels of fibrosis biomarkers, galectin-3 and growth differentiation factor-15, than patients without NH.

ментальных работах показано, что тяжелые эпизоды ОАС вызывают быструю эктопию предсердий, что позволяет предположить, что ОАС может независимо создавать предсердные триггеры, способные индуцировать ФП [6]. Прогрессирующий характер структурного ремоделирования сердца, свойственный ОАС, наряду с электрофизиологическими изменениями, способствует развитию ФП при отсутствии соответствующей терапии нарушений дыхания во сне [7].

Воздействие ночной гипоксемии (НГ), связанной с нарушениями дыхания во сне, является значимым фактором риска развития ФП [8]. Транзиторная гипоксия, вызванная апноэ во сне, приводит к изменениям электрофизиологии предсердий, о чем свидетельствует повышенная восприимчивость к индукции ФП в экспериментальной модели хронической прерывистой гипоксии у крыс [9]. Наряду со структурными и электрофизиологическими механизмами, predisposing к развитию ФП, в основе данной аритмии лежат и молекулярно-генетические изменения. Вместе с тем молекулярные механизмы, способствующие ремоделированию сердца при ФП, до сих пор не вполне определены. В настоящее время большое внимание уделяется роли различных биомаркеров, циркулирующих в крови, в развитии ФП, однако связь уровней профибротических факторов с наличием ФП у больных с ОАС и НГ изучена недостаточно.

Цель работы — изучить ремоделирование сердца, концентрации в крови биомаркеров фиброза в зависимости от наличия НГ у пациентов с ФП и ОАС.

Таблица 1

Клинические и антропометрические показатели у больных с ОАС и ФП

Показатели		ФП(+), ОАС(+) (n=122) (1)	ФП(-), ОАС(+) (n=117) (2)	ФП(+), ОАС(-) (n=95) (3)	Статистическая значимость, p	
					P _{1,2,3}	P _{1,2} , P _{1,3} , P _{2,3}
Возраст, лет		59,1±9,0	56,9±8,6	56,5±9,5	p>0,05	—
Пол, мужчины/женщины		66/56	60/57	53/42	p>0,05	—
ИМТ, кг/м ²		35,7±6,1	36,7±8,7	28,5±4,1	p<0,0001	p _{1,2} =0,300 p _{1,3} <0,001 p _{2,3} <0,001
Окружность талии, см	Мужчины	121,6±17,3	121,0±17,2	101,3±14,2	p<0,0001	p _{1,2} =0,854 p _{1,3} <0,001 p _{2,3} <0,001
	Женщины	110,4±14,4	113,9±18,5	91,4±15,3	p<0,0001	p _{1,2} =0,286 p _{1,3} <0,001 p _{2,3} <0,001
Окружность шеи, см	Мужчины	48,2±3,8	48,1±5,8	43,4±4,2	p=0,0005	p _{1,2} =0,908 p _{1,3} <0,001 p _{2,3} <0,01
	Женщины	39,1±4,0	41,9±3,7	37,9±2,8	p=0,0008	p _{1,2} =0,007 p _{1,3} =0,318 p _{2,3} =0,0005

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ОАС — обструктивное апноэ сна, ФП — фибрилляция предсердий.

Материал и методы

В одномоментное сравнительное исследование, выполненное по принципу случай-контроль, включены 334 обследованных (мужчин и женщин) в возрасте от 28 до 84 лет. В исследование не включались пациенты с онкологическими и системными заболеваниями, тяжелыми нарушениями функции почек, печени и легких, тиреотоксикозом, первичным альдостеронизмом, острыми нарушениями мозгового кровообращения, острыми воспалительными заболеваниями и обострениями хронических заболеваний, кардиохирургическими вмешательствами в анамнезе, хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка, синдромом центрального апноэ сна. Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом клинического центра (2022). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Исследуемые группы составили: 122 пациента с ФП в сочетании с ОАС — ФП(+)/ОАС(+), 117 пациентов с ОАС без ФП — ФП(-)/ОАС(+), 95 пациентов с ФП без ОАС — ФП(+)/ОАС(-). Всем обследованным выполнены антропометрические измерения и трансторакальная эхокардиография на аппарате Vivid 7 (GE, США). Диагностика ОАС выполнялась с помощью респираторного мониторингирования во время сна (PM) SOMNolab 2 (Lowenstein-Weinmann, Германия). ОАС верифицирован по данным PM при наличии ≥5 эпизодов апноэ или гипопноэ в час. Степень тяжести

ОАС оценивалась по индексу апноэ/гипопноэ: легкая степень (5-14 эпизодов апноэ/гипопноэ в час), средняя (15-29 эпизодов в час) и тяжелая степень ОАС (≥30 эпизодов в час) [10]. Кроме того, определялись следующие параметры PM: средний и минимальный уровень сатурации (SpO₂) крови во время сна, доля (%) времени от общей продолжительности сна с SpO₂ <90%, индекс десатурации, который определялся как число эпизодов снижения SpO₂ крови более, чем на 3%, в час, средняя и максимальная продолжительность апноэ во сне. По данным PM выявлялась НГ, которая была верифицирована в случаях, когда время снижения SpO₂ <90% составляло >10% общего времени сна [11]. За время сна в данной работе принималось общее время исследования без учета артефактов и времени бодрствования (определяемого с помощью датчика положения тела, характера дыхания и дневника пациента, в котором фиксировалось время отхода ко сну и время пробуждения).

Образцы плазмы или сыворотки крови были центрифугированы с последующим хранением при температуре -40°С и использовались для определения концентраций биомаркеров фиброза с помощью стандартных коммерческих наборов: галектин-3 — Human GAL3 (Galectin-3) ELISA Kit, соединительнотканый фактор роста фибробластов (CTGF) — Human CTGF (Connective tissue growth factor) ELISA Kit, ростовой фактор дифференцировки-15 (GDF 15) — Human GDF15 (Growth Differentiation Factor 15) ELISA Kit.

Статистический анализ данных выполнен с помощью лицензированного программного обеспечения (IBM SPSS Statistics). Оценка нормальности распределения числовых переменных проводилась с помощью

Таблица 2

Данные РМ больных с ОАС и ФП

Показатели	ФП(+), ОАС(+) (n=122) (1)	ФП(-), ОАС(+) (n=117) (2)	ФП(+), ОАС(-) (n=95) (3)	Статистическая значимость, p	
				p	p _{1,2} , p _{1,3} , p _{2,3}
ИАГ, количество в 1 ч сна	32,5±17,8	30,9±21,8	2,0±1,1	p<0,0001	p _{1,2} =0,524 p _{1,3} <0,0001 p _{2,3} <0,0001
Число пациентов с легкой степенью тяжести ОАС	21/122 (17,2%)	41/117 (35,0%)	—	p=0,002	—
Число пациентов со средней степенью тяжести ОАС	31/122 (25,4%)	22/117 (18,8%)	—	p>0,05	—
Число пациентов с тяжелой степенью тяжести ОАС	70/122 (57,4%)	54/117 (46,2%)	—	p=0,002	—
Средняя длительность апноэ, секунд	24,0±10,6	22,6±8,9	12,8±4,9	p<0,0001	p _{1,2} =0,346 p _{1,3} <0,0001 p _{2,3} <0,0001
Максимальная длительность апноэ, секунд	53,7±27,0	55,7±30,2	16,5±11,3	p=0,001	p _{1,2} =0,645 p _{1,3} =0,0002 p _{2,3} =0,0004
Индекс десатурации, количество в 1 ч	30,8±18,0	28,3±21,5	2,2±1,1	p<0,0001	p _{1,2} =0,328 p _{1,3} <0,0001 p _{2,3} <0,0001
SpO ₂ ср., %	90,3±3,5	92,0±3,4	95,1±0,9	p<0,0001	p _{1,2} =0,0002 p _{1,3} <0,0001 p _{2,3} <0,0001
SpO ₂ мин., %	74,8±10,2	73,5±13,0	88,6±3,0	p<0,0001	p _{1,2} =0,395 p _{1,3} <0,0001 p _{2,3} <0,0001
% времени сна с SpO ₂ <90%	15,5 [11,0; 34,0]	13,0 [1,0; 27,1]	—	p=0,002	—

Сокращения: ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ сна, ОАС — обструктивное апноэ сна, ФП — фибрилляция предсердий, SpO₂ — сатурация, SpO₂ мин. — минимальное значение сатурации, SpO₂ ср. — среднее значение сатурации.

критериев Колмогорова-Смирнова. Количественные переменные, подчиняющиеся закону нормального распределения, представлены средним значением (M) ± стандартное отклонение (σ), при распределении, отличающемся от нормального, данные представлены в виде медианы (Me) с указанием межквартильных интервалов [25%;75%]. Для сравнения в независимых группах показателей с нормальным распределением был использован параметрический непарный t-тест Стьюдента, а для сравнения в независимых группах с распределением, отличающимся от нормального, использован непараметрический U-тест Манна-Уитни. Множественные сравнения в группах (более двух) в параметрической статистике проводились с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), при этом учитывалась поправка Бонферрони. Сравнение частотных величин проводилось с помощью χ²-критерия Пирсона, расчет отношения шансов (ОШ) проводился с помощью четырехпольной таблицы сопряженности с использованием точного критерия Фишера. Также использовался метод многофакторного регрессионного анализа при оценке влияния факторов на количественные переменные для прогнозирования вероятности наступления события по имеющимся данным с расчетом ОШ.

Исследование было выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (рег. № НИОКТР 123022700073-7).

Результаты

Группы обследованных были сопоставимы по возрасту и в распределении по полу. Индекс массы тела и окружность талии были меньше у пациентов без нарушений дыхания во сне, и сопоставимы в группах ФП(-)/ОАС(+) и ФП(+)/ОАС(+). Окружность шеи была больше у мужчин с ОАС, чем у пациентов без нарушений дыхания во сне, а у женщин окружность шеи была больше в группе ФП(-)/ОАС(+) по сравнению с ФП(+)/ОАС(+) и ФП(+)/ОАС(-) (табл. 1).

При оценке параметров РМ установлено, что у пациентов с ОАС при наличии ФП и без данной аритмии индекс апноэ/гипопноэ, индекс десатурации, средняя и максимальная продолжительность апноэ статистически значимо не различались (табл. 2). По результатам сравнения данных SpO₂, минимальный уровень SpO₂ у пациентов в группах ФП(+)/ОАС(+) и ФП(-)/ОАС(+) был сопоставим, однако у пациентов с сочетанием ФП и ОАС средний уровень SpO₂ был ниже, а доля времени сна с SpO₂ <90% выше по сравнению с пациентами без данной аритмии.

Таблица 3

Эхокардиографические показатели у больных с ОАС и ФП при наличии или отсутствии НГ

Показатели		НГ(+), ФП(+) (n=93)	НГ(-), ФП(+) (n=29)	Статистическая значимость, p
Диаметр ЛП, мм		48,8±7,7	45,6±5,4	p=0,050
Объем ЛП, мл		109,0±41,1	89,5±17,8	p=0,021
Индекс объема ЛП, мл/м ²		49,8±15,8	43,2±10,3	p=0,046
Объем ПП, мл		80,0 [60,0; 93,8]	65,0 [56,3; 80,0]	p=0,032
Индекс объема ПП, мл/м ²		37,0 [30,0; 45,0]	32,0 [28,5; 38,5]	p=0,044
Парастернальный размер ПЖ, мм		34,6±5,3	33,4±3,7	p=0,326
Базальный размер ПЖ, мм		39,7±6,8	37,3±4,3	p=0,112
Размер ЛА, мм		26,1±4,1	24,1±3,1	p=0,027
Расчетное давление в ЛА, мм рт.ст.		36,3±7,5	31,6±9,3	p=0,023
ИММ ЛЖ, г/м ²	Мужчины	130,2±37,8	113,0±19,3	p=0,120
	Женщины	111,0±34,7	108,7±23,6	p=0,828
ФВ ЛЖ, %		59,3±7,7	62,2±5,2	p=0,066

Сокращения: ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛА — легочная артерия, ЛП — левое предсердие, НГ — ночная гипоксемия, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий.

Таблица 4

НГ и уровень циркулирующих в крови биомаркеров фиброза

Биомаркеры	ФП	НГ(+) (n=158)	НГ(-) (n=81)	Статистическая значимость, p
Галектин-3, нг/мл	—	7,6 [2,2; 11,6]	4,8 [4,1; 7,1]	0,156
	+	13,1 [7,5; 16,9]	7,0 [4,9; 13,4]	0,002
	p	0,0002	0,0001	
CTGF, пг/мл	—	176,6 [142,3; 843,1]	128,6 [113,0; 153,5]	0,00001
	+	181,3 [145,0; 246,0]	154,0 [105,8; 181,3]	0,00006
	p	0,518	0,430	
GDF-15, пг/мл	—	894,8 [676,6; 2082,1]	650,5 [517,9; 834,3]	0,00001
	+	1458,3 [787,5; 2573,9]	893,0 [641,0; 1303,08]	0,0004
	p	0,022	0,038	

Сокращения: НГ — ночная гипоксемия, ФП — фибрилляция предсердий, CTGF — соединительнотканый фактор роста фибробластов, GDF-15 — росто-вой фактор дифференцировки-15.

У больных с сочетанием ФП и ОАС встречаемость тяжелой степени нарушений дыхания во сне (57,4%) по сравнению с пациентами без данного нарушения ритма (46,2%) выше ($\chi^2=3,01$, ОШ 1,57, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,94-2,62, p=0,002).

При анализе встречаемости НГ у пациентов с ОАС было установлено, что у больных с ОАС частота НГ была значимо выше при сочетании ОАС с ФП, чем у пациентов без ФП (76,2 и 55,6%, $\chi^2=11,39$, p<0,001). Наличие НГ у обследованных с ОАС увеличивало вероятность ФП в 2,6 раз (ОШ 2,57, 95% ДИ: 1,47-4,46, p<0,001).

С целью анализа влияния НГ на ремоделирование сердца все пациенты с ОАС и ФП были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия НГ

(табл. 3). При сравнении эхокардиографических показателей, характеризующих ремоделирование камер сердца, установлено, что диаметр левого предсердия (ЛП), объемы и индексы объемов ЛП и правого предсердия (ПП) у пациентов с ФП в сочетании с НГ были больше, чем у больных без НГ. Размер легочной артерии и давление в легочной артерии были больше у пациентов с сочетанием ФП и НГ.

Для оценки влияния НГ на концентрации биомаркеров фиброза в крови все обследованные с ОАС (с ФП и без данной аритмии) были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия НГ (табл. 4). Установлено, что концентрации в крови галектина-3, CTGF и GDF-15 у пациентов с ФП в сочетании с НГ выше, чем у больных с данной аритмией и ОАС без НГ. Уровни галектина-3 и GDF-15 в крови были выше у пациентов с ФП в сочетании с НГ, чем у пациентов с НГ без ФП. По данным биномиального регрессионного анализа установлено, что у пациентов с ФП в сочетании с ОАС увеличение вероятности НГ ассоциировано с высоким значением концентрации в крови GDF-15 (ОШ 1,21, 95% ДИ: 1,001-1,34, p=0,002).

Обсуждение

ФП часто сочетается с ОАС. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ФП (2024), ОАС является одним из факторов риска развития ФП и способствует прогрессированию данной аритмии [1].

Структурное ремоделирование предсердий играет решающую роль в развитии ФП. Согласно данным исследования Chen H, et al. (2024), у пациентов с тяжелым ОАС вероятность развития ФП в 3 раза выше, чем у пациентов без нарушений дыхания во сне, что связано с изменениями вегетативной нервной системы и структурным ремоделированием сердца, в т.ч. с увеличением размеров обоих предсердий [12].

Ранее в ретроспективном исследовании нами было установлено, что объем ЛП, а также объем ПП у пациентов с ФП и тяжелым ОАС больше, чем у пациентов с нарушениями дыхания во сне средней степени тяжести, и значительно больше, чем у больных с апноэ легкой степени [13].

Транзиторная НГ связана с ремоделированием ЛП, что может быть обусловлено повышением уровня активных форм кислорода, активностью лактатдегидрогеназы, апоптозом и экспрессией фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа и цитокинов, связанных с воспалением [14]. По данным Takagi T, et al. (2020), индекс апноэ-гипопноэ является независимым предиктором увеличения объема ПП, при этом дилатация ПП была связана с тяжестью апноэ во сне независимо от формы ФП [15]. В данной работе показано, что пациентам с ОАС и НГ в сочетании с ФП свойственно более значимое ремоделирование сердца, чем больным без НГ, что характеризуется более выраженной дилатацией обоих предсердий.

Наряду с дилатацией камер сердца, в развитии ФП ключевую роль играет формирование фиброза миокарда [16]. В настоящее время доказана роль профибротического действия галектина-3 в развитии ФП [17]. По данным Singh M, et al. (2019), умеренное или тяжелое апноэ сна ассоциировано с повышенным уровнем галектина-3 [18]. Вместе с тем работ, посвященных изучению уровня данного биомаркера у пациентов с нарушениями дыхания во сне в сочетании с ФП нами не обнаружено. Можно полагать, что одним из факторов, стимулирующих синтез галектина-3 при ОАС, является НГ, т.к. в нашей работе уровень галектина-3 был выше у пациентов при наличии НГ.

Наряду с галектином-3, CTGF является мощным профибротическим фактором, однако его роль при ФП не вполне определена. Результаты исследования Wen-Chin K, et al. (2011) показали, что экспрессия CTGF в предсердиях у пациентов при наличии ФП увеличена [19]. Опубликованы данные о повышении уровня CTGF на фоне хронической гипоксемии в эксперименте у крыс [20]. Согласно нашим данным, концентрация в крови CTGF у пациентов с ФП в сочетании с НГ выше, чем у больных с данной аритмией и ОАС без НГ.

GDF-15 является членом надсемейства трансформирующих факторов роста-бета1 и имеет особое значение для пациентов с ОАС, т.к. является стресс-индуцированным цитокином и экспрессируется с целью регуляции апоптоза в поврежденных тканях на фоне воспаления, гипоксии и митохондриального окислительного стресса [21]. Известно, что повышенный уровень GDF-15 ассоциирован с наличием основных факторов риска развития ФП, а также с выраженностью фиброза ЛП при этой аритмии [22]. По данным Балабанович Т. И. и др. (2022), при

сочетании ФП с ОАС содержание GDF-15 в сыворотке крови выше, чем у пациентов с ФП без нарушений дыхания во сне, и зависит от тяжести ОАС [23]. Ранее нами установлено, что увеличение доли уровня SpO_2 крови менее 89% за время сна ассоциировано с увеличенной концентрацией GDF-15 в плазме крови [24]. В данной работе показано, что патогенетическая связь ОАС с высоким уровнем GDF-15 подтверждается тем, что при наличии НГ у больных с ОАС концентрация GDF-15 выше, чем у пациентов с ОАС без НГ, а увеличение вероятности НГ у пациентов с ФП в сочетании с ОАС ассоциировано с высоким уровнем GDF-15 в крови.

Известно, что НГ при наличии ОАС, в частности, уровень минимальной SpO_2 ночью ниже 78% является предиктором внезапной сердечной смерти [25]. В некоторых исследованиях сообщается, что большая доля времени сна с $SpO_2 < 90\%$ ассоциирована с более высокой частотой возникновения ФП у пациентов с апноэ сна [8, 26]. В нашей работе показано, что у пациентов с сочетанием ФП и ОАС по сравнению с больными без данного нарушения ритма средний уровень SpO_2 ниже, а доля времени сна с $SpO_2 < 90\%$ больше. Кроме того, показано, что у пациентов с сочетанием ОАС и ФП частота НГ значимо выше, чем у пациентов без ФП, а наличие НГ у обследованных с апноэ сна увеличивало вероятность ФП в 2,6 раз.

Хроническая гипоксемия связана с долгосрочными адаптивными изменениями токов ионных каналов кардиомиоцитов, что повышает чувствительность предсердий к эпизодам автономной рефлекторной активности, а также является мощным фактором гипоксического стресса, что приводит к развитию фиброза [4]. Полученные нами данные подтверждают это положение — концентрации профибротических факторов (галектина-3, CTGF, GDF-15) у пациентов с ФП в сочетании с НГ выше, чем у больных с данной аритмией без НГ.

Эффективное лечение ОАС способствует предупреждению развития ФП [7]. Некоторые исследования демонстрируют также снижение уровня циркулирующих в крови биомаркеров (GDF-15) на фоне эффективного лечения апноэ сна у пациентов с ОАС [27]. Можно полагать, что наличие тяжелой гипоксемии и высоких уровней в крови биомаркеров фиброза, наряду с выраженным ремоделированием предсердий, могут послужить основанием для более раннего начала лечения больных ОАС с помощью РАР-терапии (терапия путем создания положительного давления в верхних дыхательных путях), тем самым предотвращая серьезные сопутствующие заболевания [28], в т.ч. развитие и рецидивирование ФП.

Ограничения исследования. ФП является многофакторным заболеванием, на риск развития которого, наряду с ОАС, оказывают влияние и многие другие состояния (артериальная гипертензия, ожирение,

сердечная недостаточность и т.д.). Для многих из них свойственно также хроническое субклиническое воспаление, ассоциированное с повышением уровня в крови профибротических субстанций.

Заключение

ФП у больных с ОАС в сочетании с НГ характеризуется более значимым ремоделированием серд-

ца (большей дилатацией ЛП и ПП), более высокой легочной гипертензией и более высокими уровнями в крови профибротических факторов (галектина-3 и GDF-15), чем у пациентов без НГ.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (рег. № НИОКТР 123022700073-7).

Литература/References

1. Van Gelder I, Rienstra M, Bunting K, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Developed by the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *European Heart Journal*. 2024;45(36):3314-414. doi:10.1093/eurheartj/ehae176.
2. Kolbin AS, Mosikyan AA, Tatarksky BA. Socioeconomic burden of atrial fibrillations in Russia: seven-year trends (2010-2017). *Journal of Arrhythmology*. 2018;(92):42-8. (In Russ.) Колбин А. С., Мосикян А. А., Татарский Б. А. Социально-экономическое бремя фибрилляции предсердий в России: динамика за 7 лет (2010-2017 годы). *Вестник аритмологии*. 2018;(92):42-8.
3. Kim YG, Han KD, Choi JI, et al. Non-genetic risk factors for atrial fibrillation are equally important in both young and old age: A nationwide population-based study. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2020;28(6):666-76. doi:10.1177/2047487320915664.
4. Saleeb-Mousa J, Nathanael D, Coney AM, et al. Mechanisms of atrial fibrillation in obstructive sleep apnea. *Cells*. 2023;12(12):1661. doi:10.3390/cells12121661.
5. Adir Y, Humbert R, Chaouat A. Sleep-related breathing disorders and pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2021;57(1):2002258. doi:10.1183/13993003.02258-2020.
6. Konecny T, Miles WM. Treating obstructive sleep apnea and atrial fibrillation: focus on substrate, triggers, and those evasive outcomes. *JACC Clin Electrophysiol*. 2022;8(7):878-81. doi:10.1016/j.jacep.2022.06.001.
7. Arutyunyan GG, Agaltsov MV, Davtyan KV, Drapkina OM. The combination of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea — is there a connection? *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(12):119-24. (In Russ.) Арутюнян Г. Г., Агальцов М. В., Давтян К. В., Драпкина О. М. Сочетание фибрилляции предсердий и обструктивного апноэ сна — есть ли связь? *Российский кардиологический журнал*. 2018;(12):119-24. doi:10.15829/1560-4071-2018-12-119-124.
8. Heininger CM, Thompson NR, Milinovich A, et al. Sleep-disordered breathing, hypoxia, and pulmonary physiologic influences in atrial fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 2023;12:e031462. doi:10.1161/jaha.123.031462.
9. Bober SL, Ciriello J, Jones DL. Atrial arrhythmias and autonomic dysfunction in rats exposed to chronic intermittent hypoxia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;314(6):1160-8. doi:10.1152/ajpheart.00173.2017.
10. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: An American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13:479-504. doi:10.5664/jcsm.650.
11. Myall KJ, West AG, Martinovic JL, et al. Nocturnal hypoxemia associates with symptom progression and mortality in patients with progressive fibrotic interstitial lung disease. *Chest*. 2023;164(5):1232-42. doi:10.1016/j.chest.2023.05.013.
12. Chen H, Zhang Q, Hao Y, et al. Cardiac autonomic dysfunction and structural remodeling: the potential mechanism to mediate the relationship between obstructive sleep apnea and cardiac arrhythmias. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1346400. doi:10.3389/fmed.2024.1346400.
13. Berdysheva VA, Ionin VA, Vakulenko AS, et al. Atrial fibrillation and obstructive sleep apnea syndrome: results of a retrospective study. *Arterial Hypertension*. 2024;30(1):58-69. (In Russ.) Бердышева В. А., Ионин В. А., Вакуленко А. С. и др. Фибрилляция предсердий и синдром обструктивного апноэ во сне: результаты ретроспективного исследования. *Артериальная гипертензия*. 2024;30(1):58-69. doi:10.18705/1607-419X-2024-2395.
14. Chen YL, Chen YC, Wang HT, et al. The impact of intermittent hypoxemia on left atrial remodeling in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Life (Basel)*. 2022;12(2):148. doi:10.3390/life12020148.
15. Takagi T, Nakamura K, Hashimoto H, et al. The impact of sleep apnea on right atrial structural remodeling with atrial fibrillation. *Journal of Cardiology*. 2022;75(6):665-72. doi:10.1016/j.jicc.2019.12.012.
16. Ma J, Chen Q, Ma S. Left atrial fibrosis in atrial fibrillation: Mechanisms, clinical evaluation and management. *J Cell Mol Med*. 2021;25(6):2764-75. doi:10.1111/jcmm.16350.
17. Procyk G, Czaplá A, Jatocha K, et al. The role of galectin-3 in atrial fibrillation. *J Mol Med (Berl)*. 2023;101(12):1481-92. doi:10.1007/s00109-023-02378-5.
18. Singh M, Hanis CL, Redline S, et al. Sleep apnea and galectin-3: possible sex-specific relationship. *Sleep Breath*. 2019;23(4):1107-14. doi:10.1007/s11325-019-01788-5.
19. Wen-Chin K, Chuang-Ye H, Shaw-Min H, et al. Elevated expression of connective tissue growth factor in human atrial fibrillation and angiotensin II-treated cardiomyocytes. *Circ J*. 2011;75:1592-600. doi:10.1253/circj.CJ-10-0892.
20. Ma Z, Zhang K, Wang Y, et al. Doxycycline improves fibrosis-induced abnormalities in atrial conduction and vulnerability to atrial fibrillation in chronic intermittent hypoxia rats. *Med Sci Monit*. 2020;26:e918883. doi:10.12659/MSM.918883.
21. Pezzo MP, Tufano A, Franchini M. Role of new potential biomarkers in the risk of thromboembolism in atrial fibrillation. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(4):915. doi:10.3390/jcm11040915.
22. Gizatulina TP, Martynova LU, Petelina TI, et al. The association of growth differentiation factor 15 (GDF-15) level with extent of left atrial fibrosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Kardiologia*. 2020;60(9):22-9. (In Russ.) Гизатулина Т. П., Мартынова Л. У., Петелина Т. И. и др. Ассоциация уровня ростового фактора дифференцировки 15 (GDF-15) с выраженностью фиброза левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Кардиология*. 2020;60(9):22-9. doi:10.18087/cardio.2020.9.n1144.
23. Balabanovich TI, Shishko VI, Shulika VR. Growth differentiation factor-15 as a biomarker of atrial fibrillation recurrence after electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Recipe*. 2022;25(4):556-65. (In Russ.) Балабанович Т. И., Шишко В. И., Шулика В. Р. Фактор дифференцировки роста-15 как биомаркер рецидивирования после электрической кардиоверсии у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий в сочетании с синдромом обструктивного апноэ во сне. *Рецепт*. 2022;25(4):556-65. doi:10.34883/PI.2022.25.4.019.
24. Ionin VA, Pavlova VA, Ananyin AM, et al. Atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: the role of cytokines in the development of left atrial myocardial fibrosis. *Arterial Hypertension*. 2022;28(4):405-18. (In Russ.) Ионин В. А., Павлова В. А., Ананын А. М. и др. Фибрилляция предсердий у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во время сна и метаболическим синдромом: роль цитокинов в развитии фиброза миокарда левого предсердия. *Артериальная гипертензия*. 2022;28(4):405-18. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-405-418.
25. Gami AS, Olson EJ, Shen WK, et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(7):610-6. doi:10.1016/j.jacc.2013.04.080.
26. Blanchard M, Gervès-Pinquier C, Feuilloy M, et al. Association of nocturnal hypoxemia and pulse rate variability with incident atrial fibrillation in patients investigated for obstructive sleep apnea. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(6):1043-51. doi:10.1513/AnnalsATS.202009-1202OC.
27. Madaeva IM, Titova EV, Berdina ON, et al. Changes the level of differentiating growth factor — GDF 15 in patients with sleep apnea syndrome after aPAP-therapy: pilot study. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(5-2):118-24. (In Russ.) Мадаева И. М., Титова Е. В., Бердина О. Н. и др. Изменение уровня дифференцировочного фактора роста — GDF 15 у пациентов с синдромом апноэ сна на фоне aPAP-терапии: пилотное исследование. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2024;124(5-2):118-24. doi:10.17116/jnevro2024124052118.
28. Fiedorczuk P, Polecka A, Walasek M, Olszewska E. Potential diagnostic and monitoring biomarkers of obstructive sleep apnea-umbrella review of meta-analyses. *J Clin Med*. 2022;12(1):60. doi:10.3390/jcm12010060.



В поисках оптимальной антигипертензивной комбинации. Фокус на азилсартана медоксомил/хлорталидон

Смирнова М.Д., Фофанова Т.В., Агеев Ф.Т.

В статье проведен анализ данных клинических исследований, посвященных эффективности и безопасности комбинированного гипотензивного препарата азилсартана медоксомил/хлорталидон и его компонентов. По данным анализируемых источников как отдельные его компоненты, так и их комбинация доказали свою эффективность и безопасность у больных с артериальной гипертензией, в т.ч. с коморбидной патологией. Азилсартана медоксомил продемонстрировал большую эффективность при сопоставимой безопасности в плане снижения артериального давления, как офисного, так и амбулаторного, по сравнению с кандесартаном, валсартаном, олмесартаном. Хлорталидон показал большую гипотензивную эффективность в сравнении с гидрохлоротиазидом и доказал свой протективный эффект в плане снижения сердечно-сосудистого риска. Комбинация азилсартана медоксомил/хлорталидон, в свою очередь, доказала свою безопасность и большую гипотензивную эффективность по сравнению как с комбинацией олмесартана медоксомил/гидрохлоротиазид, так и азилсартана медоксомил/гидрохлоротиазид.

Ключевые слова: антигипертензивная терапия, азилсартана медоксомил, хлорталидон.

Отношения и деятельность. Статья подготовлена при поддержке АО "Нижфарм", но это не повлияло на результаты систематического обзора и мнение авторов. Мнение авторов может не совпадать с мнением компании.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия.

Смирнова М.Д.* — д.м.н., с.н.с. отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова,

ORCID: 0000-0001-6515-3882, Фофанова Т.В. — д.м.н., с.н.с. отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-3321-2902, Агеев Ф.Т. — д.м.н., профессор, г.н.с. отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-4369-1393.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): Naliya1@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БКК — блокаторы кальциевых каналов, БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II, ГХТ — гидрохлоротиазид, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, Олм+ГХТ — олмесартан + гидрохлоротиазид, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, САД — систолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ХЛТ — хлорталидон.

Рукопись получена 25.10.2024

Рецензия получена 20.11.2024

Принята к публикации 29.11.2024



Для цитирования: Смирнова М.Д., Фофанова Т.В., Агеев Ф.Т. В поисках оптимальной антигипертензивной комбинации. Фокус на азилсартана медоксомил/хлорталидон. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(12):6190. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6190. EDN ETEEFS

Looking for an optimal antihypertensive combination. Focus on azilsartan medoxomil/chlorthalidone

Smirnova M. D., Fofanova T. V., Ageyev F. T.

The article analyzes data from clinical studies on the efficacy and safety of azilsartan medoxomil/chlorthalidone combination and its components. According to the analyzed sources, both individual components and their combination have proven their efficacy and safety in patients with hypertension, including those with comorbid pathology. Azilsartan medoxomil demonstrated greater efficacy with comparable safety in terms of lowering blood pressure, both office and ambulatory, compared to candesartan, valsartan, olmesartan. Chlorthalidone showed greater hypotensive efficacy compared to hydrochlorothiazide and proved its protective effect in cardiovascular risk reduction. The combination of azilsartan medoxomil/chlorthalidone, in turn, has proven its safety and greater hypotensive efficacy compared to both the combination of olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide and azilsartan medoxomil/hydrochlorothiazide.

Keywords: antihypertensive therapy, azilsartan medoxomil, chlorthalidone.

Relationships and Activities. The article was supported by AO Nizhpharm, but this did not affect the results of the systematic review and the authors' opinion. The authors' opinion may not coincide with the opinion of the company.

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

Smirnova M. D.* ORCID: 0000-0001-6515-3882, Fofanova T. V. ORCID: 0000-0002-3321-2902, Ageyev F. T. ORCID: 0000-0003-4369-1393.

*Corresponding author:

Naliya1@yandex.ru

Received: 25.10.2024 **Revision Received:** 20.11.2024 **Accepted:** 29.11.2024

For citation: Smirnova M. D., Fofanova T. V., Ageyev F. T. Looking for an optimal antihypertensive combination. Focus on azilsartan medoxomil/chlorthalidone. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(12):6190. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6190. EDN ETEEFS

Новые Клинические рекомендации по лечению артериальной гипертензии 2024г [1] предписывают достижение уровня артериального давления (АД) <140/90 мм рт.ст., а оптимально, при хорошей пере-

носимости — <130/80 мм рт.ст. для всех пациентов моложе 65 лет. В качестве целевых значений систолического АД (САД) у лиц с повышенным АД и хронической болезнью почек экспертами Kidney Disease:

Ключевые моменты

- Азилсартан оказывает более сильное антигипертензивное действие, чем другие блокаторы рецепторов к ангиотензину II, в т.ч. у коморбидных больных. Имеются экспериментальные доказательства плеiotропного эффекта азилсартана.
- Данные, позволившие низким дозам диуретиков занять место антигипертензивного препарата первой линии, главным образом, получены в рандомизированных клинических исследованиях с использованием именно хлорталидона.
- Хлорталидон показал большую антигипертензивную эффективность в сравнении с гидрохлортиазидом.
- Комбинация азилсартана медоксомил/хлорталидон доказала свою большую антигипертензивную эффективность по сравнению как с комбинацией олмесартана медоксомил/гидрохлортиазид, так и азилсартана медоксомил/гидрохлортиазид.

Key messages

- Azilsartan has a stronger antihypertensive effect than other angiotensin II receptor blockers, including in comorbid patients. There is experimental evidence of pleiotropic effects of azilsartan.
- The data that allowed low diuretic doses taking the place of first-line antihypertensive drugs were mainly obtained in randomized clinical trials using chlorthalidone.
- Chlorthalidone showed greater antihypertensive efficacy compared to hydrochlorothiazide.
- Azilsartan medoxomil/chlorthalidone combination proved its greater antihypertensive efficacy compared to both the combination of olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide and azilsartan medoxomil/hydrochlorothiazide.

Improving Global Outcomes (KDIGO) 2021 предложен уровень <120 мм рт.ст. [2]. Снижение АД на каждый дополнительный 1 мм рт.ст. улучшает не только прогноз больного артериальной гипертензией (АГ), но и, что не менее важно, качество его жизни. Так, в исследовании Arija V, et al. [3] при снижении САД (-8,7 мм рт.ст.) не только уменьшался риск сердечно-сосудистых заболеваний, но и значительно росли такие важные показатели качества жизни по шкале HRQoL, как физическая активность, жизнеспособность, отсутствие болевого синдрома, общее состояние здоровья. По данным проспективного рандомизированного исследования CHIEF [4], включавшего почти 10 тыс. пациентов, на фоне оптимальной антигипертензивной терапии наблюдались значительные улучшения показателей уровня качества жизни с тенденцией к дальнейшему росту этих показателей с течением времени. Более того, многофакторный анализ показал, что степень снижения САД или диастолического АД (ДАД) независимо связана с увеличением показателя качества жизни по использованным шкалам.

Таким образом, цели становятся все амбициознее, снижать АД требуется все интенсивнее, а значит, нам все важнее "мощность" используемого препарата. Сейчас у нас в арсенале 4 основные комбинации антигипертензивных препаратов, с которых нам рекомендовано стартовать (рис. 1). Одна из самых заслуженно популярных — комбинация блокаторов ре-

цепторов к ангиотензину II (БРА) и малых доз тиазидных/тиазидоподобных диуретиков.

Однако препараты, относящиеся к этим группам, не идентичны ни по своей гипотензивной эффективности, ни по плеiotропности эффекта, ни по доказательной базе.

БРА: особенности азилсартана медоксомила

Главное преимущество БРА, обеспечивающее им первое место по удержанию пациентов на терапии, это — благоприятный спектр побочных эффектов, сопоставимых с побочными эффектами плацебо, и простота приема [5]. Сартаны снижают АД как минимум так же эффективно, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), которые чаще дают побочные эффекты [5]. В настоящее время эта группа препаратов представлена 8 молекулами, которые, обладая общими свойствами ("класс-эффектами"), не равны по силе гипотензивного воздействия. В метаанализе, опубликованном в 2021г Whang JG, et al. [6], сравнивались 7 БРА (азилсартана медоксомил, ирбесартан, олмесартан, телмисартан, валсартан, кандесартан и лозартан). Первое место по степени снижения АД, как офисного, так и амбулаторного, занял азилсартана медоксомил. Так, разница офисного САД/ДАД по сравнению с валсартаном 80 мг для азилсартана медоксомил 80 и 40 мг, соответственно, составила -9,9/-7,2 и -8,2/-6,0 мм рт.ст. Для амбулаторного САД/ДАД разница составила -9,2/-5,4 и -8,8/-5,3 мм рт.ст., соответственно.

Следует напомнить, что азилсартана медоксомил является модифицированной версией кандесартана. Азилсартан, в отличие от кандесартана, имеет уникальный фрагмент, 5-оксо-1,2,4-оксадиазол, вместо тетразольного кольца. Хотя азилсартан и кандесар-

Стандартное лечение АГ I-II стадий

ЦЕЛЬ:

<140/90 мм рт.ст., при хорошей переносимости <130/80 мм рт.ст., но не <120/70 мм рт.ст.
Каждый шаг терапии 2-4 нед., достижение целевого АД за 3 мес.

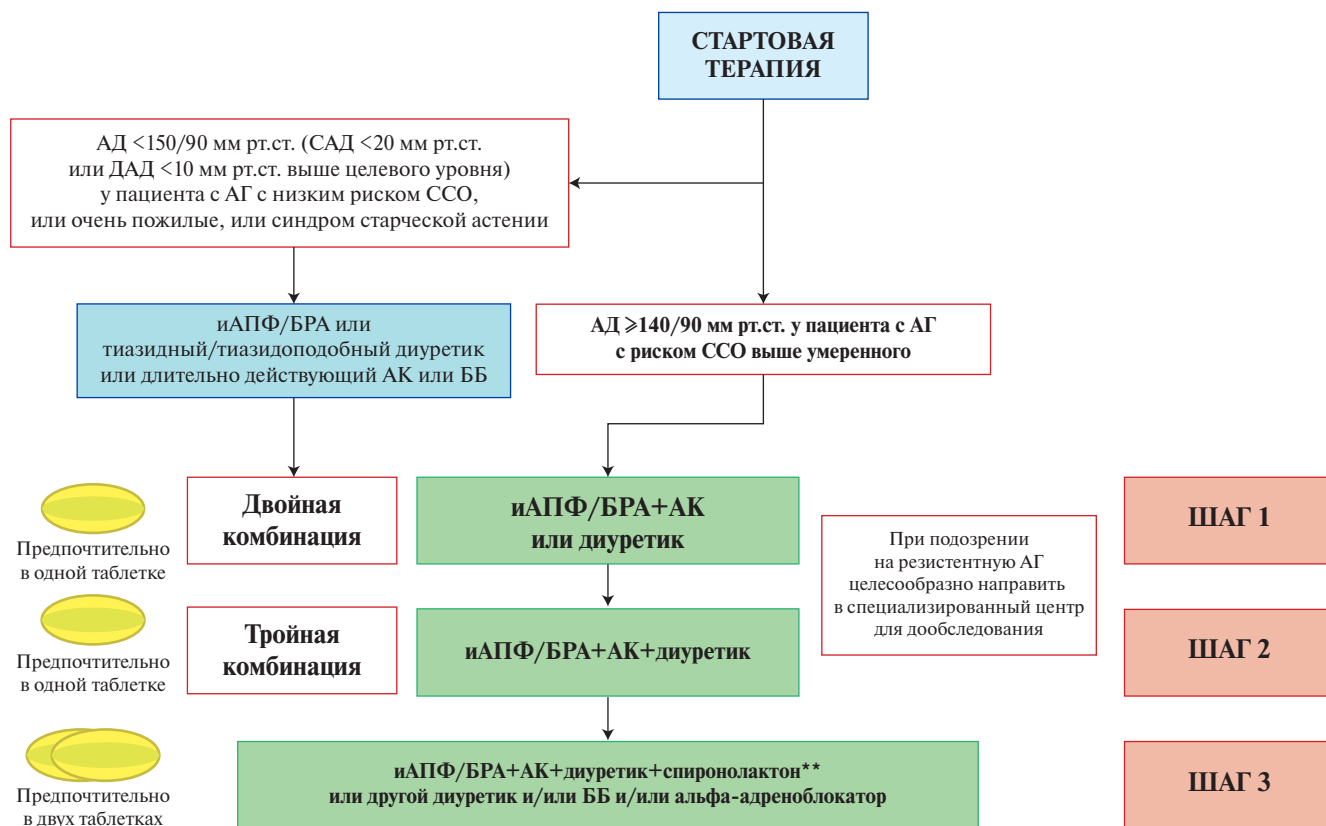


Рис. 1. Стандартное лечение АГ 1-2 стадий [1].

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АК — антагонисты кальция, ББ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, САД — систолическое артериальное давление, ССО — сердечно-сосудистые осложнения.

тан взаимодействуют с одними и теми же участками в рецепторе АТ(1) (Tyr(113), Lys(199) и Gln(257)), водородная связь между оксадиазолом азилсартана и Gln(257) сильнее, чем между тетразолом кандесартана и Gln(257) [7]. Таким образом, азилсартан обладает уникальным свойством связываться с АТ(1) рецептором благодаря своему 5-оксо-1,2,4-оксадиазольному фрагменту и вызывает более сильный обратный агонизм. Это свойство азилсартана может лежать в основе его более высокой эффективности в снижении АД, по сравнению с кандесартаном и другими БРА [7].

Более высокая эффективность азилсартана медоксомила, по сравнению с кандесартаном, была подтверждена в многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) [8] с участием 622 больных АГ 1-2 степени, которые были рандомизированы на группы приема 20 мг азилсартана медоксомила или 8 мг кандесартана в течение 8 нед. Затем

в течение следующих 8 нед. дозы постепенно увеличивали до 40 или 12 мг, соответственно. Снижение САД при офисном измерении на 16 нед. составило -21,8 мм рт.ст. в группе азилсартана и -17,5 мм рт.ст. в группе кандесартана ($p < 0,0001$), снижение ДАД составило -12,4 мм рт.ст. и -9,8 мм рт.ст., соответственно. Переносимость терапии была одинаково хорошей в обеих группах. В исследование Rakugi H, et al. (2012) [9] было включено 636 больных АГ 1-2 ст., оценка эффективности 14-нед. терапии азилсартаном либо кандесартаном проводилась с использованием суточного мониторинга АД (СМАД). Отмечено значительное снижение ночного и предутреннего АД в группе азилсартана по сравнению с кандесартаном. Еще одно РКИ, проведенное в Японии, также подтвердило большую эффективность азилсартана по сравнению с кандесартаном при равной безопасности. Результаты исследования подтвердили, что прием азилсартана 1 раз в день обеспечивает устойчивый 24-ч антиги-

пертензивный эффект, более выраженный, чем при приеме кандесартана в эквивалентной дозе [10].

Интересны результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного исследования с участием 1555 больных эссенциальной АГ [11]. Сравнивался гипотензивный эффект азилсартана медоксомила в одной из пяти доз (2,5; 5; 10; 20 или 40 мг), еще одного препарата, претендующего на звание самого эффективного в плане антигипертензивного воздействия — олмесартана в дозе 20 мг и плацебо. Через 8 нед. все группы азилсартана медоксомила, за исключением 2,5 мг, продемонстрировали свой антигипертензивный эффект, по сравнению с плацебо по данным и офисного измерения, и СМАД. Азилсартана медоксомил в дозе 40 мг, по данным СМАД, превзошел олмесартан. В другом крупном исследовании [12] азилсартана медоксомил 40 мг не уступал по степени снижения АД олмесартану 40 мг.

При сравнении эффективности азилсартана медоксомила в дозах 40 или 80 мг в сут. и валсартана 320 мг/сут. в многоцентровом РКИ (964 больных АГ, 24 нед.), азилсартана медоксомил продемонстрировал эффективность выше, чем валсартан, и сильнее снижал среднесуточное САД ($-14,9$ и $-15,3$ мм рт.ст. vs $-11,3$ мм рт.ст.; $p < 0,001$). В то же время отмечалось более частое повышение креатинина в сыворотке крови при применении азилсартана медоксомила, впрочем, обратимое. Другие параметры безопасности и переносимости были одинаковы во всех трех группах [13].

В РКИ с участием 3821 пациента с АГ и предиабетом или сахарным диабетом 2 типа сравнивалось антигипертензивное воздействие азилсартана медоксомила (40 и 80 мг), олмесартана (40 мг), валсартана (320 мг) и плацебо [14]. Наибольшую эффективность по данным офисного измерения АД и СМАД продемонстрировал азилсартана медоксомил в дозировке 80 мг. Подтвержден был и плеiotропный эффект азилсартана медоксомила, который, являясь частичным агонистом рецепторов PPAR γ , благотворно влияет на углеводный и жировой обмен. В группе азилсартана медоксомила 80 мг у пациентов с предиабетом отмечено снижение уровня свободного инсулина и индекса чувствительности к нему по сравнению с больными, принимавшими олмесартан. У больных сахарным диабетом 2 типа в группе азилсартана медоксомила отмечалось умеренное, но статистически значимое уменьшение концентрации глюкозы натощак по сравнению с группой олмесартана и плацебо, что также сопровождалось тенденцией к увеличению чувствительности тканей к инсулину по индексу НОМА. Также в группе азилсартана медоксомила снижение скорости клубочковой фильтрации было значимо меньше по сравнению с группой олмесартана.

Очень важные данные были опубликованы Kusumata T, et al. в 2014г. Они касаются возможности

использования азилсартана медоксомила у очень тяжелого контингента пациентов — с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе [15]. В это исследование были включены 17 пациентов с АГ, получавших БРА, за исключением азилсартана медоксомила, более 6 мес. После перехода на азилсартана медоксомил наблюдалось значительное снижение уровня норадреналина в сыворотке крови, а также индекса массы миокарда левого желудочка ($с\ 550,1 \pm 282,9$ пг/мл до $351,7 \pm 152,3$ пг/мл, $P = 0,002$; $с\ 117,0 \pm 26,4$ г/м² (2) до $111,3 \pm 23,9$ г/м² (2), $P = 0,01$, соответственно). Азилсартана медоксомил оказывал значительно более сильное гипотензивное действие, чем другие БРА. Таким образом, переход на азилсартана медоксомил может улучшить прогноз у пациентов, находящихся на гемодиализе. Авторы работы предполагают, что сильный антигипертензивный эффект азилсартана медоксомила обусловлен сочетанием эффекта основного класса БРА и более сильного подавления симпатической нервной системы.

В ряде экспериментальных работ получены указания на возможности еще ряда компонентов плеiotропного эффекта препарата. Так, возможно, азилсартан способен ослаблять окислительное повреждение эндотелиальных клеток посредством регуляции функции митохондрий и воспалительных реакций. Liu H, et al. (2016) [16] обнаружили, что лечение азилсартана медоксомилом подавляло окислительное повреждение эндотелиальных клеток головного мозга мышей, вызванное трет-бутилгидропероксидом (t-BHP), за счет повышения жизнеспособности клеток, снижения высвобождения лактатдегидрогеназы и ингибирования клеточного апоптоза [16]. Азилсартан значительно подавлял образование активных форм кислорода и перекисное окисление липидов, но не оказывал влияния на антиоксидантную систему. Liu H, et al. (2016) также обнаружили сохранение функции митохондрий после лечения азилсартана медоксомилом, о чем свидетельствует увеличение емкости митохондриальных мембран [16]. В другой работе [17] были получены данные, что лечение азилсартана медоксомилом предотвращало индуцированную конечными продуктами гликации воспалительную реакцию в хрящевой ткани при остеоартрите. Изучается также возможность нейропротекторного действия азилсартана в отношении глобального повреждения головного мозга, вызванного ишемией головного мозга у крыс [18]. Азилсартан сохранял поведенческие функции, снижал окислительный стресс, уменьшал апоптоз, нейровоспаление, зону инфаркта и восстанавливал гистологические изменения. Кроме того, азилсартан был способен защищать активность митохондриальных комплексов и в сочетании с переносчиком электронов коферментом Q10 значительно сохранял дыхательную функцию митохондрий, стимулируя окислительное фосфорилирование.

У В Е Р Е Н Н О Е превосходство*



ПРЕВОСХОДСТВО В СНИЖЕНИИ АД¹⁻⁶
над другими препаратами*



СТАБИЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ АД
в течение 24 часов^{7,8}



СТАНДАРТ ЛЕЧЕНИЯ АГ**
Минздрава РФ^{9,10}

ИНСТРУКЦИЯ*

Эдарби®



Эдарби® Кло



*Азилсартана медоксомил (Эдарби®) превосходит в снижении АД другие сартаны по результатам сетевого мета-анализа (валсартан, олмесартан, лозартан, телмисартан, ирбесартан и кандесартан)¹, а также некоторые ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (преимущественно рамиприл) по результатам регистрационного исследования². Азилсартана медоксомил + хлорталидон (Эдарби® Кло) превосходит в снижении АД другие препараты по результатам прямых сравнительных исследований (олмесартан медоксомил + гидрохлортиазид, ирбесартан + гидрохлортиазид, азилсартана медоксомил + гидрохлортиазид, периндоприл аргинин + индапамид)³⁻⁶. **Азилсартана медоксомил и хлорталидон включены в Стандарты медицинской помощи взрослым при артериальной гипертензии⁹, азилсартана медоксомил включен в Стандарты медицинской помощи взрослым при сахарном диабете 2 типа Минздрава РФ¹⁰. АД – артериальное давление, АГ – артериальная гипертензия.

1. Wang J.G, et al. J Clin Hypertens (Greenwich). 2021 May;23(5):901-914. 2. Gitt A.K. BMC Cardiovascular Disorders (2016) 16:56. 3. Bakris G.L, et al. Am J Med. 2012 Dec;125(12):1229.e1-1229.e10. 4. Cushman WC, et al. Hypertension. 2012 Aug;60(2):310-8. 5. Драгунов Д. О., с соавт. Артериальная гипертензия. 2019;25(3):307-318. 6. Васюк Ю. А., с соавт. Российский кардиологический журнал. 2019;24(9):14-21. 7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эдарби® (азилсартана медоксомил). ЛП-002359 от 03.02.2014 (переоформлено 14.05.2024). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/GrIs_View_v2.aspx?routingGuid=3345ffde-2b59-43c5-b132-1fd0e4bc7f0c (дата обращения: 16.10.2024). 8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эдарби® Кло (азилсартана медоксомил + хлорталидон). ЛП-002941 от 02.04.2015 (переоформлено 26.09.2024). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/GrIs_View_v2.aspx?routingGuid=2797840a-3102-4612-bcbb-4b5f341b7000 (дата обращения: 16.10.2024). 9. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 2 ноября 2020 г. N 1193н "Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при артериальной гипертензии". 10. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 октября 2020 г. N 1054н "Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при сахарном диабете 2 типа".

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

АО «Нижфарм», 603105, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7. Тел. +7 831 278 80 88, +7 800 250 50 00. nizhpharm.ru. Дата выпуска материала: ноябрь 2024. POS-20250721-1059.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ СОТРУДНИКОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики — один из вариантов препаратов первого ряда для применения в комбинации с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, наравне с блокаторами кальциевых каналов (БКК). Тиазидный диуретик гидрохлоротиазид (ГХТ) и тиазидоподобный диуретик хлорталидон (ХЛТ) имеют "равные права" и представляются взаимозаменяемыми, однако на самом деле они имеют значительные фармакокинетические и фармакодинамические различия. Во-первых, 1 мг ХЛТ в 1,5-2,0 раза эффективнее, чем 1 мг ГХТ. Во-вторых, он имеет значительно более длительный период полувыведения (45-60 ч vs 8-15 ч) и продолжительность действия (48-72 ч vs 16-24 ч) при длительном приеме. ХЛТ обычно приводит к несколько большему снижению САД и уровня калия, чем ГХТ. Анализ эквивалентности был выполнен для клинически рекомендованных низких доз в диапазоне 12,5-25 мг [19-21].

Проведен метаанализ для сравнения зависимости "доза-эффект" для трех диуретиков, ГХТ, ХЛТ и бендрофлуметиазида в плане их воздействия на АД, а также концентрацию калия и мочевой кислоты в сыворотке крови. Анализируемые исследования включали в общей сложности 4683 пациента в более чем 53 группах сравнения. В 26 исследованиях изучался ГХТ, в 3 — ХЛТ и в 1 — бендрофлуметиазид. По силе влияния на САД препараты расположились следующим образом: бендрофлуметиазид > ГХТ > ХЛТ. Расчетная доза каждого препарата, которая, по прогнозам, должна снизить САД на 10 мм рт.ст., составила 1,4, 8,6 и 26,4 мг, соответственно. Показатели эффективности для ДАД, сывороточного калия и мочевой кислоты были аналогичны [21]. В крупном ретроспективном когортном исследовании (126808 человек, 5 лет наблюдения) устойчивое или достаточное снижение АД чаще наблюдалось в группе ХЛТ по сравнению с ГХТ (72,0 и 62%, соответственно, $p < 0,001$) [22]. Еще в одном 6-нед. исследовании с прямым сравнением тиазидных диуретиков у пожилых больных снижение среднесуточного и амбулаторного САД чаще наблюдалось в группе ХЛТ (12,5-25 мг/сут.) по сравнению с ГХТ (25-50 мг/сут.): -12,4 vs -7 мм рт.ст. при $p = 0,054$ [23].

Таким образом, мы можем ожидать от ХЛТ большего гипотензивного эффекта, однако риск развития таких побочных эффектов, как гипокалиемия и гиперурикемия тоже будет потенциально большим. Следовательно, в ходе терапии понадобится более тщательный контроль этих параметров.

Очевидно, что снижение цифр АД — это не самоцель. Наша задача — максимально снизить риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Данные, позволившие низким дозам диуретиков занять место в антигипертензивной терапии первой линии, глав-

ным образом, получены в РКИ с использованием именно ХЛТ и (в меньшей степени) индапамида. Коротко приведем здесь результаты самых значимых исследований.

Двойное слепое РКИ ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) [24] было проведено с целью сравнения эффективности БКК (амлодипин), иАПФ (лизиноприл), альфа-адреноблокаторов (доксазозин) и тиазидного диуретика ХЛТ. В группе ХЛТ уровень снижения САД через 5 лет наблюдения оказался больше, чем в группе лизиноприла (на 2 мм рт.ст., $p < 0,001$) и амлодипина (на 0,8 мм рт.ст., $p = 0,03$). Снижение ДАД в группах ХЛТ и лизиноприла через 5 лет было сопоставимо, а в группе амлодипина было больше на 0,8 мм рт.ст. ($p < 0,001$). Между тремя группами (ХЛТ, БКК и иАПФ) не было различий ни по первичной конечной точке (смерть от ишемической болезни сердца + нефатальный инфаркт миокарда), ни по общей смертности. Однако в группе ХЛТ был ниже риск развития хронической сердечной недостаточности: на 38% по сравнению с группой, получавшей амлодипин, и на 19% — по сравнению с группой, получавшей иАПФ [24]. В РКИ SHEP [25] сравнивался ХЛТ 12,5-25 мг vs плацебо. Относительный риск нефатального и смертельного инсульта в группе ХЛТ снижался на 64% ($p = 0,0003$).

В ретроспективном когортном исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) проводилось прямое сравнение ХЛТ и ГХТ в плане предотвращения ССО [26]. В исследовании приняли участие 12866 мужчин от 35 до 57 лет с высоким риском ССО. Средняя продолжительность наблюдения составила 6 лет. В результате исследования было установлено, что ХЛТ обеспечивал снижение риска ССО на 21% (отношение рисков 0,79; 95% доверительный интервал: 0,88-0,92; $p = 0,0018$) по сравнению с ГХТ. Как конечные точки в этом исследовании рассматривались сердечно-сосудистая смертность, общая смертность и смерть от ишемической болезни сердца + нефатальный инфаркт миокарда.

В двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study) в течение >4 лет сравнивалась антигипертензивная эффективность и безопасность пяти препаратов: амлодипина 5-10 мг, эналаприла 5 мг, ХЛТ 15 мг, ацебутолола 400 мг, доксазозина 1 мг и плацебо [27]. Наибольшее снижение САД было в группе ХЛТ. Кроме того, ХЛТ сильнее снижал массу миокарда левого желудочка, чем другие изучаемые препараты в используемых в этом исследовании дозах.

Превосходство ХЛТ перед ГХТ в плане предотвращения ССО подтвердил также ряд метаанализов [28, 29].

Мы рассмотрели исследования, подтверждающие высокую антигипертензивную эффективность азил-

сартана медоксомила и ХЛТ. Их фиксированная комбинация представляется теоретически обоснованной. Но не только теоретически. В доступной литературе мы нашли целый ряд исследований, доказывающих ее более высокую эффективность в сравнении с ближайшими аналогами. С каким из диуретиков выгоднее комбинировать азилсартана медоксомил? Есть исследование, отвечающее на этот вопрос [30]. В этом исследовании проводится прямое сравнение ХЛТ и ГХТ в комбинации с азилсартана медоксомилом. В двойном слепом РКИ участвовали 609 больных АГ 2 ст. После 2 нед. монотерапии азилсартаном 40 мг все участники получали 12,5 мг диуретика в течение 4 нед. и 25 мг в течение еще 4 нед.), если им не удавалось достичь целевого уровня АД. Целевое АД определялось как офисное АД <140/90 мм рт.ст. или <130/80 мм рт.ст. у участников с диабетом или хроническими заболеваниями почек. Средний возраст участников составил 56,4 года, а среднее исходное АД 164,6/95,4 мм рт.ст. На 6-й нед. большее снижение САД было достигнуто при приеме комбинации азилсартана медоксомила с ХЛТ (-35,1 мм рт.ст.), по сравнению с комбинацией с ГХТ (-29,5 мм рт.ст.) ($p<0,001$). Процент участников, достигших целевого АД на 6-й нед., был выше при применении комбинации с ХЛТ, чем с ГХТ (64,1% vs 45,9%, $P<0,001$). Случаи прекращения приема препарата из-за побочных эффектов статистически значимо не различались между группами (9,3% vs 7,3%, $P=0,38$), гипокалиемия в обеих группах была редкостью. Таким образом, азилсартана медоксомил в сочетании с ХЛТ обеспечивает лучшее снижение АД и более высокую вероятность достижения контроля АД, чем в сочетании с ГХТ при равном профиле безопасности.

Интересна серия исследований, сравнивающих эффективность и безопасность комбинации азилсартана медоксомила + ХЛТ с комбинацией другого БРА с выраженным антигипертензивным эффектом, олмесартана, с ГХТ (Олм+ГХТ). Так, в 12-нед. рандомизированном двойном слепом исследовании у пациентов с АГ 2 ст. азилсартана медоксомил + ХЛТ (40/25 мг) показал большую антигипертензивную эффективность по сравнению с максимальной дозой Олм+ГХТ (40/25 мг), (САД -42,5 мм рт.ст. vs -37,1 мм рт.ст.; $p<0,001$) [31]. В следующем РКИ [32] оценивалась долгосрочная (52 нед.) безопасность, переносимость и эффективность азилсартана медоксомила + ХЛТ по сравнению с Олм+ГХТ с использованием подхода титрования до целевого у пациентов с эссенциальной АГ. В исследовании участвовали 1423 пациента. Уже на 2-4 нед. в группе азилсартана медоксомила + ХЛТ наблюдалось большее снижение и САД, и ДАД, по сравнению с группой Олм+ГХТ, и это различие сохранялось до 52 нед. На 4-й нед. снижение САД от исходного уровня составило $-38,7\pm 14,8$ мм рт.ст. в группе азилсартана медоксоми-

ла + ХЛТ, по сравнению с $-32,2\pm 14,9$ мм рт.ст. в группе Олм+ГХТ, а снижение ДАД — $-15,9\pm 8,8$ мм рт.ст. по сравнению с $-12,0\pm 9,5$ мм рт.ст., соответственно. Снижение САД от исходного уровня на 52 нед. составило $-44,2\pm 12,1$ мм рт.ст. (азилсартана медоксомил + ХЛТ) vs $-39,4\pm 12,1$ мм рт.ст. (Олм+ГХТ), а ДАД — $-19,0\pm 8,5$ мм рт.ст. vs $-16,0\pm 9,3$ мм рт.ст., соответственно. Обе комбинации хорошо переносились пациентами, доля нежелательных явлений была сопоставима в обеих группах. В группе азилсартана медоксомила + ХЛТ серьезных нежелательных эффектов было немного меньше (0,4% vs 1,2%). С другой стороны, доля пациентов, прекративших прием препарата из-за побочных эффектов, была выше в группе азилсартана медоксомила + ХЛТ (18,9%), чем в группе Олм+ГХТ (10,3%). Наиболее частыми нежелательными явлениями (азилсартана медоксомил + ХЛТ по сравнению с Олм+ГХТ) были головокружение (16,3% vs 12,6%), повышение уровня креатинина в крови (21,5% vs 8,6%), гипотензия (2,2% vs 1,0%), что, по всей видимости, являлось обратной стороной большей эффективности этой комбинации. Хотя повышение уровня креатинина было более частым в группе азилсартана медоксомила + ХЛТ, оно, как правило, не прогрессировало или было обратимым после прекращения лечения. В то же время головная боль встречалась реже в группе азилсартана медоксомила + ХЛТ. Случаи гипокалиемии были редкостью в обеих группах (1,0% vs 0,7%). О повышении уровня мочевой кислоты от нормального (исходно) к высокому (при последнем посещении) чаще сообщалось в группе азилсартана медоксомила + ХЛТ.

Заключение

Таким образом, по данным многочисленных рандомизированных внутригрупповых исследований, азилсартана медоксомил показал большую эффективность в плане снижения АД, как офисного, так и амбулаторного, по сравнению с кандесартаном, валсартаном, олмесартаном. Комбинация азилсартана медоксомила/ГХТ, в свою очередь, доказала свою безопасность и большую гипотензивную эффективность по сравнению как с комбинацией олмесартана медоксомила/ГХТ, так и азилсартана медоксомила/ХЛТ. Фиксированная комбинация азилсартана медоксомила + ХЛТ (Эдарби Кло®) — антигипертензивный препарат, подтвердивший свою эффективность и безопасность в многочисленных рандомизированных исследованиях, проводимых у пациентов с изолированной и сочетанной патологией. В настоящее время в "НМИЦ кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" начато исследование, которое позволит оценить антигипертензивную эффективность фиксированной комбинации азилсартана медоксомила/ГХТ (Эдарби® Кло) не только по офисным измерениям

АД или данным СМАД, но и по результатам длительного мониторингирования АД с помощью технологии "Дистанционный мониторинг и контроль артериального давления и частоты пульса". В ходе исследования будут проанализированы данные о динамике АД и частоты сердечных сокращений, полученные посредством автоматизированного многосуточного домашнего мониторингирования показателей АД и частоты сердечных сокращений больных, получающих терапию фиксированной комбинации азилсартана медоксомил/ГХТ валидированными тонометрами с автоматической передачей объективных данных.

Такой метод объединяет плюсы методик самоконтроля АД с ведением дневника и СМАД и позволяет преодолеть их ограничения. Это даст возможность объективно оценить способность препарата удерживать целевые значения АД в течение длительного времени.

Отношения и деятельность. Статья подготовлена при поддержке АО "Нижфарм", но это не повлияло на результаты систематического обзора и мнение авторов. Мнение авторов может не совпадать с мнением компании.

Литература/References

- Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(9):6117. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6117. doi:10.15829/1560-4071-2024-6117. EDN GUEWLU.
- KDIGO 2021 Clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. Kidney Int. 2021;99(3S):S1-S87. doi:10.1016/j.kint.2020.11.003.
- Arija V, Villalobos F, Pedret R, et al. Physical activity, cardiovascular health, quality of life and blood pressure control in hypertensive subjects: randomized clinical trial. Health Qual Life Outcomes. 2018;16(1):184. doi:10.1186/s12955-018-1008-6.
- Yan R, Gu HQ, Wang W, et al. Health-related quality of life in blood pressure control and blood lipid-lowering therapies: results from the CHIEF randomized controlled trial. Hypertens Res. 2019;42(1):1561-71. doi:10.1038/s41440-019-0281-z.
- Mancia G, Seravalle G, Grassi G. Tolerability and treatment compliance with angiotensin II receptor antagonists. Am J Hypertens. 2003;16(12):1066-73. doi:10.1016/j.amjhyper.2003.07.012.
- Wang JG, Zhang M, Feng YQ, et al. Is the newest angiotensin-receptor blocker azilsartan medoxomil more efficacious in lowering blood pressure than the older ones? A systematic review and network meta-analysis. J Clin Hypertens (Greenwich). 2021;23(5):901-14. doi:10.1111/jch.14227.
- Miura S, Okabe A, Matsuo Y, et al. Unique binding behavior of the recently approved angiotensin II receptor blocker azilsartan compared with that of candesartan. Hypertens Res. 2013;36(2):134-9. doi:10.1038/hr.2012.147.
- Rakugi H, Enya K, Sugiura K, Ikeda Y. Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade I—II essential hypertension: a randomized, double-blind clinical study. Hypertens Res. 2012;35:552-8. doi:10.1038/hr.2012.8.
- Rakugi H, Kario K, Enya K, et al. Effect of azilsartan versus candesartan on nocturnal blood pressure variation in Japanese patients with essential hypertension. Blood Press. 2013;22 Suppl.1:22-8. doi:10.3109/08037051.2013.818758.
- Rakugi H, Kario K, Enya K, et al. Effect of azilsartan versus candesartan on morning blood pressure surges in Japanese patients with essential hypertension. Blood Press Monit. 2014;19:164-9. doi:10.1097/MBP.0000000000000042.
- Perez A, Cao C. Azilsartan in patients with mild to moderate hypertension using clinic and ambulatory blood pressure measurements. J Clin Hypertens (Greenwich). 2017;19:82-9. doi:10.1111/jch.12873.
- Bakris GL, Sica D, Weber M, et al. The comparative effects of azilsartan medoxomil and olmesartan on ambulatory and clinic blood pressure. J Clin Hypertens (Greenwich). 2011;13:81-8. doi:10.1111/j.1751-7176.2010.00425.x.
- Sica D, White WB, Weber MA, et al. Comparison of the novel angiotensin II receptor blocker azilsartan medoxomil vs valsartan by ambulatory blood pressure monitoring. J Clin Hypertens. 2011;13:467-72. doi:10.1111/j.1751-7176.2011.00482.x.
- White WB, Cuadra RH, Lloyd E, et al. Effects of azilsartan medoxomil compared with olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with type 2 diabetes and prediabetes. J Hypertens. 2016;34(4):788-97. doi:10.1097/HJH.0000000000000839.
- Kusuyama T, Ogata H, Takeshita H, et al. Effects of azilsartan compared to other angiotensin receptor blockers on left ventricular hypertrophy and the sympathetic nervous system in hemodialysis patients. Ther Apher Dial. 2014;18(5):398-403. doi:10.1111/1744-9987.12168.
- Liu H, Mao P, Wang J, et al. Azilsartan, an angiotensin II type 1 receptor blocker, attenuates tert-butyl hydroperoxide-induced endothelial cell injury through inhibition of mitochondrial dysfunction and anti-inflammatory activity. Neurochem Int. 2016;94:48-56. doi:10.1016/j.neuint.2016.02.005.
- Lei J, He M, Xu L, et al. Azilsartan prevented AGE-induced inflammatory response and degradation of aggrecan in human chondrocytes through inhibition of Sox4. J Biochem Mol Toxicol. 2021;35(8):e22827. doi:10.1002/jbt.22827.
- Gupta V, Dhull DK, Joshi J, et al. Neuroprotective potential of azilsartan against cerebral ischemic injury: Possible involvement of mitochondrial mechanisms. Neurochem Int. 2020;132:104604. doi:10.1016/j.neuint.2019.104604.
- Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability. Hypertension. 2004;43:4-9. doi:10.1161/01.HYP.0000103632.19915.0E.
- Ernst ME, Carter BL, Zheng S, Grimm RH Jr. Meta-analysis of dose-response characteristics of hydrochlorothiazide and chlorthalidone: effects on systolic blood pressure and potassium. Am J Hypertens. 2010;23:440-6. doi:10.1038/ajh.2010.1.
- Peterzan MA, Hardy R, Chaturvedi N, Hughes AD. Meta-analysis of dose-response relationships for hydrochlorothiazide, chlorthalidone, and bendroflumethiazide on blood pressure, serum potassium, and urate. Hypertension. 2012;59:1104-9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.90637.
- Lund BC, Ernst ME. The comparative effectiveness of hydrochlorothiazide and chlorthalidone in an observational cohort of veterans. J Clin Hypertens (Greenwich). 2012;14:623-9. doi:10.1111/j.1751-7176.2012.00679.x.
- Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. Hypertension. 2006;47(3):352-8. doi:10.1161/01.HYP.0000203309.07140.d3.
- Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin — converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA. 2002;288:2981-97. doi:10.1001/jama.288.23.2981.
- Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. JAMA. 1991;265(24):3255-64.
- Ernst ME, Neaton JD, Grim RH, et al. For the MRFIT Research Group. Long-term effects of chlorthalidone vs hydrochlorothiazide on electrocardiographic left ventricular hypertrophy in the multiple risk factor interventional trial. Hypertension. 2011;57:689-94. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.181248.
- Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, et al. Treatment of mild hypertension study: Final results: Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. JAMA. 1993;270(6):713-24.
- Roush GC, Buddhharaju V, Ernst ME. Is chlorthalidone better than hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events in hypertensives? Curr Opin Cardiol. 2013;28:426-32. doi:10.1097/HCO.0b013e3283622075.
- Roush GC, Holford TR, Guddati K. Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. Hypertension. 2012;59:1110-7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.191106.
- Bakris GL, Sica D, White WB, et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide vs chlorthalidone combined with azilsartan medoxomil. Am J Med. 2012;125(12):1229.e1-1229.e10. doi:10.1016/j.amjmed.2012.05.023.
- Cushman WC, Bakris GL, White WB, et al. Azilsartan medoxomil plus chlorthalidone reduces blood pressure more effectively than olmesartan plus hydrochlorothiazide in stage 2 systolic hypertension. Hypertension. 2012;60:310-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.188284.
- Bakris GL, Zhao L, Kupfer S, et al. Long-term efficacy and tolerability of azilsartan medoxomil/chlorthalidone vs olmesartan medoxomil/ hydrochlorothiazide in chronic kidney disease. J Clin Hypertens (Greenwich). 2018;20:694-702. doi:10.1111/jch.13230.

Редакция "Российского кардиологического журнала" выражает огромную благодарность экспертам, которые рецензировали статьи на протяжении 2024 года и помогли принимать редакционные решения.

Наши рецензенты:

Агальцов Михаил Викторович (Москва), Алёхин Михаил Николаевич (Москва), Аншелес Алексей Аркадьевич (Москва), Арабидзе Григорий Гурамович (Москва), Болдуева Светлана Афанасьевна (Санкт-Петербург), Бочкарев Михаил Викторович (Санкт-Петербург), Бердибеков Бектур Шукурбекович (Москва), Биркун Алексей Алексеевич (Симферополь), Бурычкова Людмила Ивановна (Санкт-Петербург), Вайханская Татьяна Геннадьевна (Минск, Беларусь), Галеева Зульфия Марселевна (Казань), Гракова Елена Викторовна (Томск), Гудкова Александра Яковлевна (Санкт-Петербург), Дудинская Екатерина Наильевна (Москва), Драгунов Дмитрий Олегович (Москва), Дружилов Марк Андреевич (Петрозаводск), Жиров Игорь Витальевич (Москва), Заиграев Иван Андреевич (Москва), Затеишиков Дмитрий Александрович (Москва), Илов Николай Николаевич (Астрахань), Ильдарова Рукижат Абдул-Гафуровна (Москва), Иртюга Ольга Борисовна (Москва), Индукаева Елена Владимировна (Кемерово), Копьева Кристина Васильевна (Томск), Комков Артем Андреевич (Москва), Комиссаренко Ирина Арсеньевна (Москва), Котельников Владимир Николаевич (Владивосток), Козиолова Наталья Андреевна (Пермь), Кавешников Владимир Сергеевич (Томск), Казанцев Антон Николаевич (Кострома), Кашталап Василий Васильевич (Кемерово), Каретникова Виктория Николаевна (Кемерово), Карамнова Наталья Станиславовна (Москва), Ким Ольга Трофимовна (Москва), Киселев Антон Робертович (Москва), Кузнецова Татьяна Юрьевна (Петрозаводск), Ларина Вера Николаевна (Москва), Левицкая Екатерина Сергеевна (Ростов-на Дону), Ложкина Наталья Геннадьевна (Новосибирск), Лунев Виктор Иванович (Москва), Лукина Юлия Владимировна (Москва), Ляпина Ирина Николаевна (Кемерово), Напалков Дмитрий Александрович (Москва), Намитоков Алим Муратович (Краснодар),

Никулина Светлана Юрьевна (Красноярск), Ноздрачев Дмитрий Игоревич (Москва), Мамедов Мехман Ниязиевич (Москва), Милютин Анастасия Павловна (Москва), Минускина Лариса Олеговна (Москва), Мершина Елена Александровна (Москва), Мясников Роман Петрович (Москва), Олейников Валентин Элиевич (Пенза), Осадчий Андрей Михайлович (Санкт-Петербург), Панфилов Дмитрий Сергеевич (Томск), Переверзева Кристина Геннадьевна (Рязань), Потиевская Вера Исааковна (Москва), Потешкина Наталья Георгиевна (Москва), Покровский Сергей Николаевич (Москва), Протасов Константин Викторович (Иркутск), Рагино Юлия Игоревна (Москва), Ратова Людмила Геннадьевна (Санкт-Петербург), Рипп Татьяна Михайловна (Санкт-Петербург), Римская Елена Михайловна (Санкт-Петербург), Розыходжаева Гульнора Ахмедовна (Ташкент, Узбекистан), Рубаненко Анатолий Олегович (Самара), Русак Татьяна Васильевна (Минск), Рябов Вячеслав Валерьевич (Томск), Савина Надежда Михайловна (Москва), Саидова Марина Абдулатиповна (Санкт-Петербург), Симоненко Мария Андреевна (Санкт-Петербург), Седых Дарья Юрьевна (Кемерово), Скородумова Елизавета Геннадьевна (Санкт-Петербург), Субботина Татьяна Игоревна (Тула), Сумин Алексей Николаевич (Кемерово), Таратухин Евгений Олегович (Москва), Трусов Иван Сергеевич (Санкт-Петербург), Татаринцева Зоя Геннадьевна (Краснодар), Тарасов Роман Сергеевич (Кемерово), Тимина Ирина Евгеньевна (Москва), Тхатль Лаура Каплановна (Краснодар), Цыганкова Дарья Павловна (Кемерово), Чистякова Марина Владимировна (Чита), Чернявский Александр Михайлович (Новосибирск), Чулков Василий Сергеевич (Челябинск), Шестакова Дарья Юрьевна (Смоленск), Явелов Игорь Семенович (Москва), Яковлев Алексей Николаевич (Санкт-Петербург).

ПЕРЕЧЕНЬ МАТЕРИАЛОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В РОССИЙСКОМ КАРДИОЛОГИЧЕСКОМ ЖУРНАЛЕ В 2024 ГОДУ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Авдеев С. Н., Барбараш О. Л., Валиева З. С., Волков А. В., Веселова Т. Н., Галявич А. С., Гончарова Н. С., Горбачевский С. В., Грамович В. В., Данилов Н. М., Клименко А. А., Мартынюк Т. В., Моисеева О. М., Рыжкова Д. В., Симакова М. А., Сеницын В. Е., Стукалова О. В., Чазова И. Е., Черногринов И. Е., Шмальц А. А., Царева Н. А.
ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ, В ТОМ ЧИСЛЕ ХРОНИЧЕСКАЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ.
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 2024 2024;29(11):170-250
- Галявич А. С., Терещенко С. Н., Ускач Т. М. и соавт.
ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 2024;29(11):250-349
- АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ВЗРОСЛЫХ. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 2024 2024;29(9):230-329
- СТАБИЛЬНАЯ ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 2024 2024;29(9):166-229

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Галеева З. М., Галявич А. С., Балева Л. В., Сабирзянова А. А., Якупова Д. Т.
СОЧЕТАНИЕ КАРДИОМИОПАТИИ ТАКОЦУБО С МИКСОМОЙ СЕРДЦА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2024;29(2):37-42
- Симоненко М. А., Алиева А. С., Ситникова М. Ю., Федотов П. А.
ПЕРВЫЙ ОПЫТ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ ДИСЛИПИДЕМИИ ПРЕПАРАТАМИ МИРНК
У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА 2024;29(1):89-95

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

- Афанасьева О. И., Покровский С. Н.
ЛИПОПРОТЕИД(А) — НЕДООЦЕНЕННЫЙ В РОССИИ ФАКТОР РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.
ВРЕМЯ ВНЕДРЯТЬ В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ 2024;29(8):8-13
- Гиляревский С. Р.
ТИКАГРЕЛОР — ЛЕГЕНДА СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОЛОГИИ 2024;29(9):80-89
- Какорина Е. П., Самородская И. В., Марцевич С. Ю.
АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ФОРМИРОВАНИЯ СТАТИСТИКИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА 2024;29(9):74-79
- Кочергина А. М., Кашталап В. В.
ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ ИНДАПАМИДА И ПЕРИНДОПРИЛА: ВОЗМОЖНОСТИ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ 2024;29(3):16-24
- Ларина В. Н., Замятин К. А., Шерегова Е. Н., Кудинова М. А.
ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ЛЕЧЕНИЮ КАК НЕОТЪЕМЛЕМЫЙ КОМПОНЕНТ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ 2024;29(1):62-70
- Медведева Е. А., Усова Е. И., Соловьева А. Е., Дубинина М. В., Виллевалде С. В., Звартау Н. Э., Шляхто Е. В.
ПАЦИЕНТЫ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК КАК ПРИОРИТЕТНАЯ ГРУППА
ДЛЯ ПРОГРАММ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ 2024;29(3):7-15
- Несова А. К., Рябов В. В.
ПАРАДОКСЫ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ 2024;29(3):33-41
- Полякова Е. А., Конради А. О., Баранова Е. И., Галявич А. С., Жернакова Ю. В., Новикова Т. Н., Тапильская Н. И., Ткачева О. Н.,
Остроумова О. Д., Скибицкий В. В., Чумакова Г. А.
АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ЖЕНЩИН В ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРИОД: ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА,
ЛЕЧЕНИЯ, НАБЛЮДЕНИЯ 2024;29(1):49-61
- Скотников А. С., Мельник М. В., Зинина Е. А., Сиверцева И. В.
ВКЛАД ЛИПОФИЛЬНОСТИ В КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА 2024;29(3):25-32
- Ульрих Юлиус, Сергей Целмин, Корнева В. А.
МОЖНО ЛИ ДОБИТЬСЯ ОБРАТНОГО РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ
ЛЕЧЕНИИ АФЕРЕЗОМ ЛИПОПРОТЕИДОВ? 2024;29(8):14-21
- Якушин С. С., Переверзева К. Г.
КОМБИНИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ И НЕДИГИДРОПИРИДИНОВЫХ БЛОКАТОРОВ МЕДЛЕННЫХ
КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ: ВОЗМОЖНО ИЛИ ПРОТИВОПОКАЗАНО? 2024;29(1):72-80

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- Балахонова Т. В., Ершова А. И., Генкель В. В., Гарбузова Е. В., Дроздова Л. Ю., Светликов А. В., Акчуринов Р. С.,
Шальнова С. А., Бойцов С. А., Драпкина О. М.
СКРИНИНГ НА НАЛИЧИЕ АНЕВРИЗМЫ БРЮШНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ В МИРЕ И РОССИИ 2024;29(8):134-141
- Бикбаева Г. Р., Ковальская А. Н., Кузнецова К. В., Павлова Т. В., Дупляков Д. В.
РОЛЬ ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИХ МЕТОДОВ В ОЦЕНКЕ УЯЗВИМЫХ БЛЯШЕК И ЭФФЕКТИВНОСТИ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ 2024;29(8):123-133
- Булавина И. А., Вайсман Ю. Д., Баймуханов А. М., Юнueva М. В., Ильич И. Л., Термосесов С. А.
СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА ПРИ БРАДИСИСТОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ РИТМА СЕРДЦА И ПРОВОДИМОСТИ 2024;29(1):117-122

Гришаев С. Л., Черкашин Д. В., Салухов В. В., Аланичев А. Е. СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА. СТАРЫЕ ЦЕЛИ, НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	2024;29(2):98-106
Игнатова Ю. С., Шустер С. Ю., Печерина Т. Б., Барбараш О. Л. АНТИФИБРОТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ	2024;29(1):82-88
Кобалава Ж. Д., Троицкая Е. А. НАРУШЕНИЯ ПРОФИЛЯ НОЧНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ: ЗНАЧЕНИЕ, ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ, ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ	2024;29(11):141-154
Ларина В. Н., Скиба И. К. ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ УХУДШЕНИЯ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР	2024;29(9):99-106
Некрасов А. А., Тимошенко Е. С., Некрасова Т. А., Бахрах Е. В. ПРОГНОЗ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ — НА ЧТО ОБРАТИТЬ ВНИМАНИЕ	2024;29(9):90-98
Панарина А. Я., Лифшиц Г. И. АССОЦИАЦИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ	2024;29(10):102-106
Писарев В. М., Фетлам Д. Л., Чумаченко А. Г., Гречко А. В. ВКЛАД ГЕНА <i>OLR1</i> В РАЗВИТИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	2024;29(10):107-112
Тимошенко О. В., Шахтшнейдер Е. В. СЕМЕЙНАЯ КОМБИНИРОВАННАЯ ГИПЕРЛИПИДЕМИЯ, СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	2024;29(8):153-161
Чубыкина У. В., Тюрина А. В., Ежов М. В. ЭРА ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ГИПЕРЛИПИДЕМИЙ	2024;29(8):142-152

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Alejandra Guzmán Quiroga, Alexander Bustamante Cabrejo, José Caballero-Alvarado, Carlos Zavaleta-Corvera, Othoniel Burgos Chávez ВЛИЯНИЕ ЖЕНСКОГО ПОЛА И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА НА ГОСПИТАЛЬНУЮ СМЕРТНОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В ПЕРИОД 2015-2022	2024;29(6):14-19
Абдуллаев О. А., Арутюнов А. Г., Верещак Д. П., Тавлуева Е. В., Коник В. А., Былова Н. А., Пузенко Д. В., Кулагина Н. П., Нуриева И. Р., Занина Т. В., Арутюнов Г. П. ДИНАМИКА НАТРИЙУРЕЗА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ПЕРИОД ДЕКОМПЕНСАЦИИ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ИНГИБИТОРАМИ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА И СТАНДАРТНОЙ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ	2024;29(2):86-97
Акрамова Э. Г., Капустина Е. П. УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ЭЛАСТОГРАФИЯ СДВИГОВОЙ ВОЛНОЙ ПРИ ТРОМБОЗЕ ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ	2024;29(2):50-56
Алиева А. С., Усова Е. И., Звартау Н. Э., Шляхто Е. В. РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВОГО ЭТАПА ИМПЛЕМЕНТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ВНЕДРЕНИЮ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО НАРУШЕНИЯМ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА В РУТИННУЮ ПРАКТИКУ	2024;29(1):7-19
Андреева С. Е., Гурщенков А. В., Зайцев В. В., Козырева А. А., Михалева А. И., Муравьев А. С., Гребенник В. К., Митрофанова Л. Б., Гордеев М. Л., Моисеева О. М., Костарева А. А. РЕДКИЕ ВАРИАНТЫ ГЕНА ФИЛАМИНА С СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ, НАПРАВЛЕННЫХ НА СЕПТАЛЬНУЮ МИОЭКТОМИЮ	2024;29(10):23-31
Арабидзе Г. Г., Мамедов М. Н. КАРДИОВАСКУЛЯРНО-ПОЧЕЧНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ — НОВАЯ КОНЦЕПЦИЯ АССОЦИАЦИИ ФАКТОРОВ РИСКА И НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА В РАМКАХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО И ПОЧЕЧНОГО КОНТИНУУМА. МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ	2024;29(5):65-70
Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г., Поляков Д. С., Григорьева Н. Ю., Губарева И. В., Камилова У. К., Ким З. Ф., Кузнецова А. С., Кузнецова Т. Ю., Рузанов Д. Ю., Сваровская А. В., Смирнова Е. А., Сугралиев А. Б., Фролова И. А., Аймаханова Г. Т., Батлук Т. И., Башкинов Р. А., Бикушова И. В., Гордейчук Е. Д., Губарева Е. Ю., Евдокимов Д. С., Закирова Г. А., Логинова А. О., Мельников Е. С., Моисеенко Н. Б., Трубникова М. А., Щербаков С. Ю. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ ПОСЛЕ ОСТРОГО ПЕРИОДА COVID-19. СУБАНАЛИЗ МЕЖДУНАРОДНОГО РЕГИСТРА "АНАЛИЗ ДИНАМИКИ КОМОРИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФИЦИРОВАНИЕ SARS-COV-2 (АКТИВ SARS-COV-2)" (12 МЕСЯЦЕВ НАБЛЮДЕНИЯ)	2024;29(3):51-63
Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г. и соавт. ОСОБЕННОСТИ МУЛЬТИФОКАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА И ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЛОДЫЖЕЧНО-ПЛЕЧЕВОГО ИНДЕКСА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА. РЕЗУЛЬТАТЫ РЕГИСТРА РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ КАММА (КЛИНИЧЕСКИЙ РЕГИСТР ПО ИЗУЧЕНИЮ ПОПУЛЯЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ВЫЯВЛЕННЫМ МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И СТРАН ЕВРАЗИИ)	2024;29(4):10-20
Базылев В. В., Воеводин А. Б., Карнахин В. А., Мартынов А. А., Жуков Н. В. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ AVNEO В СОЧЕТАНИИ С КОРОНАРНЫМ ШУНТИРОВАНИЕМ	2024;29(12):31-36
Баранов А. А., Бадоян А. Г., Хелимский Д. А., Цыденова А. Ю., Зайнобидинов Ш. Ш., Бобошко В. А., Крестьянинов О. В. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСКАТЕТЕРНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА: ОДНОЦЕНТРОВОЕ ОБСЕРВАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	2024;29(12):22-30

Барашкова Е. И., Ионин В. А., Баранова Е. И. БИОМАРКЕРЫ ФИБРОЗА И ВОСПАЛЕНИЯ И РИСК РЕЦИДИВА АРИТМИИ ПОСЛЕ ПЛАНОВОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ КАРДИОВЕРСИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ	2024;29(5):16-23
Батюшин М. М. и соавт. АНАЛИЗ ДАННЫХ РОССИЙСКОГО РЕГИСТРА АУРА (РЕГИСТР РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ ВЫЯВЛЯЕМОСТИ АЛЬБУМИНУРИИ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С РАННЕЕ НЕДИАГНОСТИРОВАННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК)	2024;29(7):119-133
Белик Е. В., Дылева Ю. А., Учасова Е. Г., Поддубняк А. О., Сотников А. В., Горбатовская Е. Е., Долматова С. Е., Груздева О. В. ВЛИЯНИЕ КУРЕНИЯ НА ЦЕРАМИДНЫЙ ПРОФИЛЬ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ	2024;29(11):107-113
Белялов Ф. И., Ложкина Н. Г., Штегман О. А., Ягудина Р. Н., Канхарей О. В., Решина И. В., Сергеева Е. Е., Белялов Д. Ф., Белялова Н. С., Жилоков З. Х., Алейникова А. В., Медведева Е. А., Харитонов А. А. ИССЛЕДОВАНИЕ N-КОНЦЕВОГО ПРОМОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА С ПОМОЩЬЮ ЭКСПРЕСС-ТЕСТА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ИССЛЕДОВАНИИ МЕЧТА	2024;29(6):79-85
Бердышева В. А., Ионин В. А., Вакуленко А. С., Лозовая Т. А., Баранова Е. И. НОЧНАЯ ГИПОКСЕМИЯ, РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА, КОНЦЕНТРАЦИИ БИОМАРКЕРОВ ФИБРОЗА В КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ СНА	2024;29(12):122-128
Биркун А. А., Иванова Г. В. КАЧЕСТВО ОБЩЕДОСТУПНОЙ ИНФОРМАЦИИ О ПРИНЦИПАХ И МЕТОДАХ ОКАЗАНИЯ ПЕРВОЙ ПОМОЩИ ПРИ ОСТАНОВКЕ СЕРДЦА: СТРУКТУРИРОВАННЫЙ АНАЛИЗ РУССКОЯЗЫЧНЫХ ВЕБ-РЕСУРСОВ	2024;29(9):42-52
Биркун А. А., Фролова Л. П., Буглак Г. Н. ВНЕГОСПИТАЛЬНАЯ ОСТАНОВКА СЕРДЦА: ОЦЕНКА СТАТУСА ПРОБЛЕМЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРИОРИТЕТНЫХ НАПРАВЛЕНИЙ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ ПО ДАННЫМ КРЫМСКОГО РЕГИСТРА ЗА 2020-2022ГГ	2024;29(1):20-28
Бойцов С. А., Шахнович Р. М., Терещенко С. Н., Эрлих А. Д., Певзнер Д. В., Гулян Р. Г., Рытова Ю. К., Хегя Д. В., Хафизов А. А., Кузьмичева Т. В., Потапова А. Н., Гаскова Е. Ю., Медведева Н. А., Горожанкина Т. А., Ставцева М. А., Ромах И. В. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА РЕГИОН-ИМ	2024;29(4):79-93
Боковиков И. Ф., Протасов К. В. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ГОСПИТАЛЬНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: РОЛЬ КЛЕТОЧНЫХ ИНДЕКСОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ	2024;29(7):69-76
Бондарь С. А., Ротарь О. П., Могучая Е. В., Бояринова М. А., Колесова Е. П., Васильева Е. Ю., Михайлова А. А., Каронова Т. Л., Конради А. О. АРТЕРИАЛЬНАЯ ЖЕСТКОСТЬ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ	2024;29(6):48-57
Быков А. В. МЕТОД ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ	2024;29(8):117-122
Быков А. В., Азарова П. С., Пархоменко С. А., Быков А. В., Полякова А. В., Алымова М. В., Винников А. В. ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ СУБКРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ КАК ПРЕДИКТОРОВ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ	2024;29(7):134-140
Василиук В. Б., Фарапонова М. В., Верведа А. Б., Сыраева Г. И., Вихарев Ю. Б., Попов А. В., Коваленко А. Л. ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ВОСПРОИЗВЕДЕННОГО И ОРИГИНАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА ДАБИГАТРАНА ЭТЕКСИЛАТА ПРИ ОДНОКРАТНОМ ПРИЕМЕ У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ	2024;29(8):162-172
Воробьев А. С., Лифшиц Г. И., Зеленская Е. М., Батуева К. Ю., Коваленко Л. В., Урванцева И. А., Донников М. Ю., Попцова М. С., Збировская Е. П., Николаев К. Ю. ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНГИБИТОРОВ P2Y12-РЕЦЕПТОРОВ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА У ЛИЦ С НОСИТЕЛЬСТВОМ РАЗЛИЧНЫХ ГЕНОТИПОВ CYP2C19, ПРОЖИВАЮЩИХ В СЕВЕРНОМ РЕГИОНЕ РОССИИ	2024;29(10):60-66
Вуколова Ю. Ю., Губарева Е. Ю., Губарева И. В., Германова О. А., Киселева Г. И. ЗНАЧЕНИЕ ПРОПРТЕИНОВОЙ КОНВЕРТАЗЫ СУБТИЛИЗИН-КЕКСИНОВОГО ТИПА 9 И МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ КАРОТИДНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У МУЖЧИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ	2024;29(8):49-58
Гаврилов Д. В., Андрейченко А. Е., Ермак А. Д., Кузнецова Т. Ю., Гусев А. В. ОЦЕНКА ВЕРОЯТНОСТИ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ ПРИ ПОМОЩИ МОДЕЛИ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ	2024;29(4):10-119
Гайгиев Т. И., Костанян Г. М., Николаев Н. А. ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ ТАКТИКИ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	2024;29(4):29-35
Ганаев К. Г., Дзыбинская Е. В., Нарусов О. Ю., Власова Э. Е., Аманатова В. А., Шахраманова Ж. А., Латыпов Р. С., Мершин К. В., Певзнер Д. В., Терещенко С. Н., Ширяев А. А., Акчурин Р. С., Бойцов С. А. ГОСПИТАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИМПЛАНТАЦИИ ЦЕНТРИФУГАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПОДДЕРЖКИ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПАЦИЕНТАМ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ (ОПЫТ НМИЦК ИМ. АК. Е. И. ЧАЗОВА)	2024;29(6):72-78
Гапон Л. И. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ И ЖЕСТКОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ СТЕНКИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	2024;29(5):96-104
Гагарина Е. В., Мершина Е. А., Чумакова О. С., Мясников Р. П., Куликова О. В., Кудрявцева М. М., Синицын В. Е. СОПОСТАВЛЕНИЕ МОРФО- ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЦА ПО ДАННЫМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ С РЕЗУЛЬТАТАМИ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ	2024;29(11):18-25
Гафаров В. В., Громова Е. А., Каштанова Е. В., Денисова Д. В., Гагулин И. В., Полонская Я. В., Гафарова А. В., Рагино Ю. И. ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ЖИЗНЕННОЕ ИСТОЩЕНИЕ И ЕГО АССОЦИИАЦИИ С БИОХИМИЧЕСКИМИ МАРКЕРАМИ ВОСПАЛЕНИЯ СРЕДИ ЛИЦ 25-44 ЛЕТ	2024;29(2):73-78

Гельцер Б. И., Шахгельдян К. И., Домжалов И. Г., Куксин Н. С., Котельников В. Н. ПОКАЗАТЕЛИ КЛИНИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КРОВИ И ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНОГО РУСЛА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ГОСПИТАЛЬНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА	2024;29(2):27-36
Пак Р. Л., Гельцер Б. И., Шахгельдян К. И., Куксин Н. С., Кокарев Е. А., Котельников В. Н. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ШКАЛ В ОЦЕНКЕ РИСКА ВПЕРВЫЕ ВОЗНИКШЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА	2024;29(12):72-78
Генкель В. В., Кузнецова А. С., Савочкина А. Ю., Батурина И. Л., Никушкина К. В., Минасова А. А., Пыхова Л. Р., Сумеркина В. А., Кудринская Я. И., Шапошник И. И., Долгушин И. И. ЗРЕЛЫЕ НЕЙТРОФИЛЫ КАК МАРКЕР ГИПОЭХОГЕННЫХ КАРОТИДНЫХ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК И ПРЕДИКТОР ПРОГРЕССИРОВАНИЯ МУЛЬТИФОКАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА	2024;29(4):21-28
Гиматдинова Г. Р., Данилова О. Е., Давыдкин И. Л., Милюткина Ю. С., Сустретов А. С., Германова О. А. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ТОКСИЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ	2024;29(10):80-89
Горбатовская Е. Е., Белик Е. В., Дылева Ю. А., Учасова Е. Г., Понасенко А. В., Фанаскова Е. В., Стасев А. Н., Груздева О. В. ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ИЗОФОРМ LEPР В ЛОКАЛЬНЫХ ЖИРОВЫХ ДЕПО ПРИ КОРОНАРНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ И ПРИОБРЕТЕННЫХ ПОРОКАХ СЕРДЦА	2024;29(8):22-29
Гринштейн Ю. И., Косинова А. А., Мальцева А. Н., Субботина Т. Н., Семащенко К. С., Левагина П. И., Шаврина Е. О., Савченко А. А. ПОСТГЕНОМНЫЕ АСПЕКТЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЕ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА	2024;29(10):53-59
Гуревич А. П., Ионов М. В., Емельянов И. В., Ванюркин А. Г., Пантелеева Ю. К., Чернов А. В., Чернявский М. А., Конради А. О. ИСХОДНЫЕ ДАННЫЕ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И АНЕВРИЗМОЙ НИСХОДЯЩЕГО ГРУДНОГО ИЛИ БРЮШНОГО ОТДЕЛОВ АОРТЫ, НАПРАВЛЕННЫХ ДЛЯ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ	2024;29(11):70-80
Давыдова В. Г., Гудкова А. Я., Крутиков А. Н., Полякова А. А., Костарева А. А. КЛИНИЧЕСКИЕ, МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ, ИМЕЮЩИХ ПОКАЗАНИЯ К ИМПЛАНТАЦИИ КАРДИОВЕРТЕРА-ДЕФИБРИЛЛЯТОРА	2024;29(11):62-68
Дашеева А. С., Воробьева Д. А., Суслова Т. Е., Мальцева А. Н., Мочула А. В., Рябов В. В., Мочула О. В., Завадовский К. В. КОЛИЧЕСТВЕННАЯ КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКАЯ КОРОНАРОГРАФИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА: АССОЦИАЦИЯ С КАРДИОСПЕЦИФИЧЕСКИМИ БИОМАРКЕРАМИ	2024;29(12):80-88
Демин В. В., Бабунашвили А. М., Кислухин Т. В., Костырин Е. Ю., Шугушев З. Х., Ардеев В. Н., Меркулов Е. В., Матчин Ю. Г., Губаренко Е. Ю., Кочергин Н. А., Семитко С. П., Ануфриев А. А., Тер-Акопян А. В., Тепляков Д. В., Зауралов О. Е., Арутюнян Г. К., Атанесян Р. Ф., Асадов Д. А., Игнатов В. А., Азаров А. В. ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ ВНУТРИСОСУДИСТОЙ ФИЗИОЛОГИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ДВУХЛЕТНИЕ ДАННЫЕ РОССИЙСКОГО РЕГИСТРА	2024;29(2):57-64
Долгалев И. В., Иванова А. Ю., Ким Ю. Ч. СОЧЕТАННОЕ ВЛИЯНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И КУРЕНИЯ НА РИСК СМЕРТИ (ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ДЛИТЕЛЬНОГО 34-ЛЕТНЕГО ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ КОГОРТЫ НЕОРГАНИЗОВАННОЙ ПОПУЛЯЦИИ Г. ТОМСКА)	2024;29(6):41-47
Дружилов М. А., Дружилова О. Ю., Ильченко З. А., Чалая П. И., Кузнецова Т. Ю. ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В ОТДЕЛЬНЫХ СУБЪЕКТАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2016-2019 ГГ.: РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛИЗА "БОЛЬШИХ ДАННЫХ"	2024;29(9):107-114
Дхиф И., Глазачев О. С., Беставашвили Аф. А., Синьян Ч., Гуляева-Сельцовская Е. П., Кузнецова Н. О., Сыркина Е. А., Смирнова В. В., Дудник Е. Н., Чомахидзе П. Ш., Тлисов Б. М., Комаров Р. Н., Копылов Ф. Ю. ИНТЕРВАЛЬНОЕ ГИПОКСИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ СНИЖАЕТ РИСК ПЕРИ- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ	2024;29(7):15-24
Евсеева М. Е., Сергеева О. В., Русиди А. В., Ростовцева М. В., Кудрявцева В. Д., Крючков М. С., Гачкова И. Н., Овчинникова О. В. МОЛОДЕЖНЫЙ "ПАРАДОКС ОЖИРЕНИЯ" С ПОЗИЦИЙ СОСУДИСТОЙ ЖЕСТКОСТИ, УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА	2024;29(5):38-45
Жабин С. Н., Лазаренко В. А., Азарова Ю. Э., Клёсова Е. Ю., Быканова М. А., Черноусова С. С., Башкатов Д. А., Чурносоев М. И., Солодилова М. А., Полоников А. В. ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ RS445925 И RS4420638 ГЕНА APOC1 КАК ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ОБЛИТЕРИРУЮЩЕГО АТЕРОСКЛЕРОЗА СОСУДОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ	2024;29(10):39-45
Журавлева М. В., Зырянов С. К., Палеев Ф. Н., Яковлев А. Н., Гагарина Ю. В., Марин Т. В. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ТИКАГРЕЛОУ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В АНАМНЕЗЕ НА ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛЕВЫХ ИНДИКАТОРОВ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПРОГРАММЫ "РАЗВИТИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ" РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И СУБЪЕКТОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2023-2025 ГОДАХ	2024;29(1):29-37
Журавлева М. В., Недогода С. В., Гагарина Ю. В., Марин Т. В. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЗАТРАТ НА ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТИ И ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛЕВОГО ПОКАЗАТЕЛЯ "СНИЖЕНИЕ СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ОТ БСК" ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПРОГРАММЫ "РАЗВИТИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ" ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ДАПАГЛИФЛОЗИНА В СОСТАВЕ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА	2024;29(7):45-53
Заиграев И. А., Фоменко А. Н., Кротенко Н. П., Абдуллин Е. Т., Покровский Н. С., Окроков М. В., Советова С. А., Дороненкова А. А., Деревинская А. С. АССОЦИАЦИЯ ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ДНК С ПРОТЯЖЕННОСТЬЮ ИЗЪЯВЛЕННОЙ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ В ИНФАРКТ-ЗАВИСИМОЙ АРТЕРИИ И ОБЪЕМОМ ПОРАЖЕНИЯ МИОКАРДА СРЕДИ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST, ПОДЛЕЖАЩИХ ЧРЕСКОЖНОМУ КОРОНАРНОМУ ВМЕШАТЕЛЬСТВУ	2024;29(8):39-48

Зайцев В. В., Сафронов К. С., Конасов К. С., Бавшин Т. Р., Манохин К. А., Образцова Л. А., Моисеева О. М. РАЗРАБОТКА ПРЕДИКТИВНЫХ МОДЕЛЕЙ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ	2024;29(11):40-46
Иванова А. А., Иевлев Р. В., Куценко В. А., Капустина А. В., Имаева А. Э., Баланова Ю. А., Метельская В. А., Шальнова С. А., Драпкина О. М. ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТРОПОНИНА I ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В АНАМНЕЗЕ	2024;29(9):29-35
Илов Н. Н., Герасименко С. М., Стомпель Д. Р., Измайлов Х. З., Рашидова Т. К., Каримов И. Р., Колесников В. Н. СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ИЗОЛИРОВАННОГО КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ НА РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ: ФОКУС НА ДЕФОРМАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ	2024;29(7):25-31
Иртюга О. Б., Недогода С. В., Ситникова М. Ю., Галявич А. С., Виллевалде С. В., Недошивин А. О., Конради А. О., Шляхто Е. В. РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРОСА РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА "ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ. НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ"	2024;29(6):66-71
Калашникова Т. П., Подоксенов Ю. К., Каменщиков Н. О., Арсеньева Ю. А., Горчакова М. Б., Кравченко И. В., Козулин М. С., Романюк Е. Т., Куницин С. А., Козлов Б. Н., Бощенко А. А. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ, ВЫПОЛНЕННЫХ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ	2024;29(12):37-43
Карамнова Н. С., Капустина А. В., Куценко В. А., Швабская О. Б., Баланова Ю. А., Евстифеева С. Е., Имаева А. Э., Котова М. Б., Максимов С. А., Муромцева Г. А., Кулакова Н. В., Калачикова О. Н., Черных Т. М., Белова О. А., Артамонова Г. В., Гринштейн Ю. И., Либис Р. А., Ротарь О. П., Трубачева И. А., Ефанов А. Ю., Концевая А. В., Шальнова С. А., Драпкина О. М. ХАРАКТЕР ПИТАНИЯ И РИСК РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ. РЕЗУЛЬТАТЫ 6-ЛЕТНЕГО ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА КОГОРТОЙ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭССЕ-РФ	2024;29(9):8-19
Карпов Ю. А., Логунова Н. А., Квасников Б. Б., Хомицкая Ю. В. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ АМЛОДИПИН/ИНДАПАМИД/ПЕРИНДОПРИЛ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ: РЕЗУЛЬТАТЫ POST NOS АНАЛИЗОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ТРИКОЛОР	2024;29(7):54-68
Карпуть И. А., Снежицкий В. А., Курбат М. Н., Горустович О. А., Бабенко А. С. АЛЛЕЛЬНЫЙ ВАРИАНТ 6A (RS35068180) ПРОМОТОРНОЙ ОБЛАСТИ ГЕНА MMR-3 КАК ПРЕДИКТОР РАЗВИТИЯ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ АДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ДОКСОРУБИЦИНОМ У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	2024;29(1):103-110
Карпуть И. А., Снежицкий В. А., Курбат М. Н., Горустович О. А., Копыцкий А. В., Бабенко А. С. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ РАННИХ ПРИЗНАКОВ НАРУШЕНИЯ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ МИОКАРДА ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ ДОКСОРУБИЦИНОМ У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ГРУПП СРЕДНЕГО И НИЗКОГО РИСКА (HFA-ICOS)	2024;29(10):67-79
Керчева М. А., Пантелеев О. О., Рябов В. В. ВОЗМОЖНОСТИ И МЕСТО ЭФФЕРЕНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТ МИОКАРДА-АССОЦИИРОВАННЫМ ШОКОМ	2024;29(7):166-173
Ким З. Ф., Галявич А. С., Садыкова Д. И., Нуриева Л. М., Ким Е. С. КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НОСИТЕЛЕЙ ПАТОГЕННЫХ МУТАЦИЙ LDLR И APOV	2024;29(1):111-116
Кинаш В. И., Кашталап В. В., Воробьев А. С., Урванцева И. А., Коваленко Л. В. РОЛЬ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В ОЦЕНКЕ ПРОГНОЗА РАЗНЫХ ТИПОВ ИНФАРКТА МИОКАРДА	2024;29(2):21-26
Кириенко А. И., Леонтьев С. Г., Яровая Е. Б. и соавт. НЕИММУНОГЕННАЯ СТАФИЛОКИНАЗА — ТРОМБОЛИТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ В ЛЕЧЕНИИ МАССИВНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ФОРПЕ	2024;29(11):123-140
Кобалава Ж. Д., Контарева Н. И., Хрулева Ю. В., Андриаманузери Р. Т., Ефремовцева М. А., Карапетян Л. В. АЛЬБУМИНУРИЯ КАК МАРКЕР СИСТЕМНОГО ЗАСТОЯ И ПРЕДИКТОР НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ДОЛГОСРОЧНОГО ПРОГНОЗА ПРИ ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	2024;29(4):70-78
Козик В. А., Шпагина Л. А., Шпагин И. С., Минних С. В., Ложкина Н. Г., Максимов В. Н. ПОИСК ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРЕДИКТОРОВ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ	2024;29(10):7-12
Кокожева М. А., Марданов Б. У., Мамедов М. Н. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ	2024;29(3):42-50
Колесова Е. П., Чернявский М. А., Ванюркин А. Г., Верховская Е. В., Зайкова Е. К., Калинина О. В., Ситкин С. И., Маслянский А. Л., Кван В. В., Васильева Е. Ю., Яковлев А. Н., Бабенко А. Ю., Конради А. О., Шляхто Е. В. ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОМА АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕКТОМИИ	2024;29(12):108-121
Кононов С. И., Азарова Ю. Э., Клёсова Е. Ю., Быканова М. А., Солодилова М. А., Полоников А. В. СВЯЗЬ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ RS6842241 ГЕНА EDNR A И RS9818870 ГЕНА MRAS С ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ РОЗУВАСТАТИНА	2024;29(10):46-52
Кононов С. К., Соловьев О. В., Краев А. Р., Ральникова У. А., Гребенева Е. В. ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ И НЕДАВНЕЙ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19	2024;29(9):53-64
Коротких А. В., Бабунашвили А. М., Каледин А. Л., Ахрамович Р. В., Деркач В. В., Портнов Р. М., Карташов Д. С. ДИСТАЛЬНЫЙ ЛУЧЕВОЙ ДОСТУП КАК АЛЬТЕРНАТИВА КЛАССИЧЕСКОМУ ЛУЧЕВОМУ ДОСТУПУ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КОРОНАРОАНГИОГРАФИЙ И ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ	2024;29(12):12-21

Коротков Д. А., Курочкина О. Н. РОЛЬ СИТУАЦИОННОГО ЦЕНТРА В УПРАВЛЕНИИ РИСКАМИ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ В РЕГИОНЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ С НИЗКОЙ ПЛОТНОСТЬЮ ПРОЖИВАЮЩЕГО НАСЕЛЕНИЯ НА ПРИМЕРЕ РЕСПУБЛИКИ КОМИ	2024;29(9):36-41
Котельникова Е. В., Посненкова О. М., Богданова Т. М., Сенчихин В. Н., Гриднев В. И. АЛГОРИТМ УПРАВЛЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТЬЮ ДИСТАНЦИОННОЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ В ИНТЕГРИРОВАННОЙ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКОЙ СИСТЕМЕ "ИС-КАРДИО"	2024;29(9):123-129
Котова Е. О., Моисеева А. Ю., Кобалава Ж. Д., Писарюк А. С., Кассина Д. В., Гурьев А. С., Гусарова Т. А. НЕЙТРОФИЛЬНЫЕ ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ЛОВУШКИ — ПЕРСПЕКТИВНЫЙ МАРКЕР НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА У ОПЕРИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ	2024;29(7):94-103
Крючкова Н. М., Никулина С. Ю., Чернова А. А., Алябьева А. А., Максимов В. Н. ИДЕНТИФИКАЦИЯ ПРЕДИКТОРОВ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ	2024;29(10):32-38
Кузнецова О. О., Никулина С. Ю., Чернова А. А., Максимов В. Н. АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КАК ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ У НОСИТЕЛЕЙ ПОЛИМОРФИЗМОВ RS1805124 И RS35068180	2024;29(10):13-22
Кузьменко Н. В., Галагудза М. М., Федоренко А. А., Звартау Н. Э., Шляхто Е. В. СЕЗОННАЯ ДИНАМИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	2024;29(6):20-30
Ларина В. Н., Кокорин В. А., Лунев В. И., Суворова Н. А. ОБЗОР И АДАПТАЦИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЕВРОПЕЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЫ	2024;29(7):174-182
Ларина В. Н., Лунев В. И. ФЕНОТИПИРОВАНИЕ АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОГНОЗОМ	2024;29(3):105-112
Лебедева Н. Б., Талибуллин И. В., Парфенов П. Г., Егле А. П., Барбараш О. Л. ФАКТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С РИСКОМ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ И ДЕКОМПЕНСАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ИМПЛАНТИРОВАННЫМ КАРДИОВЕРТЕРОМ-ДЕФИБРИЛЛЯТОРОМ	2024;29(3):113-121
Ледовских С. Р., Гарбузова Е. В., Шрамко В. С., Каштанова Е. В., Полонская Я. В., Стахнева Е. М., Кургузов А. В., Чернявский А. М., Рагино Ю. И. МОЛЕКУЛЫ, СЕКРЕТИРУЕМЫЕ ВИСЦЕРАЛЬНЫМИ АДИПОЦИТАМИ У ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАРНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ	2024;29(8):30-38
Лилотхиа С. Х. ГЕНДЕРНО-ПОЛОВОЕ НЕРАВЕНСТВО И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	2024;29(6):7-12
Лишута А. С., Слепова О. А., Николаева Н. С., Привалова Е. В., Беленков Ю. Н. ДОЛГОСРОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ УСИЛЕННОЙ НАРУЖНОЙ КОНТРПУЛЬСАЦИИ В ВЕДЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ОСЛОЖНЕННОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ EXCEL	2024;29(6):116-123
Ломоносова А. А., Гогниева Д. Г., Абдуллаев М. Г., Костикова А. С., Ерощенко Н. Н., Нартова А. А., Силантьев А. С., Суворов А. Ю., Комаров Р. Н., Дзюндзя А. Н., Щекочихин Д. Ю., Сыркина Е. А., Копылов Ф. Ю. ОБЗОРНЫЕ И ТАРГЕТНЫЕ ЛИПИДОМНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ СОСУДОВ	2024;29(4):128-133
Ляпина И. Н., Кручинова С. В., Скородумова Е. Г., Козик В. А. МОЛОДЫЕ КАРДИОЛОГИ: ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ. ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ "МОЛОДЫЕ КАРДИОЛОГИ" РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА	2024;29(4):134-142
Лясникова Е. А., Гареева А. И., Муслимова В. К., Жабина Е. С., Козлова С. Н., Ситникова М. Ю., Шляхто Е. В. РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С УМЕРЕННО НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА И МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ: АССОЦИАЦИЯ С БИОМАРКЕРАМИ И ПАРАМЕТРАМИ АВТОНОМНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ	2024;29(4):58-69
Мазур Е. С., Мазур В. В., Баженов Н. Д., Нилова О. В., Николаева Т. О. ВЗАИМОСВЯЗЬ ТОЛЩИНЫ ЭПИКАРДИАЛЬНОГО ЖИРА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ С РАСПРОСТРАНЕННОСТЬЮ ТРОМБОЗА И СКОРОСТЬЮ ИЗГНАНИЯ КРОВИ ИЗ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У БОЛЬНЫХ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ	2024;29(4):94-100
Макеев М. И., Саидова М. А., Имаев Т. Э. ВЛИЯНИЕ ТРАНСКАТЕТЕРНОЙ ПЛАСТИКИ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА "КРАЙ-В-КРАЙ" У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ МИТРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ДИНАМИКУ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИОКАРДИАЛЬНОЙ РАБОТЫ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА	2024;29(4):101-108
Мальцева А. Н., Мочула А. В., Гракова Е. В., Копьева К. В., Цыгикало А. А., Завадовский К. В. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СТАНДАРТНЫХ ИНДЕКСОВ ПЕРФУЗИОННОЙ СЦИНТИГРАФИИ МИОКАРДА И КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДИНАМИЧЕСКОЙ ОДНОФОТОННОЙ ЭМИССИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С НЕОБСТРУКТИВНЫМ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ	2024;29(12):89-98
Манукян М. А., Фальковская А. Ю., Мордовин В. Ф., Зюбанова И. В., Личикаки В. А., Солонская Е. И., Вторушина А. А., Хунхинова С. А., Скомкина И. А., Руденко В. В., Реброва Т. Ю., Муслимова Э. Ф., Афанасьев С. А. СОСТОЯНИЕ БЕТА-АДРЕНОРЕАКТИВНОСТИ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПАХ НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ	2024;29(5):71-77
Марцевич С. Ю., Загребельный А. В., Золотарева Н. П., Гинзбург М. Л., Кузьмина И. М., Афонина О. С., Сичинава Д. П., Драпкина О. М. ОТДАЛЕННЫЙ ПРОГНОЗ ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ПЕРВИЧНЫЙ И ПОВТОРНЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА, ПО ДАННЫМ ДВУХ РОССИЙСКИХ РЕГИСТРОВ (ЛИС-3 И РИМИС)	2024;29(11):91-98
Мершина Е. А., Филатова Д. А., Мясников Р. П., Куликова О. В., Мешков А. Н., Харлап М. С., Синицын В. Е. РОЛЬ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ПРОГНОЗЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НЕКОМПАКТНЫМ МИОКАРДОМ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ	2024;29(11):8-17

Миклишанская С. В., Мазур Н. А., Чапурных А. В., Саидова М. А., Нарусов О. Ю., Орловский С. А. ЗНАЧЕНИЕ ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ В РАЗВИТИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	2024;29(5):52-57
Мирзоев Н. Т., Шуленин К. С., Кутелев Г. Г., Тедеев Т. Г., Черкашин Д. В., Иванов В. В. ДВУХМЕРНАЯ СПЕСКЛЕ TRACKING ЭХОКАРДИОГРАФИЯ И ПЕРФУЗИОННАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ МИОКАРДА: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ БЕССИМПТОМНЫХ ПАЦИЕНТОВ С МИОКАРДИАЛЬНЫМИ "МОСТИКАМИ"	2024;29(7):159-165
Мишкина А. И., Атабеков Т. А., Сазонова С. И., Агафонкин С. В., Баталов Р. Е., Завадовский К. В. ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ДИССИНХРОНИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ПОВЫШЕННОГО КЛИРЕНСА 99МТС-МИБИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ	2024;29(6):86-94
Мочула А. В., Цыгикало А. А., Мальцева А. Н., Мочула О. В., Шипулин В. В., Затолокин В. В., Алишеров Ю. У., Куницын С. А., Козлов Б. Н., Завадовский К. В. ОЦЕНКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И ТЯЖЕСТИ ИШЕМИИ ПО ДАННЫМ ДИНАМИЧЕСКОЙ ОДНОФОТОННОЙ ЭМИССИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ И ПЕРФУЗИОННОЙ СЦИНТИГРАФИИ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С МНОГОСОСУДИСТЫМ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНОГО РУСЛА: СРАВНЕНИЕ С РЕЗУЛЬТАТАМИ КОРОНАРНОЙ АНГИОГРАФИИ	2024;29(11):81-90
Муслимова Э. Ф., Корепанов В. А., Реброва Т. Ю., Андреев С. Л., Афанасьев С. А. СОПРЯЖЕННОСТЬ В-АДРЕНОРЕАКТИВНОСТИ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ С КЛИНИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ У ПАЦИЕНТОВ С СОХРАНЁННОЙ И НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА НА ФОНЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА	2024;29(12):57-62
Мухамадияров Р. А., Клышников К. Ю., Кошелев В. А., Кутихин А. Г. ВОЗМОЖНОСТИ ЭЛЕКТРОННО-МИКРОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ КАЛЬЦИФИКАЦИИ, ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦИИ И ЭЛАСТОЛИЗА В СОЧЕТАНИИ С ФЕНОТИПИРОВАНИЕМ КЛЕТОЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ В КРУПНЫХ АРТЕРИЯХ	2024;29(8):105-116
Назарова В. В., Антропова О. Н., Осипова И. В., Журавлева А. Н., Семенова М. И. МАСКИРОВАННАЯ НЕКОНТРОЛИРУЕМАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА	2024;29(5):46-51
Недбаева Д. Н., Михалева В. С., Золотова Е. А., Сироткина О. В., Кухарчик Г. А. КЛАСТЕРЫ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST ПО РЕЗУЛЬТАТАМ АНАЛИЗА ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ	2024;29(7):110-118
Николаева А. М., Бабушкина Н. П., Рябова Т. Р., Долбня А. Д., Кологривова И. В., Шаврак В. Е., Рябов В. В. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ И СЫВОРОТОЧНЫЕ УРОВНИ НЕКОТОРЫХ АНГИОГЕННЫХ ФАКТОРОВ РОСТА И ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТИНФАРКТНЫМ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕМ СЕРДЦА	2024;29(3):72-83
Никулина С. Ю., Кузнецова О. О., Матюшин Г. В., Чернова А. А., Максимов В. Н. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ РАЗВИТИЯ КАРДИОМИОПАТИЙ НА ОСНОВЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРЕДИКТОРОВ	2024;29(11):33-39
Обухова Н. Т., Агальцов М. В., Драпкина О. М. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАНИЕМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА И ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В ГРУППАХ ИНТЕРВЕНЦИОННОГО И МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ АРИТМИИ	2024;29(7):38-44
Олейников В. Э., Салямова Л. И., Голубева А. В., Вершинина О. Д., Чернова А. А., Донецкая Н. А. ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ РАБОТЫ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ Q- И НЕQ-ИНФАРКТ МИОКАРДА	2024;29(2):7-12
Олейников В. Э., Салямова Л. И., Донецкая Н. А., Вдовкин А. В., Чернова А. А., Вершинина О. Д., Томашевская Ю. А., Бабкина И. А. ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ УМЕРЕННО СНИЖЕННОЙ И НИЗКОЙ ФРАКЦИИ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ В ПОСТИНФАРКТНОМ ПЕРИОДЕ	2024;29(7):86-93
Олейников В. Э., Салямова Л. И., Чернова А. А., Тонкоглаз А. А., Вершинина О. Д., Бабкина И. А., Плаксин Н. С. КОМБИНИРОВАННАЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ, ВКЛЮЧАЯ ЭЗЕТИМИБ, У БОЛЬНЫХ В ПОСТИНФАРКТНОМ ПЕРИОДЕ	2024;29(4):42-49
Олейников В. Э., Щербинина А. В., Голубева А. В., Галимская В. А., Вершинина О. Д. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ НЕИНВАЗИВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РАБОТЫ МИОКАРДА У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА	2024;29(1):96-102
Олесин А. И., Константинова И. В., Тютелева Н. Н., Зуева Ю. С., Иванов В. С., Козий А. В. МОНОМОРФНАЯ ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ЭКСТРАСИСТОЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ БЕЗ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЦА: КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ (КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)	2024;29(9):115-122
Павлова Н. Н., Волгина Е. В., Медведева Т. А., Мишко М. Ю. РОЛЬ РЕТИНОЛ-СВЯЗЫВАЮЩЕГО БЕЛКА 4, ВИСФАТИНА, ОМЕНТИНА-1 И ВАСПИНА У БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ФЕНОТИПАМИ ОЖИРЕНИЯ	2024;29(5):24-30
Подзолков В. И., Брагина А. Е., Дружинина Н. А., Васильева Л. В., Шихмагомедов Р. А., Авериева Е. М. ДЛИНА ТЕЛОМЕР У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА: ВЗАИМОСВЯЗЬ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ФАКТОРАМИ РИСКА	2024;29(7):8-14
Подзолков В. И., Брагина А. Е., Тарзиманова А. И., Шведов И. И., Огибенина Е. С., Аванесян М. А., Фомин А. С. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ТЕЧЕНИЯ ПОСТКОВИДНОГО ПЕРИОДА: РЕЗУЛЬТАТЫ КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	2024;29(3):64-71
Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А., Медведев И. Д., Толмачева А. В., Косарева А. В., Шведов И. И. УРОВНИ КАРДИОСПЕЦИФИЧНЫХ БИОМАРКЕРОВ И ПОКАЗАТЕЛИ ТРЕХЛЕТНЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ	2024;29(6):96-104
Подзолков В. И., Тарзиманова А. И., Пономарева Л. А., Соколова Е. Е., Чинова А. А., Попова Е. Н., Пономарев А. Б., Лория И. Ж., Варгина Т. С., Сизова Ж. М., Зискина Н. К. ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ПНЕВМОНИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ PSEUDOMONAS AERUGINOSA	2024;29(4):50-57
Полякова Е. А., Халимов Ю. Ш. ТРОЙНАЯ ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ АМЛОДИПИНА, ИНДАПАМИДА И ПЕРИНДОПРИЛА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ	2024;29(1):38-48

Раскалиев Р. А., Калюта Т. Ю., Андриянова Е. А., Федонников А. С. СТИЛЬ МЫШЛЕНИЯ И ХАРАКТЕР ПЕРЕЖИВАНИЯ СТРЕССА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА	2024;29(11):99-106
Рогожкина Е. А., Веденикин Т. Ю., Тимофеев Ю. С., Иванова А. А., Афаунова А. Р., Джиева О. Н., Драпкина О. М. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЫРАЖЕННОСТИ ВЕНОЗНОГО ЗАСТОЯ И ИСХОДОВ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА	2024;29(7):150-158
Ротарь О. П., Ильянова И. Н., Бояринова М. А., и соавт. РЕЗУЛЬТАТЫ ВСЕРОССИЙСКОГО СКРИНИНГА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ 2023	2024;29(5):78-88
Рябиков А. Н., Трошина М. С., Рябиков М. Н., Палехина Ю. Ю., Бутаков Е. О., Малюткина С. К. ЭНДОТЕЛИЙ-ЗАВИСИМАЯ ВАЗОДИЛАТАЦИЯ: АССОЦИИ С КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ИХ ФАКТОРАМИ РИСКА ПРИ СТАРЕНИИ	2024;29(8):90-97
Рябов В. В., Гомбожапова А. Э., Самойлова Ю. О., Сиротина М. А., Маслов Л. Н. NLRP3 ИНФЛАММАСОМА В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА: ВЗГЛЯД КАРДИОЛОГА	2024;29(4):120-127
Рябов В. В., Сыркина А. Г., Керчева М. А., Ёлгин И. И., Пантелеев О. О. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МОНИТОРИНГА ГЕМОДИНАМИКИ С ПОМОЩЬЮ КАТЕТЕРИЗАЦИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ И ТРАНСТОРАКАЛЬНОЙ ЭХОКАРДИОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ С КАРДИОГЕННЫМ ШОКОМ	2024;29(7):141-149
Рябов В. В., Сыркина А. Г., Трусов А. А., Мишкина А. И., Сазонова С. И., Ильющенкова Ю. Н. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА И РАСПРЕДЕЛЕНИЯ В СЕРДЦЕ АНАЛОГА РЕЦЕПТОРОВ К СОМАТОСТАТИНУ 99МТС-ОКТРЕОТИДА	2024;29(2):13-20
Садовников П. С., Кузнецова Ю. А., Голчина П. С., Гуревич В. С. ВЛИЯНИЕ COVID-19 НА ПРО- И АНТИАТЕРОГЕННЫЕ ЛИПОПРОТЕИДЫ (КРОСС-СЕКЦИОННОЕ ПОПУЛЯЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)	2024;29(8):75-82
Савина П. О., Благова О. В., Айнетдинова Д. Х., Седов А. В., Павленко Е. В., Лутохина Ю. А., Коган Е. А. ПОДОСТРЫЙ И ХРОНИЧЕСКИЙ ПОСТКОВИДНЫЙ МИОКАРДИТ: ДИАГНОСТИКА, КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ, ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ	2024;29(11):48-61
Сапина А. И., Варламова Ю. Ю., Папырина М. Г., Безымянный А. С., Кордзая Е. Л., Васильева Е. Ю. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИНКЛИСИРАНА У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В МОСКОВСКОМ ЗДРАВООХРАНЕНИИ	2024;29(6):131-136
Сапина А. И., Варламова Ю. Ю., Папырина М. Г., Безымянный А. С., Кордзая Е. Л., Васильева Е. Ю. ОЦЕНКА ЛИПОПРОТЕИНА(А) — НОВОГО ФАКТОРА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА НА ФОНЕ PCSK9-ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В РОССИЙСКОЙ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ	2024;29(12):99-107
Сапина А. И., Лебедева А. Ю., Саввинова П. П., Зорина Е. А., Колосова Е. С., Васильева Е. Ю. ПРИМЕНЕНИЕ ДЕЗАГРЕГАНТОВ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА, НАБЛЮДАЮЩИХСЯ В ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ Г. МОСКВЫ. РЕЗУЛЬТАТЫ НЕИНТЕРВЕНЦИОННОГО ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	2024;29(3):91-98
Сафроненко В. А., Чесникова А. И., Коробка В. Л. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КОНЦЕНТРАЦИИ КАРДИАЛЬНЫХ МАРКЕРОВ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ СИНДРОМА СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ	2024;29(9):20-28
Сережина Е. К., Обрезан А. А., Обрезан А. Г. ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ НА МАКРО- И МИКРОСОСУДИСТОЕ ПОРАЖЕНИЕ У ПАЦИЕНТОВ С УМЕРЕННЫМ, ВЫСОКИМ И ОЧЕНЬ ВЫСОКИМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ РИСКОМ	2024;29(8):83-89
Симоненко М. А., Федотов П. А., Костомаров А. Н., Космачева Е. Д., Колодина М. В., Утьманова И. В., Головина Т. С., Мельников И. Ю., Зубарева И. Г., Горбунова Н. А., Климова М. О., Карпенко М. А., Ситникова М. Ю. ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И ПРЕДИКТОРЫ ЕЕ РАЗВИТИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА: РОССИЙСКОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	2024;29(9):65-73
Симоненко М. А., Федотов П. А., Ситникова М. Ю., Барт В. А., Васильева Л. А., Березина А. В., Карпенко М. А. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ И ФИЗИЧЕСКОЙ СОСТАВЛЯЮЩИХ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА: ОПЫТ НМИЦ ИМ. В. А. АЛМАЗОВА	2024;29(9):130-137
Синеглазова А. В., Фахрутдинова А. Ш., Ким Т. Ю., Парве С. Д. ЛИПИТЕНЗИЯ И ФАКТОРЫ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО РИСКА В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ	2024;29(4):36-41
Скородумова Е. Г., Скородумова Е. А., Костенко В. А., Сиверина А. В. ВЗАИМОСВЯЗЬ СОДЕРЖАНИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ В КРОВИ С НЕКОТОРЫМИ ПАРАМЕТРАМИ ЛИПИДОГРАММЫ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА НА ФОНЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ	2024;29(7):32-37
Смирнова М. Д., Фофанова Т. В., Агеев Ф. Т. В ПОИСКАХ ОПТИМАЛЬНОЙ АНГИПЕРТЕНЗИВНОЙ КОМБИНАЦИИ. ФОКУС НА АЗИЛСАРТАНА МЕДОКСОМИЛ/ХЛОРТАЛИДОН	2024;29(12):129-136
Соловьева А. Е., Медведев А. Э., Лубковский А. В., Шмаков А. И., Соловьев А. Е., Ендубаева Г. В., Горбачева Т. В., Ваулина О. Ю., Алексеев П. С., Курилюк Ю. Е., Виллевалде С. В., Звартау Н. Э., Шляхто Е. В. ОБЩАЯ, ВОЗРАСТ- И ПОЛ-СПЕЦИФИЧНАЯ СМЕРТНОСТЬ ПОСЛЕ ВЫПИСКИ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: ПЕРВОЕ КРУПНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ	2024;29(6):105-114
Солонская Е. И., Мочула О. В., Мордовин В. Ф., Зюбанова И. В., Манукян М. А., Личикаки В. А., Вторушина А. А., Хунхинова С. А., Скомкина И. А., Гусакова А. М., Арсанова С. Х., Завадовский К. В., Фальковская А. Ю. РЕГРЕСС ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНИЕЙ ПОСЛЕ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ: РОЛЬ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ И АНТИФИБРОТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ	2024;29(5):89-95
Сумин А. Н., Щеглова А. В., Барбараш О. Л. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НОВОГО ИНДЕКСА ЖЕСТКОСТИ АРТЕРИЙ START У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ	2024;29(12):63-71

Тарасова И. В., Кухарева И. Н., Темникова Т. Б., Куприянова Д. С., Сырова И. Д., Соснина А. С., Трубникова О. А., Барбараш О. Л. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДВУХ МНОГОЗАДАЧНЫХ ПОДХОДОВ К КОГНИТИВНОМУ ТРЕНИНГУ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ	2024;29(3):122-128
Татаринцева З. Г., Космачева Е. Д., Бабичева О. В. ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОЛИТНОГО СОСТАВА КРОВИ НА РИСК РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ НА СЕРДЦЕ	2024;29(3):129-134
Тереничева М. А., Шахнович Р. М., Стукалова О. В., Певзнер Д. В., Явелов И. С., Шалагинова Ю. О., Терновой С. К. ЗНАЧЕНИЕ МИКРОСОСУДИСТОЙ ОБСТРУКЦИИ ПО ДАННЫМ КОНТРАСТНОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ СЕРДЦА В ОЦЕНКЕ ПРОГНОЗА БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST	2024;29(3):84-90
Терещенко С. Н., Сафиуллина А. А. ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕОТОНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОЛУЧАЮЩИХ САКУБИТРИЛ+ВАЛСАРТАН. СУБАНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ VUNEART	2024;29(6):124-130
Тимофеев Ю. С., Фокина Ю. А., Метельская В. А., Афаунова А. Р., Чернышенко Е. Г., Иванова А. А., Джиева О. Н., Драпкина О. М. АССОЦИАЦИИ БЕЛКА ПРОМЕЖУТОЧНОГО СЛОЯ ХРЯЩА 1 ТИПА И ИНДУЦИРУЕМОГО ГИПОКСИЕЙ ФАКТОРА-1-АЛЬФА С РЕЗУЛЬТАТАМИ ТРАНСТОРАКАЛЬНОЙ ЭХОКАРДИОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА	2024;29(6):58-65
Тишкина И. Е., Кулешова Т. М., Фролова М. А., Переверзева К. Г., Якушин С. С. ИНФАРКТ МИОКАРДА У ЛИЦ 75 ЛЕТ И СТАРШЕ: ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ГОСПИТАЛЬНУЮ ЛЕТАЛЬНОСТЬ	2024;29(3):99-104
Тишкина И. Е., Переверзева К. Г., Никифоров А. А., Никифорова Л. В., Лаут М. В. ПРЕДИКТОРЫ РАСШИРЕНИЯ ПОЛОСТИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ФОРМИРОВАНИЯ АНЕВРИЗМЫ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ	2024;29(7):78-85
Толстокорова Ю. А., Никулина С. Ю., Чернова А. А. СОМАТОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ВОЛЬФА-ПАРКИНСОНА-УАЙТА	2024;29(10):90-94
Тхатль Л. К., Татаринцева З. Г., Космачева Е. Д. СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА: ОДНОЦЕНТРОВОЙ ОПЫТ В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ	2024;29(2):65-72
Усова Е. И., Малишевский Л. М., Алиева А. С., Макарова Т. А., Алиева М. С., Яковлев А. Н., Конради А. О. АНАЛИЗ ПРЕДИКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОВТОРНЫХ ОСТРЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ	2024;29(6):31-40
Утегенов Р. Б., Сапожников С. С., Бессонов И. С. ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК ПО ДАННЫМ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПРОЖИВАЮЩИХ В ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ КЛИМАТИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ	2024;29(8):98-104
Феликов И. М., Кашталап В. В. ФАКТОРЫ РИСКА НЕПРИВЕРЖЕННОСТИ ТЕРАПИИ ПЕРОРАЛЬНЫМИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КОРРЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ (НАРРАТИВНЫЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	2024;29(10):95-101
Филиппов А. А., Ложкина Н. Г., Шефер Е. И., Рузанкин П. С., Воевода М. И. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФАТАЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО	2024;29(7):104-109
Фомичева О. А., Балахонова Т. В., Погорелова О. А., Трипотень М. И., Шингареева Ф. Ф., Кузякина С. О., Яровая Е. Б., Герасимова Е. В., Попкова Т. В., Карпов Ю. А., Насонов Е. Л. АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКАЯ НАГРУЖЕННОСТЬ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ В ДИАГНОСТИКЕ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ	2024;29(8):59-66
Фролов А. А., Каштанов М. Г., Коротких А. В., Починка И. Г., Фролов И. А., Кузьмичев К. В., Мухин А. С., Шарабрин Е. Г. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФЕНОМЕНА NO-REFLOW ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА: РОЛЬ ТЯЖЕСТИ ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ	2024;29(12):44-56
Цароев Б. С., Богачев-Прокофьев А. В., Железнев С. И., Шарифулин Р. М., Залесов А. С., Чернявский А. М. ТРАНСКАТЕТЕРНОЕ И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЕ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА У ПАЦИЕНТОВ НИЗКОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО РИСКА. ОБЗОР ГЛАВНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	2024;29(12):7-11
Цыганков Д. А., Поликутина О. М. НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ МАРКЕРЫ ОЖИРЕНИЯ КАК НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ФАКТОРЫ ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА	2024;29(5):31-37
Чернявская Т. К., Ерофеева С. Б. ОЦЕНКА СОСУДИСТОГО ВОЗРАСТА И ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН ПОДМОСКОВЬЯ	2024;29(2):79-85
Чумакова Г. А., Кузнецова Т. Ю., Дружилов М. А., Гриценко О. В. МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ И ПУТИ ЕЕ РЕШЕНИЯ	2024;29(5):7-15
Шварц В. А., Талибова С. М., Сокольская М. А., Испирян А. Ю., Шварц Е. Н., Петросян А. Д., Мерзляков В. Ю., Скопин А. И., Донаканян С. А. АССОЦИАЦИЯ НОВЫХ БИОМАРКЕРОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ С РАЗВИТИЕМ АТЕРОСКЛЕРОЗА И ЕГО ВЫРАЖЕННОСТЬЮ	2024;29(8):67-74
Шелковникова Т. А., Андреев С. Л., Максимова А. С., Усов В. Ю., Завадовский К. В. РОЛЬ ИНДЕКСА ОБЪЕМА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ И НЕИШЕМИЧЕСКОГО ПАТТЕРНА КОНТРАСТИРОВАНИЯ МИОКАРДА В ПРОГНОЗЕ ПРОДОЛЖЕННОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ: ДАННЫЕ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ	2024;29(11):26-32

Широков Н. Е., Ярославская Е. И., Криночкин Д. В., Осокина Н. А., Горбатенко Е. А., Коровина И. О., Мигачева А. В. ДИНАМИКА БИВЕНТРИКУЛЯРНОЙ КОНТРАКТИЛЬНОЙ ФУНКЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВАРИАНТОВ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ ЧЕРЕЗ 1 ГОД ПОСЛЕ COVID-19 ПНЕВМОНИИ	2024;29(2):43-49
Шляхто Е. В. МУЛЬТИФОКАЛЬНЫЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ В РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ КАРДИОЛОГА: ЧТО ЗНАЕМ И ГДЕ ДОЛЖНЫ СКОНЦЕНТРИРОВАТЬ УСИЛИЯ	2024;29(4):7-9
Юферева Ю. М., Наумов Я. А., Тимофеев Р. Г., Шевченко А. О. СВЯЗЬ КЛИНИЧЕСКОГО И АМБУЛАТОРНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ С РАЗЛИЧНЫМИ СТРАТЕГИЯМИ СОВЛАДАНИЯ СО СТРЕССОМ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА	2024;29(11):114-122
Яхонтов Д. А., Останина Ю. О., Лукинов В. Л. ТОЛЩИНА ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ КАК КОМПОНЕНТ СИНДРОМА РАННЕГО СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ПОГРАНИЧНЫМИ СТЕНОЗАМИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ	2024;29(5):58-64

СОГЛАШЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ

Арутюнов Г. П., Драпкина О. М., Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Лопатин Ю. М., Недогода С. В., Сычев Д. А., Ткачева О. Н., Шестакова М. В., Шляхто Е. В., Болотова С. Л., Виллевалде С. В., Галявич А. С., Ежов М. В., Карпов Ю. А., Козиолова Н. А., Концевая А. В., Котовская Ю. В., Недошивин А. О., Остроумова О. Д., Полунина Н. А., Саласюк А. С., Скибицкий В. В., Тарловская Е. И., Троицкая Е. А., Чесникова А. И., Фролов М. Ю. КОНЦЕПЦИЯ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ С ФИКСИРОВАННЫМИ ДОЗИРОВКАМИ В ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. МЕМОРАНДУМ ЭКСПЕРТОВ РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА, РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПРОФИЛАКТИКИ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, РОССИЙСКОГО НАУЧНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБЩЕСТВА ТЕРАПЕВТОВ, РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ЭНДОКРИНОЛОГОВ, АССОЦИАЦИИ КЛИНИЧЕСКИХ ФАРМАКОЛОГОВ, ЕВРАЗИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ТЕРАПЕВТОВ, РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ГЕРОНТОЛОГОВ И ГЕРИАТРОВ	2024;29(9):138-165
Бубнова М. Г., Галявич А. С., Ежов М. В., Аронов Д. М., Виноградова Н. Н., Галстян Г. Р., Гуревич В. С., Карпов Ю. А., Козиолова Н. А., Космачева Е. Д., Матюшин Г. В., Сергиенко И. В., Филиппов А. Е., Халимов Ю. Ш. ЗАКЛЮЧЕНИЕ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ: МЕСТО ОРИГИНАЛЬНОГО ПИТАВАСТАТИНА В ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	2024;29(11):155-169

ПЕРЕЧЕНЬ МАТЕРИАЛОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В РОССИЙСКОМ КАРДИОЛОГИЧЕСКОМ ЖУРНАЛЕ. СПЕЦИАЛЬНЫЕ ВЫПУСКИ В 2024 ГОДУ

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Макаров Л. М., Акопян А. Г., Комолятова В. Н., Беспорточный Д. А. СОЧЕТАННАЯ АЛЬТЕРНАЦИЯ КОМПЛЕКСА QRS И ЗУБЦА Т — НОВЫЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЙ ФЕНОМЕН ПРИ СИНДРОМЕ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ	2024;29(10S):40-42
---	--------------------

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Андреева С. Е., Марусова М. О., Борцова М. А., Костарева А. А. СЕМЕЙНАЯ ФОРМА ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ СО СРЕДНЕЖЕЛУДОЧКОВОЙ ОБСТРУКЦИЕЙ НА ФОНЕ ВАРИАНТОВ В ГЕНАХ MYH7, FNOD3 И BAG3: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	2024;29(10S):27-33
Лутوخина Ю. А., Осадчая В. А., Морозова Н. В., Чичкова Н. В., Ганиева Н. А., Пигалицына М. А., Дземешкевич С. Л. ТЯЖЕЛЫЙ ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ У ПАЦИЕНТА С ОБСТРУКТИВНОЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ: 12 ЛЕТ ПОСЛЕ СОЧЕТАННОЙ ОПЕРАЦИИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	2024;29(10S):34-39
Моисеева А. М., Иванова О. Н., Емельянич В. С., Емельянич Е. Ю., Мариловцева О. В., Никулина С. Ю., Протопопов А. В. ФЕНОТИП СЕМЕЙНОЙ ГЕТЕРОЗИГОТНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ДЕЛЕЦИЕЙ ЭКЗОНОВ 2-10 ГЕНА LDLR: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	2024;29(10S):15-22
Мясников Р. П., Нефедова Д. А., Кузина Н. Н., Куликова О. В., Гагарина Е. В., Мершина Е. А., Драпкина О. М. БОЛЕЗнь ДАНОНА У ЖЕНЩИН: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ: СЕРИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ	2024;29(10S):7-14
Татаринцева З. Г., Бабичева О. В., Барбухатти К. О. ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST У РЕБЕНКА С МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИЕЙ ДЮШЕННА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	2024;29(10S):21-26

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

Александрова С. А., Глазкова Е. Ю., Голухова Е. З. МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ СЕРДЦА ПРИ АРИТМОГЕННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ: РАЗВИТИЕ КРИТЕРИЕВ ДИАГНОСТИКИ И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ	2024;29(11S):13-22
Лясникова Е. А., Иванченко Л. Ю., Козлова С. Н., Ситникова М. Ю., Костарева А. А., Шляхто Е. В. КЛОНАЛЬНЫЙ ГЕМОПОЭЗ НЕОПРЕДЕЛЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА И ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ	2024;29(11S):23-32
Максакова А. Ю., Ким С. А., Ашурова М. А., Сергеева И. Г., Шляхтина Н. В., Епифанов Р. Ю., Столяров С. С. ВЫЯВЛЕНИЕ ПРЕДИКТОРОВ РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ НА ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЕ С ПОМОЩЬЮ НЕЙРОСЕТИ	2024;29(11S):7-12

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- Головенкин С. Е., Никулина С. Ю., Бубнова М. Г., Максимов В. Н.
ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ НА ПРОЦЕСС ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАДАПТАЦИИ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО
ИНФАРКТА МИОКАРДА: ОБЗОР 2024;29(11S):39-45
- Кытикова О. Ю., Антонюк М. В., Новгородцева Т. П., Гвозденко Т. А.
НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЙ ФАКТОР ГОЛОВНОГО МОЗГА В ПАТОГЕНЕЗЕ КОМОРБИДНОСТИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА
И ДЕПРЕССИИ: ОБЗОР 2024;29(11S):59-70
- Назаренко М. С., Слепцов А. А., Пузырев В. П.
Т-КЛЕТОЧНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ В ИНИЦИАЦИИ, ПРОГРЕССИИ И ДЕСТАБИЛИЗАЦИИ
АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА: ОБЗОР 2024;29(11S):46-51
- Пашаев Р. А., Ширяев А. А., Миронов В. М., Курбанов С. К., Власова Э. Е., Ганаев К. Г., Курбанов Г. М., Андреев А. В.,
Васильев В. П., Галаяудинов Д. М., Акчурин Р. С.
РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С КАЛЬЦИНОЗОМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ:
СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТААНАЛИЗ 2024;29(11S):79-87
- Рубинштейн А. А., Ходот А. А., Тирикова П. В., Головкин А. С., Кудрявцев И. В., Шляхто Е. В.
ИНФЛАММАСОМА — НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ТЕРАПИЮ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ОБЗОР. ЧАСТЬ I 2024;29(11S):52-58
- Соловьёв И. А., Курочкина О. Н.
ПРИЛОЖЕНИЯ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В КАРДИОЛОГИИ: ОБЗОР 2024;29(11S):71-78
- Юськив Ю. А., Чернова А. А., Никулина С. Ю., Дробот Д. Б., Сакович В. А., Кардашова О. О.
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ: ОБЗОР 2024;29(11S):33-38

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Веденская С. С., Вишнева Е. М., Курындина А. А., Тагильцева Н. В., Исакова Д. А., Полякова О. М., Смоленская О. Г.
ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА, СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ 2024;29(12S):7-13
- Германова О. А., Щукин Ю. В., Сюняков Т. С.
НОВАЯ ШКАЛА "ЭКС-ПРО" ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНЫХ СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЭКСТРАСИСТОЛИЕЙ 2024;29(12S):42-50
- Егоркина О. Ф., Гаман С. А., Соболева Г. Н., Карпов Ю. А., Терновой С. К.
СОПОСТАВЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРФУЗИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПО ДАННЫМ СТРЕСС-ПЕРФУЗИОННОЙ МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ
КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ СЕРДЦА С АДЕНОЗИНТРИФОСФАТОМ С КЛИНИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ ПАЦИЕНТОВ
С НЕОБСТРУКТИВНОЙ ФОРМОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА 2024;29(12S):29-35
- Ларина В. Н., Замятин К. А., Гудиев Ч. Г.
УРОВЕНЬ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ:
ПИЛОТНОЕ ОБСЕРВАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ 2024;29(12S):14-21
- Терещенко А. С., Арутюнян Г. К., Меркулов Е. В.
ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЗАКРЫТИЯ ОТКРЫТОГО ОВАЛЬНОГО ОКНА:
КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 2024;29(12S):36-41
- Шахраманова Ж. А., Нарусов О. Ю., Аманатова В. А., Осмоловская Ю. Ф., Ганаев К. Г., Ширяев А. А., Акчурин Р. С.,
Меркулова И. А., Певзнер Д. В., Саидова М. А., Терещенко С. Н.
ВЛИЯНИЕ ИМПЛАНТАЦИИ ЦЕНТРИФУГАЛЬНОГО УСТРОЙСТВА МЕХАНИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА НА ТЕЧЕНИЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ КЛАСС И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА. ОПЫТ 6-МЕСЯЧНОГО НАБЛЮДЕНИЯ 2024;29(12S):22-28
- Шепель Р. Н., Самородская И. В., Какорина Е. П., Драпкина О. М.
ДИНАМИКА И СТРУКТУРА СМЕРТНОСТИ ОТ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА СРЕДИ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН
В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2014-2023ГГ 2024;29(12S):51-62



Кардосал® (олмесартан) эффективно и равномерно снижает АД в течение 24 часов¹ и обладает дополнительными ангиопротективными свойствами²⁻³

1. Ознакомьтесь с полной информацией о лекарственном препарате Кардосал® 10, 20 и 40, используя QR-код. 2. Fliser D, Buchholz K, Haller H; European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis (EUOTIA) Investigators. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. Circulation. 2004;110(9):1103-1107. doi:10.1161/01.CIR.0000140265.21608.8E. 3. Smith RD, Yokoyama H, Averill DB, Schiffrin EL, Ferrario CM. Reversal of vascular hypertrophy in hypertensive patients through blockade of angiotensin II receptors. J Am Soc Hypertens. 2008;2(3):165-172. doi:10.1016/j.jash.2007.11.001

² **Дизайн:** рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование фазы IIIb с параллельными группами. **Цель:** оценить противовоспалительное действие олмесартана в дозе 20 мг/сут при монотерапии и в комбинации с правастатином в дозе 20 мг/сут (n=100) по сравнению с плацебо (n=99) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и любым из следующих патологических состояний, характеризующихся микровоспалением: атеросклероз (ишемическая болезнь сердца или атеросклероз периферических артерий), сахарный диабет 2 типа и/или уровень холестерина липопротеинов низкой плотности в диапазоне 3,9-6,5 ммоль/л. Пациентам без должного ответа на лечение, например, уровень диастолического артериального давления (АД) в положении сидя ≥ 90 мм рт. ст. дополнительно назначался гидрохлоротиазид в дозе 12,5 мг или 25 мг/сут. После периода двойной слепой терапии продолжительностью 6 недель все пациенты дополнительно получали правастатин 20 мг 1 раз в день вечером. Первичные конечные точки: уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) и фактора некроза опухоли альфа (вЧФНО-альфа), интерлейкина-6 (ИЛ-6), моноцитарного хемотаксического белка 1 (МХБ-1). **Результаты:** Через 6 недель терапии у пациентов с АГ в группе олмесартана отмечалось достоверное снижение уровня вЧСРБ (-15,1%; $p<0,05$), вЧФНО-альфа (-8,9%; $p<0,02$), ИЛ-6 (-14,0%; $p<0,05$) и МХБ-1 (-6,5%; $p<0,01$). Через 12 недель на фоне комбинированной терапии олмесартан+правастатин обнаружено еще более выраженное снижение уровня маркеров воспаления.

³ **Дизайн:** рандомизированное, контролируемое, открытое, проспективное исследование. **Цель:** оценить состояние подкожных ягодичных резистивных артерий у пациентов с АГ I стадии без сахарного диабета (61% мужчин; в возрасте 38-67 лет) исходно и через 1 год на фоне приема олмесартана медокомсила (20-40 мг) или атенолола (50-100 мг) плюс дополнительные препараты (гидрохлоротиазид, амлодипин или гидралазин) по мере необходимости для достижения целевого АД $<140/90$ мм рт. ст. Получены результаты биопсии 22 реципиентов атенолола, 27 реципиентов олмесартана медокомсила и 11 здоровых добровольцев из контрольной группы. **Результаты:** АД снижалось в сопоставимой степени при приеме олмесартана медокомсила (с $149\pm11/92\pm8$ до $120\pm9/77\pm6$ мм рт. ст.; $p<0,05$ [среднеестандартное отклонение]) и атенолола (с $147\pm10/90\pm6$ до $125\pm12/78\pm7$ мм рт. ст.; $p<0,05$) [$p<0,08$ для 40-недельного лечения среднее между группами]. Через 1 год лечения отношение стенки к просвету в артериях у пациентов, получавших олмесартана медокомсил, значительно уменьшилось (с 14,9% до 11,1%; $p<0,01$), в то время как у пациентов, принимавших атенолол, существенных изменений в артериях не наблюдалось (с 16,0% до 15,5%; p не достоверно); соотношение стенки к просвету в контрольной группе составило 11,0%.

БАЗОВАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА КАРДОСАЛ ПЛЮС®

[фиксированная комбинация олмесартана медокомсила и гидрохлоротиазида 20 + 12,5 и 20 + 25 мг] от 05.06.2024

Показания к применению: артериальная гипертензия (при неэффективности монотерапии олмесартана медокомсилом). **Способ применения и дозы:** таблетки препарата Кардосал® плюс принимают внутрь в одно и то же время, независимо от времени приема пищи, 1 раз в сутки, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости (например, стаканом воды). Рекомендуемая доза составляет 1 таблетку препарата Кардосал® плюс, содержащего 20 мг олмесартана медокомсила и 12,5 мг гидрохлоротиазида. **Максимальная суточная доза препарата Кардосал® плюс** составляет 20 мг олмесартана медокомсила и 25 мг гидрохлоротиазида. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к олмесартану медокомсилу, гидрохлоротиазиду или другим производным сульфонамидов или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав; почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), состояние после трансплантации почки (нет опыта клинического применения); печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) [риск развития печеночной комы], обструкция желчевыводящих путей и холестаз; рефрактерные гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия и симптоматическая гиперурикемия; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы; одновременное применение с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); беременность; период грудного вскармливания; первичный альдостеронизм; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

БАЗОВАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ КАРДОСАЛ® 10, КАРДОСАЛ® 20 ИЛИ КАРДОСАЛ® 40

[олмесартана медокомсил 10, 20 и 40 мг, соответственно] от 05.06.2024

Показания к применению: лечение эссенциальной гипертензии у взрослых, лечение эссенциальной гипертензии у детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет. **Способ применения и дозы:** внутрь. Препарат принимают в одно и то же время независимо от времени приема пищи 1 раз в сутки, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Для подбора необходимого режима дозирования целесообразно применять наиболее подходящую дозировку препарата: 10 мг, 20 мг или 40 мг [возможно применение препаратов Кардосал® 10, Кардосал® 20 или Кардосал® 40, соответственно]. **Максимальная суточная доза** составляет 40 мг. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; обструкция желчевыводящих путей; почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина менее 20 мл/мин), состояние после трансплантации почки (нет опыта клинического применения); печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью, нет опыта клинического применения); беременность; период грудного вскармливания; возраст до 6 лет (эффективность и безопасность не установлены); наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы; одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией; первичный гиперальдостеронизм.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

Если у Вас имеется информация о нежелательном явлении, пожалуйста, сообщите об этом на электронный адрес AE-BC-RU@berlin-chemie.com
RU_CAR_13_2024_v01_print. Одобрено: 13 ноября 2024

ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНФОРМАЦИЕЙ О ЛЕКАРСТВЕННОМ ПРЕПАРАТЕ КАРДОСАЛ, ИСПОЛЬЗУЯ QR-КОД

Кардосал® 40



Кардосал® 20



Кардосал® 10



Кардосал® плюс®



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

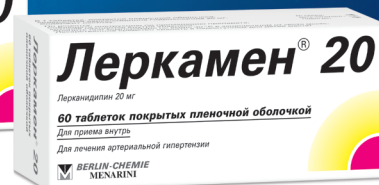
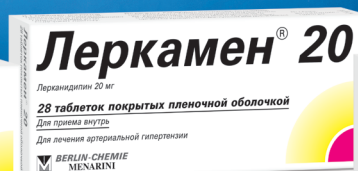
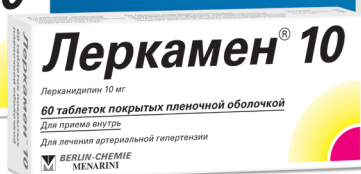
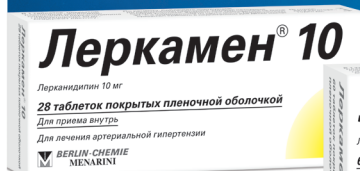
000 Берлин-Хеми/А.Менарини, 123112, Россия, г. Москва,
Пресненская набережная, д. 10, БЦ Башня на Набережной, Блок Б,
тел. (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01.

Леркамен®

Лерканидипин



Лерканидипин —
эффективное снижение АД
и хорошая переносимость^{1, 2}



Базовая информация по препарату Леркамен® от 01.08.2024

Международное непатентованное наименование: лерканидипин, в дозе 10 мг и 20 мг.

Показания к применению: препарат показан к применению у взрослых старше 18 лет. Артериальная гипертензия I-II степени у взрослых пациентов.

Режим дозирования: рекомендуемая доза – 10 мг (1 таблетка препарата Леркамен® 10 или ½ таблетки препарата Леркамен® 20) в сутки. В зависимости от индивидуальной переносимости препарата пациентом, доза может быть увеличена до 20 мг (2 таблетки препарата Леркамен® 10 или 1 таблетка препарата Леркамен® 20). Терапевтическая доза подбирается постепенно, так как максимальное антигипертензивное действие развивается приблизительно через 2 недели после начала приема препарата. При недостаточной эффективности монотерапии препарат Леркамен® можно принимать в комбинации с другими гипотензивными средствами, такими как бета-адреноблокаторы (атенолол), диуретики (гидрохлоротиазид) или ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл).

Способ применения: внутрь, 1 раз в сутки, не менее чем за 15 минут до еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. Препарат не следует принимать одновременно с грейпфрутом или грейпфрутовым соком.

Противопоказания: гиперчувствительность к лерканидипину, другим производным дигидропиридина или к любому из вспомогательных веществ; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; нестабильная стенокардия; обструкция выносящего тракта левого желудочка; острый инфаркт миокарда и в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (СКФ < 30 мл/мин), включая пациентов, находящихся на диализе; беременность и период грудного вскармливания; применение у женщин детородного возраста, не пользующихся надежными методами контрацепции; одновременное применение с мощными ингибиторами CYP3A4 (кетоназол, итраконазол, эритромицин, ритонавир, тролеандомицин), с циклоспорином; одновременное применение с грейпфрутом или грейпфрутовым соком. Полная информация содержится в общей характеристике лекарственного препарата Леркамен® 10 и Леркамен® 20.

1. Barrios V, Navarro A, Esteras A, Luque M, Romero J, Tamargo J, Prieto L, Carrasco JL, Herranz I, Navarro-Cid J, Ruilope LM; Investigators of ELYPSE Study (Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad). Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE Study. Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad. Blood Press. 2002;11(2):95-100. doi: 10.1080/08037050211265. PMID: 12035878. 2. Leonetti G, Magnani B, Pessina AC, Rappelli A, Trimarco B, Zanchetti A; COHORT Study Group. Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. Am J Hypertens. 2002 Nov;15(11):932-40. doi: 10.1016/s0895-7061(02)03000-5. PMID: 12441211.

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. RU-LER-05-2024-v01-print. Одобрено: 18.09.2024. РЕКЛАМА
Если у Вас имеется информация о нежелательном явлении, пожалуйста, сообщите об этом на электронный адрес AE-BC-RU@berlin-chemie.com

Леркамен® 10



Леркамен® 20



Ознакомьтесь
с полной информацией
о лекарственном препарате,
используя QR-код



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

По лицензии Recordati

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини». 123112, г. Москва,
Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б.
Тел. (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>.