

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

№ 3, 2023

Том XVIII



ISSN 2077-6764

МЕДИА  СФЕРА

ФГБУ «НМИЦ кардиологии
им. ак. Е.И. Чазова»
Минздрава России

Издательство «Медиа Сфера»

«Кардиологический вестник» — научно-практический рецензируемый журнал
Выходит 4 раза в год

Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Scopus, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar.

Издательство «Медиа Сфера»:

127238 Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4
Тел.: (495) 482-43-29
Факс: (495) 482-43-12
E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru

Адрес для корреспонденции:

127238 Москва, а/я 54, «Медиа Сфера»
Отдел рекламы:
Тел.: (495) 482-06-04
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Отдел подписки:
Тел.: (495) 482-53-36
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Адрес редакции:

121552, Москва, ул. Академика Чазова, 15а
Тел.: (495) 414-72-77
e-mail: vestnik@cardio.ru
https://cardioweb.ru/kardiologicheskij-vestnik

Адрес для подачи статей:

http://www.cochrane.ru

Сотрудники редакции:

д.м.н. А.Л. Комаров (научный редактор)
Тел.: (495) 414-72-77
Е.В. Козлова
e-mail: vestnik@cardio.ru

Оригинал-макет изготовлен

Издательством «Медиа Сфера»
Компьютерный набор и верстка:
О.В. Ненашева, М.Л. Калужнин
Корректор: Т.В. Задонская, Д.П. Богданова

Полная или частичная публикация материалов, размещенных в журнале или на сайте, допускается только с письменного разрешения редакции.

Индексы по каталогу ООО «Агентство «Книга-Сервис»:

29573 — на год, 38935 — на полугодие,

АО «Агентство «Роспечать»:

80725 — на год, 80793 — на полугодие.

Подписано в печать 29.09.2023
Формат 60×90 1/8; тираж 5000 экз.
Усл. печ. л. 11,5
Заказ №406
Отпечатано в типографии «WAYprint»

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Том 18

№3 · 2023

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

И.Е. Чазова (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.
Р.С. Акчурин (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.
Е.В. Парфенова (Москва, Россия), профессор, д.м.н.

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

С.Н. Наконечников (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
А.А. Скворцов (Москва, Россия), профессор, д.м.н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ф.Т. Агеев (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
Д. Бальдассаре (Милан, Италия) профессор.
О.Л. Барбараш (Кемерово, Россия), член-корр. РАН, профессор, д.м.н.
Т.В. Бызова (Кливленд, США), д.м.н., член Американской ассоциации сердца
А.С. Гальявич (Казань, Россия), член-корр. АН РТ, профессор, д.м.н.
С.П. Голицын (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
В.И. Капелько (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
А.М. Караськов (Новосибирск, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.
Р.С. Карпов (Томск, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.
Ю.А. Карпов (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
В.В. Кухарчук (Москва, Россия), член-корр. РАН, профессор, д.м.н.
И.В. Медведева (Тюмень, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.
Е.В. Ошепкова (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
А.Н. Самко (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
В.Б. Сергиенко (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
С.Н. Терещенко (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
С.К. Терновой (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.
В.А. Ткачук (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.б.н.
Г.Г. Хубулава (Санкт-Петербург, Россия), член-корр. РАН, профессор, д.м.н.
В.П. Ширинский (Москва, Россия), профессор, д.м.н.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

К.Г. Адамян (Ереван, Армения), академик НАН, профессор, д.м.н.
В.А. Азизов (Баку, Азербайджан), профессор, д.м.н.
А.Н. Закирова (Уфа, Россия), профессор, д.м.н.
Р.Д. Курбанов (Ташкент, Узбекистан), профессор, д.м.н.
В.З. Ланкин (Москва, Россия), профессор, д.б.н.
В.П. Масенко (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
А.Г. Мрочек (Минск, Белоруссия), академик НАН РБ, профессор, д.м.н.
Ю.П. Никитин (Новосибирск, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.
М.Ю. Огарков (Кемерово, Россия), профессор, д.м.н.
О.Д. Остроумова (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
А.Ю. Постнов (Москва, Россия) д.м.н.
А.Н. Рогоза (Москва, Россия), профессор, д.б.н.
С.В. Шлык (Ростов-на-Дону, Россия), профессор, д.м.н.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: www.mediasphera.ru. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Медиа Сфера».

Federal State budget organization National
medical research center of cardiology
named after academician E.I. Chazov
of the Ministry of healthcare
of the Russian Federation

Russian Cardiology Bulletin

№3' 2023

Vol. XVIII

Russian Cardiology Bulletin

Vol. 18

No. 3 · 2023

Journal is indexed in **RSCI (Russian Science Citation Index)**, **Scopus**, **Web of Science (Russian Science Citation Index — RSCI)**, **Ulrich's Periodicals Directory**, **Google Scholar**.

MEDIA SPHERA Publishing Group:

Dmitrovskoe sh. 46-2, Moscow,
127238 Russia
Tel.: (495) 482-43-29
Fax: (495) 482-43-12
E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru

Correspondence address:

Moscow, P.O. Box 54, 127238 Russia
Media Sphera

Advertising department: (495) 482-06-04

E-mail: reklama@mediasphera.ru

Subscription department:

(495) 482-53-36

E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Address of the editorial office:

121552, Russian Federation, Moscow
Chazov str., 15a
Phone: (495)414-72-77

A.L. Komarov (scientific editor)

E.V. Kozlova

e-mail: vestnik@cardio.ru

<https://cardioweb.ru/kardiologicheskij-vestnik>

EDITOR-IN-CHIEF

S.A. Boytsov (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

I.E. Chazova (Moscow, Russia)

R.S. Akchurin (Moscow, Russia)

E.V. Parfenova (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

S.N. Nakonechnikov (Moscow, Russia)

A.A. Skvortsov (Moscow, Russia)

ASSOCIATE EDITORS

F.T. Ageev (Moscow, Russia)

D. Baldassarre (Milan, Italy)

O.L. Barbarash (Kemerovo, Russia)

T.V. Byzova (Cleveland, USA)

A.S. Galyavich (Kazan, Russia)

S.P. Golitsyn (Moscow, Russia)

G.G. Hubulava (Saint-Petersburg, Russia)

V.I. Kapelko (Moscow, Russia)

A.M. Karaskov (Novosibirsk, Russia)

R.S. Karpov (Tomsk, Russia)

Yu.A. Karpov (Moscow, Russia)

V.V. Kuharchuk (Moscow, Russia)

I.V. Medvedeva (Tyumen, Russia)

E.V. Oshchepkova (Moscow, Russia)

A.N. Samko (Moscow, Russia)

V.B. Sergienko (Moscow, Russia)

V.P. Shirinskiy (Moscow, Russia)

S.N. Tereshchenko (Moscow, Russia)

S.K. Ternovoy (Moscow, Russia)

V.A. Tkachuk (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

K.G. Adamyan (Yerevan, Armenia), V.A. Azizov (Baku, Azerbaijan),

R.D. Kurbanov (Tashkent, Uzbekistan), V.Z. Lankin (Moscow, Russia),

V.P. Masenko (Moscow, Russia), A.G. Mrotchek (Minsk, Belarus),

Yu.P. Nikiĭin (Novosibirsk, Russia), M.Yu. Ogarkov (Kemerovo, Russia),

O.D. Ostroumova (Moscow, Russia), A.Yu. Postnov (Moscow, Russia),

A.N. Rogoza (Moscow, Russia), S.V. Shlyk (Rostov-on-Don, Russia),

A.N. Zakirova (Ufa, Russia)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Шахраманова Ж.А., Аманатова В.А., Нарусов О.Ю., Осмоловская Ю.Ф., Саидова М.А., Ганаев К.Г., Ширяев А.А., Акчурин Р.С., Терещенко С.Н.

Особенности оценки гемодинамики у пациентов с центрифугальной системой вспомогательного кровообращения6

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Качнов В.А., Тыренко В.В., Кольцов А.В., Бологов С.Г., Коцоева О.Т.

Новый фенотип пациента с сердечной недостаточностью со «сверхнормальной фракцией выброса левого желудочка»16

Мангилева Т.А., Казанцева О.А., Драненко Н.Ю., Садовой В.И., Лищук А.Н.

Воспаление и тромбообразование при постперикардитомном синдроме23

Арингазина Р.А., Мусина А.З., Жолдасова Н.Ж., Дильмагамбетова Г.С., Сейтмаганбетова Н.А., Бхат С.

Синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта: особенности патогенеза, диагностики и катетерной аблации29

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Чубыкина У.В., Ежов М.В., Рожкова Т.А., Тамаева Б.М., Соколов А.А., Ершова А.И., Мешков А.Н., Михайлина В.И., Блохина А.В., Лимонова А.С., Копылова О.В., Шапошник И.И., Генкель В.В., Гуревич В.С., Уразгильдеева С.А., Трегубов А.В., Музалевская М.В., Воевода М.И., Тимощенко О.В., Шахтштейндер Е.В., Рагино Ю.И., Садыкова Д.И., Слестникова Е.С., Галимова Л.Ф., Космачева Е.Д., Намитокоев А.М., Алиева А.С., Галявич А.С., Ким З.Ф., Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю., Филиппов А.Е., Туктаров А.М., Воробьев А.С., Астраханцева И.Д., Богданов Д.Ю., Качковский М.А., Егорова А.В., Константинов В.О., Серебренническая М.П., Зафираки В.К., Бизяева Н.Н., Андросюк Н.Г., Киселева М.А., Григорьева Ю.Г., Кореннова О.Ю., Юхина Ю.Е., Девятова М.Д., Исаева А.В., Иванова О.Н., Васильев П.А., Авдеева И.В., Олейников В.Э., Воробьева Ю.А., Ермакова Ю.А., Муха Н.В., Зайцев Д.Н., Василенко П.В., Зыков М.В., Петелина Т.И., Микова Е.В., Беднова С.Е.

Комплаентность пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией: 5 лет наблюдения регистра РЕНЕССАНС35

Исаев Р.М., Комаров Р.Н., Исмаилбаев А.М., Торчинский Н.В., Полибин Р.В., Вязовиченко Ю.Е., Ткачев М.И., Башмаков Н.С., Танделова П.О.

Сравнение операций «хобота слона» и «замороженного хобота слона» в реконструктивной хирургии дуги аорты. Метаанализ ближайших и отдаленных результатов49

Илов Н.Н., Сурикова О.Н., Бойцов С.А., Пальникова О.В., Каримов И.Р., Нечепуренко А.А.

Значение показателей структурного и электрического ремоделирования предсердий для определения риска возникновения желудочковых аритмий у больных хронической сердечной недостаточностью60

Гвоздева А.Д., Соболевская М.С., Шарф Т.В., Кузнецова Т.В., Масенко В.П., Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г.

Влияние сакубитрила/валсартана на переносимость нагрузок, индекс массы миокарда и диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с СНсФВ и выраженной гипертонической гипертрофией левого желудочка67

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Барышева Н.А., Шорманова А.Г., Миронов В.М., Саидова М.А., Ширяев Г.А., Сапельников О.В., Жукова Н.С., Меркулова И.Н., Сухинина Т.С., Староверов И.И.

Гигантская псевдоаневризма правой коронарной артерии после успешно выполненного чрескожного коронарного вмешательства76

Кучин И.В., Саличкин Д.В., Комлев А.Е., Макеев М.И., Мкртычев Д.С., Смирнов С.М., Кабардиева М.Р., Имаев Т.Э., Саидова М.А.

Клинический случай закрытия дефекта межпредсердной перегородки у пациентки после транскатетерной пластики митрального клапана системой MitraClip NT82

ЮБИЛЕЙ

К юбилею Е.П. Панченко88

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ90

FRONT-PAGE ARTICLE

Shakhramanova Zh.A., Amanatova V.A., Narusov O.Yu., Osmolovskaya Yu.F., Saidova M.A., Ganaev K.G., Shiryayev A.A., Akchurin R.S., Tereshchenko S.H.
 Peculiarities of hemodynamic assessment in patients with centrifugal circulatory assist system6

REVIEW ARTICLES

Kachnov V.A., Tyrenko V.V., Koltsov A.V., Bologov S.G., Kotsoeva O.T.
 New phenotype of a patient with heart failure and «supra-normal left ventricular ejection fraction»16

Mangileva T.A., Kazantseva O.A., Dranenko N.Y., Sadovoi V.I., Lischuk A.N.
 Inflammation and thrombosis in post-pericardiotomy syndrome23

Aringazina R.A., Mussina A.Z., Zholdassova N.G., Dilmagambetova G.S., Seitmaganbetova N.A., Bhat S.
 Wolff-Parkinson-White syndrome: features of pathogenesis, diagnosis and catheter ablation29

ORIGINAL ARTICLES

Chubykina U.V., Ezhov M.V., Rozhkova T.A., Tamaeva B.M., Sokolov A.A., Ershova A.I., Meshkov A.N., Mikhailina V.I., Blokhina A.V., Limonova A.S., Kopylova O.V., Shaposhnik I.I., Genkel V.V., Gurevich V.S., Uragildeeva S.A., Tregubov A.V., Muzalevskaya M.V., Voevoda M.I., Timoshchenko O.V., Shakhtshneider E.V., Ragino Yu.I., Sadykova D.I., Slastnikova E.S., Galimova L.F., Kosmacheva E.D., Namitokov A.M., Alieva A.S., Galyavich A.S., Kim Z.F., Korneva V.A., Kuznetsova T.Yu., Filippov A.E., Tuktarov A.M., Vorobyov A.S., Astrakhantseva I.D., Bogdanov D.Yu., Kachkovsky M.A., Egorova A.V., Konstantinov V.O., Serebrenitskaya M.P., Zafiraki V.K., Bizyaeva N.N., Androsyuk N.G., Kiseleva M.A., Grigorieva Yu.G., Korennova O.Yu., Yukhina Yu.E., Devyatova M.D., Isaeva A.V., Ivanova O.N., Vasiliev P.A., Avdeeva I.V., Oleinikov V.E., Vorobieva Yu.A., Ermakova Yu.A., Mukha N.V., Zaitsev D.N., Vasilenko P.A., Zykov M.V., Petelina T.I., Mikova E.V., Bednova S.E.
 Compliance of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: 5-year follow-up of the RENAISSANCE registry35

Isaev R.M., Komarov R.N., Ismailbaev A.M., Torchinskiy N.V., Polibin R.V., Vyazovichenko Yu.E., Tkachev M.I., Bashmakov N.S., Tandelova P.O.
 Elephant trunk and frozen elephant trunk in reconstructive surgery of the aortic arch. Meta-analysis of immediate and long-term results49

Ilov N.N., Surikova O.N., Boytsov S.A., Palnikova O.V., Karimov I.R., Nechepurenko A.A.
 Indicators of structural and electrical atrial remodeling in predicting the risk of ventricular tachyarrhythmia in patients with chronic heart failure60

Gvozdeva A.D., Sobolevskaya M.S., Sharf T.V., Kuznetsova T.V., Masenko V.P., Ageev F.T., Ovchinnikov A.G.
 Influence of sacubitril/valsartan on exercise tolerance, left ventricular mass index and diastolic function in patients with HFpEF and left ventricular hypertrophy67

CASE REPORTS

Barysheva N.A., Shormanova A.G., Mironov V.M., Saidova M.A., Shiryayev G.A., Sapelnikov O.V., Zhukova N.S., Merkulova I.N., Sukhinina T.S., Staroverov I.I.
 Giant pseudoaneurysm of the right coronary artery after successful percutaneous coronary intervention76

Kuchin I.V., Salichkin D.V., Komlev A.E., Makeev M.I., Mkrtychyev D.S., Smirnov S.M., Kabardieva M.R., Imaev T.E., Saidova M.A.
 Atrial septal defect closure after transcatheter mitral valve repair with the MitraClip NT system82

ANNIVERSARY

By the anniversary of E.P. Panchenko88

INSTRUCTION FOR AUTHORS90

Особенности оценки гемодинамики у пациентов с центрифугальной системой вспомогательного кровообращения

© Ж.А. ШАХРАМАНОВА¹, В.А. АМАНАТОВА¹, О.Ю. НАРУСОВ¹, Ю.Ф. ОСМОЛОВСКАЯ¹,
М.А. САИДОВА¹, К.Г. ГАНАЕВ¹, А.А. ШИРЯЕВ¹, Р.С. АКЧУРИН¹, С.Н. ТЕРЕШЕНКО^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия

Резюме

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — одна из ведущих причин увеличения смертности населения, в том числе в Российской Федерации. Методика имплантации устройства вспомогательной поддержки левого желудочка (LVAD) используется во всем мире и приобретает большую распространенность, особенно в условиях увеличения заболеваемости ХСН и дефицита донорских органов. Наиболее современным устройством длительной механической поддержки кровообращения является HeartMate3. Настоящий обзор призван осветить особенности гемодинамики, связанные с имплантацией системы HeartMate3. Адекватность оценки взаимосвязи настроек работы прибора и собственной гемодинамики сердца могут позволить обеспечить необходимую гемодинамическую поддержку для каждого пациента с устройствами LVAD. Однако на данный момент существует ряд нерешенных вопросов, касающихся как критериев отбора на оперативное вмешательство, так и послеоперационного наблюдения. Требуется проведение дополнительных исследований для модификации протоколов наблюдения пациентов с устройствами HeartMate3.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, механическая поддержка кровообращения, центрифугальная система вспомогательного кровообращения.

Информация об авторах:

Шахраманова Ж.А. — <https://orcid.org/0009-0007-9478-9530>

Аманатова В.А. — <https://orcid.org/0000-0002-0678-9538>

Нарусов О.Ю. — <https://orcid.org/0000-0003-2960-0950>

Осмоловская Ю.Ф. — <https://orcid.org/0000-0002-7827-2618>

Саидова М.А. — <https://orcid.org/0000-0002-3233-1862>

Ганаев К.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-8438-2450>

Ширяев А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-3325-9743>

Акчурин Р.С. — <https://orcid.org/0000-0002-2105-8258>

Терешенко С.Н. — <https://orcid.org/0000-0001-9234-6129>

Автор, ответственный за переписку: Аманатова В.А. — e-mail: amanatova.v@yandex.ru

Как цитировать:

Шахраманова Ж.А., Аманатова В.А., Нарусов О.Ю., Осмоловская Ю.Ф., Саидова М.А., Ганаев К.Г., Ширяев А.А., Акчурин Р.С., Терешенко С.Н. Особенности оценки гемодинамики у пациентов с центрифугальной системой вспомогательного кровообращения. *Кардиологический вестник*. 2023;18(3):6–15. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2023180316>

Peculiarities of hemodynamic assessment in patients with centrifugal circulatory assist system

© ZH.A. SHAHRAMANOVA¹, V.A. AMANATOVA¹, O.YU. NARUSOV¹, YU.F. OSMOLOVSKAYA¹, M.A. SAIDOVA¹,
K.G. GANAEV¹, A.A. SHIRYAEV¹, R.S. AKCHURIN¹, S.N. TERESHCHENKO^{1,2}

¹Chazov National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Chronic heart failure (CHF) is one of the leading causes of increased mortality. The same is true for the Russian Federation. Left ventricular assist device (LVAD) implantation technique is used worldwide and becoming more common, especially in context of higher prevalence of CHF and shortage of donor organs. The most modern device for long-term mechanical circulatory support (MPC) is the HeartMate3. This review is intended to highlight the hemodynamic features associated with implantation of the HeartMate3 system. Adequate assessment of relationship between device settings and own hemodynamics can provide necessary hemodynamic support for each patient with LVAD devices. However, there are still some unresolved issues regarding selection criteria and postoperative follow-up. Additional studies are required to modify the protocols for monitoring of patients with HeartMate3 devices.

Keywords: chronic heart failure, mechanical circulatory support, centrifugal circulatory support system.

Information about the authors:

Shakhramanova Zh.A. — <https://orcid.org/0009-0007-9478-9530>
Amanatova V.A. — <https://orcid.org/0000-0002-0678-9538>
Narusov O.Yu. — <https://orcid.org/0000-0003-2960-0950>
Osmolovskaya Yu.F. — <https://orcid.org/0000-0002-7827-2618>
Saidova M.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3233-1862>
Ganaev K.G. — <https://orcid.org/0000-0002-8438-2450>
Shiryayev A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3325-9743>
Akchurin R.S. — <https://orcid.org/0000-0002-2105-8258>
Tereshchenko S.N. — <https://orcid.org/0000-0001-9234-6129>
Corresponding author: Amanatova V.A. — e-mail: amanatova.v@yandex.ru

To cite this article:

Shakhramanova ZhA, Amanatova VA, Narusov OYu, Osmolovskaya YuF, Saidova MA, Ganaev KG, Shiryayev AA, Akchurin RS, Tereshchenko SH. Peculiarities of hemodynamic assessment in patients with centrifugal circulatory assist system. *Russian Cardiology Bulletin*. 2023;18(3):6–15. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2023180316>

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — одно из наиболее распространенных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, а также одна из ведущих причин снижения качества жизни и увеличения смертности населения [1].

Согласно российским исследованиям ЭПОХА-ХСН и ЭПОХА-О-ХСН, распространенность ХСН в РФ составляет 7% случаев (7,9 млн человек), среди которой на терминальную стадию приходится до 2,1% (2,4 млн человек) [2]. В регистре ХСН (RUSSIAN HOspital Heart Failure Registry — RUS-HFR) было продемонстрировано, что несмотря на значимую долю пациентов с сердечной недостаточностью (СН) со сниженной фракцией выброса (СНнФВ), получающих многокомпонентную терапию, смертность их в течение 3 лет составляет 20–48%, повторно госпитализируются 28–100% пациентов [3]. Прогноз больных с прогрессирующей СН III–IV функционального класса (ФК) по NYHA остается неблагоприятным, несмотря на внедрение в практику новых медикаментозных препаратов [4].

Ранее единственным способом лечения терминальной стадии ХСН, рефрактерной к медикаментозной терапии, являлась трансплантация сердца. Однако в настоящий момент актуальна проблема нехватки донорских органов. Кроме того, существует ряд ограничений к проведению трансплантации: возрастной критерий, наличие системных заболеваний, метастатические или агрессивные злокачественные опухоли с ожидаемой продолжительностью жизни менее 2 лет, цирроз печени, хрупкость/выраженное ожирение пациента. На данный момент пациентам может быть предложен альтернативный метод лечения тяжелой СНнФВ — имплантация устройства механической поддержки кровообращения (МПК) [5, 6].

Методика имплантации устройства вспомогательной поддержки левого желудочка (LVAD) используется во всем мире и приобретает большую распространенность, особенно в условиях увеличения заболеваемости ХСН и дефицита донорских органов. Уже несколько лет применение устройств МПК используется в РФ в качестве лечения терминальной СН. В среднем за год проводят 250–300 операций по трансплантации сердца, в то время как за 2020 г. 708 пациентов находились в листе ожидания трансплантации сердца. За этот период показатель смертности среди потенциальных реципиентов составил 7,5% (53 пациента)

[7]. Потребность системы здравоохранения РФ в методике имплантации LVAD составляет 800–950 имплантаций в год, в связи с чем необходима осведомленность широкого круга кардиологов о внедрении нового метода лечения и знание о принципах его работы [8]. Наиболее современным устройством длительной МПК является HeartMate3. По информации производителя, в мире выполнено уже более 22 тыс. операций по установке данного устройства. С 2020 г. НМЗ имплантируют в РФ, на сегодняшний день проведено 55 оперативных вмешательств по имплантации, из них 33 детям и 29 взрослым.

МПК

Применение МПК является частью лечения пациентов с терминальной СН согласно клиническим рекомендациям [9]. На данный момент разработано множество устройств МПК, которые могут быть экстракорпоральными, имплантируемыми или чрескожными и использоваться для кратковременной поддержки кровообращения у пациентов с нестабильной гемодинамикой, или в качестве долгосрочной терапии пациентам с тяжелой СНнФВ (рис. 1) [10–12].

Согласно европейским рекомендациям по лечению острой и хронической СН, устройства МПК могут быть использованы для улучшения симптомов и прогноза у пациентов с тяжелой ХСН. Имплантация кратковременной МПК должна рассматриваться как мост к выздоровлению, трансплантации сердца, имплантации устройств длительной МПК или к принятию решения по тактике ведения пациента [13]. Устройства для длительной поддержки кровообращения используются как мост к трансплантации сердца или в качестве окончательной долгосрочной терапии [14].

Устройства МПК первых поколений представляли экстракорпоральные пульсирующие устройства и имели значительно более высокие риски развития многих осложнений, таких как гемолиз или тромбоз устройства. Современные приборы LVAD, имеющие непрерывный поток, обеспечиваемый центрифугальным насосом, продемонстрировали лучшие результаты в сравнении с более старыми конструкциями с пульсирующим потоком [15]. За последние годы произошел переход от использования пульсирующих вспомогательных устройств для левого желудочка (ЛЖ) к применению меньших устройств непрерывного действия для обеспечения МПК у пациентов с СН [16].



Рис. 1. Методы вспомогательного кровообращения.
Fig. 1. Circulation assist techniques.

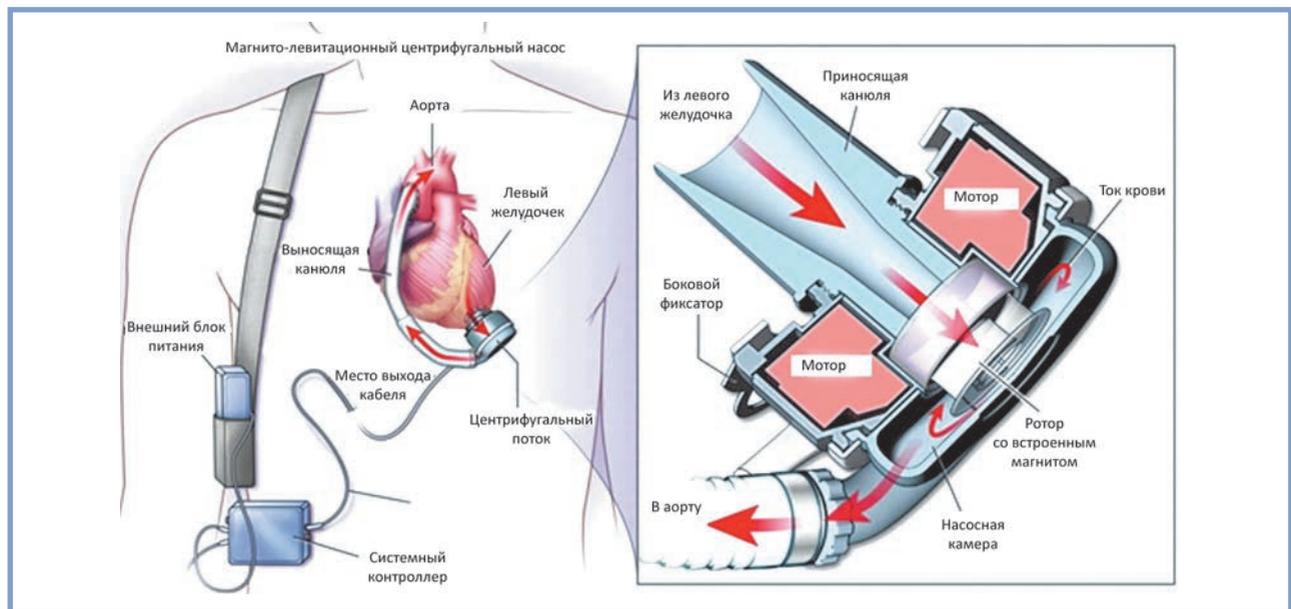


Рис. 2. Схематичное изображение устройства Heart Mate 3 [17].
Fig. 2. Scheme of the Heart Mate 3 device [17].

По данным недавно опубликованного исследования MOMENTUM 3, 1- и 2-летняя выживаемость после имплантации LVAD составляет 86,6 и 79% соответственно [17], а в регистре ELEVATE показатель 2-летней выживаемости был еще выше — 83,4% [18], что сопоставимо с результатами при трансплантации сердца [19]. В прогнозировании результатов и определения подходящих сроков для вмешательства помогает регистр INTERMACS, в котором пациенты разделены на профили от I (критический кардиогенный шок) до VII (прогрессирующая ХСН III ФК) [20]. У пациентов с профилем INTERMACS 4 и более, то есть у пациентов со стабильной гемодинамикой без необходимости в инотропной поддержке, мы видим лучшие резуль-

таты после имплантации LVAD, что свидетельствует о необходимости раннего обращения к врачу [4, 20].

Одним из наиболее современных устройств является HeartMate3 (HM3), состоящее из центрифугального насоса, приносящей и выносящей канюль, системного контроллера, внешнего источника питания и чрескожного кабеля (рис. 2) [21].

HM3 — имплантируемое устройство вспомогательной поддержки ЛЖ с непрерывным потоком, который достигается за счет работы центрифугального насоса, и используется в качестве окончательной долгосрочной терапии или в качестве моста к трансплантации сердца. Работа системы не зависит от сердечного цикла, обеспечивает раз-



Рис. 3. Пульсативность НМ3 [24].

Fig. 3. NM3 pulsatility [24].

грузку ЛЖ за счет снижения конечного диастолического давления ЛЖ и увеличения сердечного выброса (СВ) с последующим улучшением периферического кровотока органов-мишеней [22, 23].

Центрифугальные насосы обеспечивают непрерывный поток, что приводит к очень низкому пульсовому давлению. НМ3 обладает функцией пульсативности, которая достигается за счет создания небольшого искусственного импульса, изменяющего скорость работы устройства каждые 2 секунды, что может улучшить омывание контактирующих с кровью поверхностей устройства для предотвращения тромботических осложнений (рис. 3) [4].

Однако, несмотря на многие преимущества, современные устройства не лишены риска развития осложнений, в связи с чем требуют тщательной настройки оптимальных параметров работы LVAD для достижения адекватной гемодинамической поддержки [22]. Тромботические осложнения остаются одним из наиболее распространенных нежелательных явлений послеоперационного периода. К формированию тромбов приводит совокупность взаимосвязанных факторов, включая взаимодействие небиологических поверхностей с клетками крови, создание аномального нефизиологического потока и отсутствие адекватной антикоагулянтной терапии. Одной из областей, подверженной повышенному риску тромбообразования, является приносящая канюля, ввиду чего особенно важно ее правильное интраоперационное позиционирование параллельно межжелудочковой перегородке (МЖП) с целью избегания вихревого потока [25].

Особенности настройки работы прибора

Основные параметры работы НМ3: скорость, поток, индекс пульсации, мощность помпы (рис. 4) [21].

Скорость LVAD является основополагающим параметром для обеспечения адекватного кровотока пациента [26]. Изначальная настройка скорости насоса должна производиться интраоперационно под контролем чреспищеводной эхокардиографии (ЧпЭхоКГ) [6]. Подбор скорости основан на эхокардиографических и гемодинамических параметрах. Ее увеличение должно осуществляться постепенно после имплантации устройства [27].

Совокупность установленной скорости насоса, пред- и постнагрузки определяют степень разгрузки ЛЖ. Достижение оптимальной разгрузки ЛЖ — основная цель программирования скорости насоса LVAD. Низкая скорость не обеспечивает достаточный СВ. В то время как чрезмер-



Рис. 4. Интерфейс системного монитора НМ3.

Из архива отдела заболеваний миокарда и СН ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Fig. 4. NM3 System Monitor Interface

From the archive of the Department of Myocardial Diseases and Heart Failure of the Chazov National Medical Research Center for Cardiology).

ная разгрузка ЛЖ, встречающаяся при высоких скоростях, нежелательна в связи с риском таких последствий, как эффект присасывания МЖП, прогибание ее в полость ЛЖ, избыточная нагрузка на ПЖ, увеличение трикуспидальной регургитации (ТР) [28].

Следующий параметр работы НМ3 — поток насоса — является расчетным показателем. Его значение формируется на основании скорости помпы, гематокрита, пред- и постнагрузки [26].

Настройка прибора на каждом этапе включает подбор оптимального потока в зависимости от необходимого уровня разгрузки ЛЖ, размеров левого и правого желудочков, положения МЖП. Настройка потока должна осуществляться таким образом, чтобы обеспечить должную разгрузку ЛЖ, избегая избыточную нагрузку на правые отделы сердца [6]. Согласно современным рекомендациям, целевым является поток, при котором МЖП располагается по средней линии, аортальный клапан (АК) открывается 1:2, 1:3, митральная недостаточность (МН) близится к минимальной на фоне центрального венозного давления (ЦВД) <12 мм рт.ст. [27].

Таблица 1. Основные критерии ЭхоКГ для оценки эффективности имплантации устройства НМЗ

Table 1. Main echocardiography criteria for evaluating the effectiveness of НМЗ implantation.

| Показатель | До НМЗ | После НМЗ |
|------------|---------------------------------|--------------------------------|
| КДР, см | >5,9 | Уменьшение на 15% от исходного |
| МР, ст. | 2—3 | 1—2 |
| АК | Не более I степени регургитации | Открытие 1:2, 1:3 |

Примечание. КДР — конечный диастолический размер; МР — митральная регургитация; АК — аортальный клапан.

Еще один параметр работы LVAD — индекс пульсативности. Его значение обратно пропорционально оказываемой поддержке. Высокие показатели индекса пульсативности указывают на слабую поддержку НМЗ [17]. Достижение оптимальных параметров гемодинамики сопряжено с уменьшением риска нежелательных явлений [23].

После имплантации LVAD происходят существенные изменения гемодинамики, когда имплантированное устройство начинает работать параллельно с собственной насосной функцией ЛЖ. Особенно важно поддержание баланса для адекватной параллельной работы LVAD и ЛЖ пациента. Вклад ЛЖ в общий сердечный выброс может колебаться в зависимости от венозного возврата, общего периферического сопротивления, симпатической активности. Например, в ответ на физическую нагрузку, давление в ЛЖ начинает превышать среднее артериальное давление (САД), вследствие чего может увеличиваться частота открытия АК [6].

В настоящий момент 2-летняя выживаемость после имплантации LVAD достигла значений, схожих с таковыми после трансплантации сердца. Для получения лучших результатов принципиальным является достижение оптимальной гемодинамики для поддержания достаточного СВ и избегания гипер-/гиповолемии и правожелудочковой недостаточности. Взаимодействие НМЗ и собственного ЛЖ также зависит от контроля послеоперационного САД [26].

Измерение артериального давления (АД) — важный гемодинамический параметр, оказывающий влияние на функционирование LVAD. Пациенты с повышенным АД после имплантации LVAD, подобно любому пациенту с гипертензией, имеют более высокий риск развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), тромбозов эмболических осложнений и прогрессирования аортальной недостаточности. Целевое системное АД в послеоперационном периоде <85 мм рт.ст. Стоит отметить, что измерение АД традиционным способом после имплантации LVAD становится невозможным в связи с особенностью работы центрифугального насоса, создающего непрерывный ток крови, исключающего наличие систолического и диастолического тона. Измерение АД с помощью доплерографии является «золотым стандартом» измерения АД у таких пациентов, однако применение данного способа ограничено в амбулаторном звене и невозможно при самостоятельном контроле [22].

САД вносит значимый вклад в создание преднагрузки (наполнение желудочка пациента) и постнагрузки (системное сопротивление) и играет важную роль в достижении оптимальной гемодинамики за счет влияния на величину потока. Соблюдение баланса между разгрузкой ЛЖ и регулированием объема в малом круге кровообращения необходимо в связи с риском усугубления правожелудочковой недостаточности. При увеличении САД — повышение постнагрузки приводит к уменьшению потока, таким образом уменьшая

СВ и периферическую перфузию. При избыточной скорости насоса и снижении САД низкая постнагрузка приведет к чрезмерному потоку, перегрузке объемом, что особенно нежелательно для правых отделов сердца [26].

Оценка гемодинамики при имплантации НМЗ

Согласно рекомендациям Международного общества трансплантации сердца и легких (ISHLT), трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) — основополагающий неинвазивный метод визуализации, применяемый как в предоперационном периоде для определения показаний к имплантации устройства МПК, так и в послеоперационном периоде для динамического долгосрочного наблюдения пациентов после имплантации LVAD [29].

Основная цель проведения эхокардиографии — оценка степени разгрузки ЛЖ. Стандартный протокол исследования в послеоперационном периоде должен включать оценку анатомии и физиологии правых и левых отделов сердца, расположение приносящей и выносящей канюль, положение МЖП и оценку работы клапанного аппарата (табл. 1) [15, 29]. Несмотря на то, что эхокардиография является «золотым стандартом» визуализации сердца у пациентов с НМЗ, проведение исследования может быть затруднено в связи со сложностью измерения объемов и размеров ЛЖ из стандартной апикальной позиции из-за артефактов, связанных с расположением приносящей канюли в апикальной части ЛЖ [28].

При выполнении трансторакальной эхокардиографии для оценки адекватной разгрузки ЛЖ можно ориентироваться на положение МЖП (нейтральное/смещена вправо/смещена влево) в конце диастолы, и частоту открытия АК (открывается каждый сердечный цикл/открывается периодически/закрыт) [15, 23]. Нейтральное положение МЖП свидетельствует об адекватном наполнении ЛЖ. Если после имплантации НМЗ ЛЖ недостаточно разгружен, можно увидеть смещение перегородки вправо. В таком случае следует заподозрить недостаточный поток устройства или обструкцию выносящей канюли. Напротив, смещение перегородки влево может указывать на чрезмерную декомпрессию из-за высокой скорости насоса или на дисфункцию правых отделов [30].

Полость ЛЖ

Постоянный ток крови через насос LVAD приводит к снижению нагрузки на ЛЖ и улучшает его диастолическую функцию, таким образом способствуя уменьшению полости ЛЖ и увеличению ФВ [22, 31]. Важным параметром, влияющим на прогноз как в пред-, так и в послеоперационном периоде, является КДР ЛЖ. Известно, что

низкие предоперационные значения КДР (<5,9 см) ассоциированы с худшим прогнозом и более высокой смертностью по сравнению с пациентами, имеющими больший размер ЛЖ (>5,9 см) (71 против 85% за первый год, и 58 против 80% за второй год, $p=0,003$) [32]. Кроме того, оценка КДР является объективным способом определения степени декомпрессии ЛЖ после имплантации НМЗ [33]. Согласно рекомендациям по МПК, оптимальным является уменьшение КДР на 15% в течение 3 мес после имплантации LVAD [34]. На значение КДР прямое влияние оказывает скорость устройства. Увеличение потока НМЗ ассоциировано с уменьшением объема ЛЖ и изменением его формы в сторону конической. В то время как объем правого желудочка остается неизменным на фоне оптимальной скорости LVAD и может увеличиваться в объеме лишь при чрезмерном потоке, когда существует риск парадоксального движения МЖП в сторону ЛЖ [23]. Таким образом, измерение КДР в динамике помогает в оптимизации настроек устройства [33].

Митральный клапан

Функциональная МН часто развивается у пациентов с ХСН на фоне дилатации ЛЖ с постепенным расширением митрального кольца. Руководство ISHLT не содержит рекомендаций о необходимости одномоментной коррекции МН во время имплантации LVAD. Отсутствие четких указаний о хирургической коррекции МН обосновано тем, что поддержка НМЗ подразумевает постепенное устранение относительной МР за счет уменьшения давления наполнения ЛЖ, его размеров и улучшения коаптации створки клапана [34, 35]. У пациентов с умеренно-тяжелой МН благоприятный исход определяется уменьшением степени регургитации до легкой/умеренной и нормальной функцией правого желудочка на этом фоне [35, 36].

Многоцентровое исследование MOMENTUM 3 продемонстрировало уменьшение МН в течение 1 мес после имплантации НМЗ, а также отсутствие влияния тяжести МН до имплантации устройства на послеоперационный исход и выживаемость. Наиболее вероятно, этот феномен реализуется за счет особой конструкции НМЗ, которая, в отличие от предыдущих поколений устройств, имеет более короткую приносящую канюлю, за счет чего реже приводит к эффекту присасывания и лучше разгружает ЛЖ, способствуя более выраженному уменьшению МН. Таким образом, остаточная МН после имплантации НМЗ наблюдается реже [17, 37].

При отсутствии положительной динамики на митральном клапане, увеличении левого предсердия, можно судить о недостаточной декомпрессии ЛЖ и возможном снижении потока устройства [36, 38].

Выраженное уменьшение МН в ответ на механическую разгрузку ЛЖ не следует ожидать при наличии исходного структурного поражения клапана с развитием тяжелой МН [37]. В таком случае увеличение скорости работы LVAD исключительно для коррекции МН может противоречить конкурирующим целям оптимизации функции правого желудочка, открытию АК и предотвращению событий присасывания. Остаточная умеренно-выраженная МН после имплантации LVAD может способствовать развитию правожелудочковой недостаточности за счет увеличения легочно-сосудистого сопротивления (ЛСС), что негатив-

но влияет на прогноз, увеличивает количество повторных госпитализаций [35].

Аортальный клапан

Рекомендации ISHLT предлагают использовать регулировку скорости LVAD для обеспечения прерывистого открытия аортального клапана [22]. Частота и степень открытия АК при непрерывной работе LVAD зависит от исходной систолической функции ЛЖ, скорости насоса, степени разгрузки ЛЖ и давления пред- и постнагрузки [30]. Целевым является открытие АК каждый 2–3 сердечный цикл. Увеличение скорости работы LVAD приводит к уменьшению частоты открытия АК или к его полному закрытию. В то же время уменьшение скорости LVAD опасно снижением СВ и, как следствие, ухудшением периферического кровообращения. Таким образом, необходимо придерживаться скорости, достаточной для обеспечения адекватного СВ и не препятствующей открытию АК [39].

У пациентов с отсутствием собственного СВ и полной зависимостью от устройства будет наблюдаться стойкое закрытие АК. В свою очередь полное закрытие АК связано с риском тромбообразования в корне аорты и апикальной части ЛЖ ввиду постоянного стаза крови [30, 36]. Кроме того, периодическое открытие АК необходимо для предотвращения развития аортальной недостаточности и сращения створок клапана [39]. Створки закрытого клапана растягиваются в результате высокого трансаортального давления, вследствие чего формируется его патологическое ремоделирование [31]. Периодическое открытие АК связано с более высокими показателями выживаемости, меньшим риском тромботических осложнений и лучшей сохранностью функции ЛЖ. В то время как закрытый АК ассоциирован с худшим прогнозом выживаемости и повышенным риском тромботических событий [40].

Легочная гипертензия

Пациенты с тяжелой ХСН, как правило, имеют легочную гипертензию, высокое значение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) и повышенное ЛСС. Значимое повышение данных параметров в послеоперационном периоде является предиктором развития правожелудочковой недостаточности. Однако существуют данные о снижении СДЛА и устранении легочной гипертензии при оптимальной гемодинамике после имплантации LVAD [23]. Постепенное изменение гемодинамики заключается в увеличении общего СВ, который формируется из потока НМЗ и нативного СВ, с последующим снижением конечно-диастолического давления ЛЖ, что приводит к снижению давления заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК) [24]. Таким образом, в ранние послеоперационные сроки при оптимальных параметрах работы устройства мы можем наблюдать постепенное снижение СДЛА, ДЗЛК, ЛСС благодаря разгрузке легочного кровообращения [41].

Правый желудочек

Оценка правых камер сердца важна не только в послеоперационном периоде, но и является одним из важных кри-

Таблица 2. Обобщенная таблица критериев развития правожелудочковой недостаточности

Table 2. Summarized criteria for right ventricular failure

| ЭхоКГ | | КПОС | |
|------------|----------|-----------------|----------|
| Показатель | Значение | Показатель | Значение |
| ПЗР ПЖ, см | >3,1 | ЦВД/ДЗЛК | >0,63 |
| TAPSE, см | <1,4 | РАРi | <2 |
| RV FAC, % | <34 | ЦВД, мм рт.ст. | >18 |
| fwRVLS, % | <9,6 | ДЗЛК, мм рт.ст. | >18 |
| TR, ст. | >2 | | |
| ПЖ/ЛЖ | >0,75 | | |

Примечание. ПЗР ПЖ — передне-задний размер правого желудочка, TAPSE — систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана, RVLS — продольная деформация ПЖ, КПОС — катетеризация правых отделов сердца, ДЗЛК — давление заклинивания легочных капилляров, ЦВД — центральное венозное давление, РАРi — индекс пульсации легочной артерии.

триев отбора пациентов для имплантации LVAD. Одним из наиболее распространенных и сложно контролируемых осложнений послеоперационного периода является правожелудочковая недостаточность, которая, как правило, бывает спровоцирована избыточной преднагрузкой на ПЖ. Согласно последнему отчету Консорциума по МПК и академическим исследованиям (MCS-ARC), правожелудочковая недостаточность подразделяется на раннюю острую (интраоперационное развитие с необходимостью одномоментной имплантации правожелудочкового обхода (RVAD), раннюю постимплантационную (возникает до 30 дней после имплантации LVAD) и позднюю постимплантационную (развивается более чем через 30 дней после установки устройства). Вероятность ее развития составляет 3—35%. А выживаемость пациентов, нуждающихся в постоянной поддержке RVAD в течение 1 года, составляет приблизительно 50% [42]. Однако, несмотря на высокую значимость и актуальность, данная проблема остается нерешенной в связи с отсутствием четких прогностических критериев развития правожелудочковой недостаточности [43].

Риск правожелудочковой недостаточности зависит от клинических данных, таких как потребность в инотропной поддержке, исходных эхокардиографических критериев, оценивающих состояние правых отделов сердца, и инвазивных гемодинамических параметров, полученных при катетеризации правых отделов сердца (КПОС).

Визуализация правых камер сердца с помощью эхокардиографии в предоперационном периоде включает стандартные и расширенные показатели [36]. Однако традиционные параметры имеют низкую чувствительность в отношении прогнозирования правожелудочковой недостаточности [43]. Оптимальными для имплантации LVAD являются следующие значения: размер ПЖ <3 см, TAPSE (систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана) >1,4 см, RVFAC (фракция изменения площади ПЖ) >34%, fwRVLS (продольная деформация свободной стенки ПЖ) >9,6%, трикуспидальная недостаточность <II степени, соотношение ПЖ/ЛЖ <0,75 [44]. Высокую значимость в прогнозировании правожелудочковой недостаточности представляет показатель RVLS. Более того, при сравнении глобального (GLS) и сегментарного анализа деформации ПЖ выявлено превосходство GLS-анализа над сегментарным. В случае измерения сегментарной деформации ПЖ более высокую прогностическую ценность в прогнозировании развития ранней правожелудочковой недостаточности как при анализе в четырехкамерной позиции, так и в субкостальном доступе, показал анализ де-

формации свободной стенки ПЖ в сравнении с деформацией перегородки [43, 44].

КПОС перед имплантацией LVAD также имеет большое значение для выявления предикторов развития правожелудочковой недостаточности. Важными прогностическими параметрами гемодинамики являются ЛСС, ДЗЛК и ЦВД. Прогноз неблагоприятный в случае высоких значений легочно-сосудистого сопротивления и коэффициента ЦВД/ДЗЛК >0,63. Снижение отношения ЦВД/ДЗЛК на 0,1 ассоциировано с меньшим риском необходимости в поддержке RVAD [45].

Наиболее информативным является показатель пульсации легочной артерии (РАРi), который рассчитывается как систолическое ДЛА — диастолическое ДЛА/ЦВД. В отличие от соотношения ЦВД/ДЗЛК, РАРi является наиболее специфическим в отношении систолической функции правых отделов, т. к. менее подвержен влиянию левого сердца [44]. В исследовании G. Kang и соавт. было показано, что поддержка RVAD потребовалась 74% пациентов с РАРi <2,0. И наоборот, ни у одного пациента со значением РАРi >3,1 не развилась правожелудочковая недостаточность [45, 46]. Таким образом, РАРi является наиболее значимым и независимым предиктором развития правожелудочковой недостаточности у пациентов с НМ. Принимать во внимание значение РАРi необходимо при отборе пациентов для имплантации LVAD с целью улучшения периоперационных результатов [47].

После имплантации НМЗ скорость помпы и поток являются основными показателями работы устройства, влияющими на функцию ПЖ. Главным опасением в послеоперационном периоде является чрезмерно высокий поток, при котором может наблюдаться перегрузка правых камер сердца объемом и, как следствие, увеличение TR с развитием правожелудочковой недостаточности [28]. Согласно регистру INTERMACS, критерии развития правожелудочковой недостаточности включают: повышение ЦВД >18 мм рт.ст. с пониженным сердечным индексом (<2 л/мин/м²) при отсутствии повышенного ДЗЛК >18 мм рт.ст. с необходимостью имплантации RVAD или требующие длительной (>1-й недели) инотропной терапии, применения оксида азота [45]. Основные критерии правожелудочковой недостаточности представлены в табл. 2.

В обратном случае при чрезмерной разгрузке ЛЖ мы можем наблюдать снижение собственной насосной функции ПЖ за счет декомпрессии перегородки и уменьшения ее вклада в сократительную способность ПЖ, что также может способствовать прогрессированию правоже-

лудочковой недостаточности. В этих условиях существует риск присасывания перегородки, что впоследствии может приводить к повреждению миокарда и развитию аритмий [6, 42]. Таким образом, важно следовать основным мерам профилактики развития правожелудочковой недостаточности, которые включают медленное постепенное увеличение скорости помпы, контроль эхокардиографии и строгое соблюдение гидробаланса в раннем послеоперационном периоде. Своевременная оценка гемодинамики необходима для оптимизации терапии пациента с НМЗ.

Заключение

Лечение ХСН — многогранный процесс. Несмотря на успехи фармакологии, медикаментозная терапия не всегда в одиночку может помочь пациентам. В современном мире совершенствуются методы хирургической помощи. Наиболее перспективным из них является имплантация устройств

МПК, в частности HeartMate3. Данная генерация приборов обладает рядом преимуществ. Для достижения максимальной эффективности данного метода лечения необходимо проведение контрольных исследований и тщательная настройка параметров работы устройства. Поскольку общая продолжительность поддержки LVAD сохраняет рост, оценка долгосрочной гемодинамики приобретает все большее значение. Наиболее востребованным методом контроля по-прежнему является трансторакальная эхокардиография, однако в настоящий момент исследуемые показатели ограничены. Дальнейшего изучения требует вопрос прогнозирования правожелудочковой недостаточности, анализ новых параметров оценки эффективности данной терапии, в связи с чем необходимо наблюдение за пациентами с имплантированными устройствами для улучшения результатов применения НМЗ.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Tomasoni D, Adamo M, Lombardi CM, Metra M. Highlights in heart failure. *ESC Heart Failure Journal*. 2019;6(6):1105-1127. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12555>
- Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г., Бадин Ю.В., Бакулина Е.В., Виноградова Н.Г., Галвич А.С., Ионова Т.С., Камалов Г.М., Кечеджиева С.Г., Козиолова Н.А., Маленкова В.Ю., Мальчикова С.В., Мареев Ю.В., Смирнова Е.А., Тарловская Е.И., Щербинина Е.В., Якушин С.С. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4-14. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, Mareev VYu, Ageev FT, Artemjeva EG, Badin YuV, Bakulina EV, Vinogradova NG, Galyavich AS, Ionova TS, Kamalov GM, Kechedzhieva SG, Kozioilova NA, Malenkova VYu, Malchikova SV, Mareev YuV, Smirnova EA, Tarlovskaya EI, Shcherbinina EV, Yakushin SS. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4-14. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628>
- Ситникова М.Ю., Лясникова Е.А., Юрченко А.В., Трушкина М.А., Кулар А.А., Галенко В.Л., Иванов С.Г., Дупляков Д.В., Шлякто Е.В. Результаты 3 лет работы Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности (RUSSIAN HOspital Heart Failure Registry — RUS-HFR): взаимосвязь менеджмента и исходов у больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2018;58(10S):9-19. Sitnikova MYu, Lyasnikova EA, Yurchenko AV, Trukshina MA, Kuular AA, Galenko VL, Ivanov SG, Duplyakov DV, Shlyakhto EV. Results of 3 years work of the Russian hospital register of chronic heart failure (RUSSIAN HOspital Heart Failure Registry -RUS-HFR): relationship between management and outcomes in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2018;58(10S):9-19. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2483>
- Gustafsson F, Rogers JG. Left ventricular assist device therapy in advanced heart failure: patient selection and outcomes. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(5):595-602. <https://doi.org/10.1002/ehfj.779>
- Guglin M, Zucker MJ, Borlaug BA, Breen E, Cleveland J, Johnson MR, Panjrath GS, Patel JK, Starling RC, Bozkurt B; ACC Heart Failure and Transplant Member Section and Leadership Council. Evaluation for Heart Transplantation and LVAD Implantation: JACC Council Perspectives. *JACC: Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(12):1471-1487. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.01.034>
- Reiss N, Schmidt T, Workowski A, Willemens D, Schmitto JD, Haverich A, Bjarnason-Wehrens B. Physical capacity in LVAD patients: hemodynamic principles, diagnostic tools and training control. *International Journal of Artificial Organs*. 2016;39(9):451-459. <https://doi.org/10.5301/ijao.5000529>
- Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2020 году XIII сообщение регистра Российской кардиологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021;23(3):8-34. Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2020 13th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2021;23(3):8-34. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2021-3-8-34>
- Miller L, Birks E, Guglin M, Lamba H, Frazier OH. Use of Ventricular Assist Devices and Heart Transplantation for Advanced Heart Failure. *Circulation Research*. 2019;124(11):1658-1678. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.313574>
- Российское кардиологическое общество. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>
- Ferrari M, Kruzliak P, Spiliopoulos K. An insight into short- and long-term mechanical circulatory support systems. *Clinical Research in Cardiology*. 2015;104(2):95-111. <https://doi.org/10.1007/s00392-014-0771-6>
- Акчурин Р.С., Терешченко С.Н. Вспомогательное кровообращение и сердечная недостаточность. *Неотложная кардиология*. 2015;3:3-9. Akchurin RS, Tereshchenko SN. Auxiliary circulation and heart failure. *Emergency Cardiology*. 2015;3:3-9. (In Russ.).
- Немедикаментозное лечение хронической сердечной недостаточности. От интервенции к трансплантологии*. Под ред. Акчурина Р.С., Терешченко С.Н. М.: Яровейс; 2022;252-280. *Nemedikamentoznoe lechenie hronicheskoy serdечноj nedostatochnosti. Ot intervencii k transplantologii*. Pod red. Akchurina R.S., Tereshchenko S.N. M.: Jarovejs; 2022;252-280. (In Russ.).
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [published correction appears in Eur Heart J. 2021 Oct 14;:]. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- Miyagawa S, Toda K, Nakamura T, Yoshikawa Y, Fukushima S, Saito S, Yoshioka D, Saito T, Sawa Y. Building a bridge to recovery: the pathophys-

- iology of LVAD-induced reverse modeling in heart failure. *Surgery Today*. 2016;46(2):149-154. <https://doi.org/10.1007/s00595-015-1149-8>
15. Fine NM, Topilsky Y, Oh JK, Hasin T, Kushwaha SS, Daly RC, Joyce LD, Stulak JM, Pereira NL, Boilson BA, Clavell AL, Edwards BS, Park SJ. Role of echocardiography in patients with intravascular hemolysis due to suspected continuous-flow LVAD thrombosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2013;6(11):1129-1140. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.06.006>
 16. Selzman CH, Madden JL, Healy AH, McKellar SH, Koliopoulou A, Stehlik J, Drakos SG. Bridge to removal: a paradigm shift for left ventricular assist device therapy. *Annals of Thoracic Surgery*. 2015;99(1):360-367. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.07.061>
 17. Goldstein DJ, Naka Y, Horstmannshof D, Ravichandran AK, Schroder J, Ransom J, Itoh A, Uriel N, Cleveland JC Jr, Raval NY, Cogswell R, Suarez EE, Lowes BD, Kim G, Bonde P, Sheikh FH, Sood P, Farrar DJ, Mehra MR. Association of Clinical Outcomes With Left Ventricular Assist Device Use by Bridge to Transplant or Destination Therapy Intent: The Multicenter Study of MagLev Technology in Patients Undergoing Mechanical Circulatory Support Therapy With HeartMate 3 (MOMENTUM 3) Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology*. 2020;5(4):411-419. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.5323>
 18. Pettit SJ. HeartMate 3: real-world performance matches pivotal trial. *European Heart Journal*. 2020;41(39):3810-3812. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa642>
 19. Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, Meiser B, Rossano JW, Chambers DC, Yusef RD, Stehlik J; International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2017;36(10):1037-1046. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.07.019>
 20. Potapov EV, Antonides C, Crespo-Leiro MG, Combes A, Färber G, Hannan MM, Kukucka M, de Jonge N, Loforte A, Lund LH, Mohacsi P, Morshuis M, Netuka J, Özbaran M, Pappalardo F, Scandroglio AM, Schweiger M, Tsui S, Zimpfer D, Gustafsson F. 2019 EACTS Expert Consensus on long-term mechanical circulatory support. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2019;56(2):230-270. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezz098>
 21. Lim HS, Howell N, Ranasinghe A. The Physiology of Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices. *Journal of Cardiac Failure*. 2017;23(2):169-180. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2016.10.015>
 22. Imamura T, Chung B, Nguyen A, Sayer G, Uriel N. Clinical implications of hemodynamic assessment during left ventricular assist device therapy. *Journal of Cardiology*. 2018;71(4):352-358. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2017.12.001>
 23. Burkhoff D, Topkara VK, Sayer G, Uriel N. Reverse Remodeling With Left Ventricular Assist Devices. *Circulation Research*. 2021;128(10):1594-1612. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318160>
 24. Castagna F, Stöhr EJ, Pinsino A, Cockcroft JR, Willey J, Reshad Garan A, Topkara VK, Colombo PC, Yuzefpolskaya M, McDonnell BJ. The Unique Blood Pressures and Pulsatility of LVAD Patients: Current Challenges and Future Opportunities. *Current Hypertension Reports*. 2017;19(10):85. <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0782-6>
 25. Ortiz S, Vu V, Montes R, May-Newman K. Left Ventricular Flow Dynamics with the HeartMate3 Left Ventricular Assist Device: Effect of Inflow Cannula Position and Speed Modulation [published correction appears in *ASAIO J*. 2022 Mar 1;68(3):e59]. *ASAIO Journal*. 2021;67(12):1301-1311. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001523>
 26. Chivukula VK, Loera G, Dragoljic D, Martinez J, Beckman JA, Li S, Mahr C, Aliseda A. A Computational Hemodynamics Approach to Left Ventricular Assist Device (LVAD) Optimization Validated in a Large Patient Cohort. *ASAIO Journal*. 2022;68(7):932-939. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001606>
 27. Addetia K, Uriel N, Maffessanti F, Sayer G, Adaty S, Kim GH, Sarswat N, Fedson S, Medvedofsky D, Kruse E, Collins K, Rodgers D, Ota T, Jeevanandam V, Mor-Avi V, Burkhoff D, Lang RM. 3D Morphological Changes in LV and RV During LVAD Ramp Studies. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018;11(2 Pt 1):159-169. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.12.019>
 28. Estep JD. 3D Echocardiography and Ventricular Unloading With Continuous Flow LVAD: Potential Advantages to Optimize Patient Outcome. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018;11(2 Pt 1):170-172. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.01.022>
 29. Ammar KA, Umland MM, Kramer C, Sulemanjee N, Jan MF, Khandheria BK, Seward JB, Paterick TE. The ABCs of left ventricular assist device echocardiography: a systematic approach. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2012;13(11):885-899. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jes090>
 30. Patangi SO, George A, Pauli H, O'Leary D, Roysam C, Butt T, Schueler S, Prabhu M, MacGowan G. Management issues during HeartWare left ventricular assist device implantation and the role of transesophageal echocardiography. *Annals of Cardiac Anaesthesia*. 2013;16(4):259-267. <https://doi.org/10.4103/0971-9784.119173>
 31. John R, Mantz K, Eckman P, Rose A, May-Newman K. Aortic valve pathophysiology during left ventricular assist device support. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2010;29(12):1321-1329. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2010.06.006>
 32. Molina E, Jain A, Ahmed S, Lam P, Rao S, Hockstein M, Kadakkal A, Hofmeyer M, Rodrigo M, Chou J, Najjar S, Sheikh F. The impact of left ventricular size on outcomes after centrifugal-flow left ventricular assist device implantation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2022;62(1):ezab480. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezab480>
 33. Truong VT, Shreenivas S, Mazur W, Egnaczyk GF, Palmer C, Rao SD, Rame JE, Chung ES. Left Ventricular End-Diastolic Dimension and Clinical Outcomes After Centrifugal Flow Left Ventricular Assist Device Implantation. *ASAIO Journal*. 2022;68(2):220-225. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001449>
 34. William J, Mak V, Leet A, Kaye DM, Nanayakkara S. Optimal Mechanical Unloading in Left Ventricular Assist Device Recipients Relates to Progressive Up-Titration in Pump Speed. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2020;33(5):583-593. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2020.01.002>
 35. Noly PE, Duggal N, Jiang M, Nordsletten D, Bonini M, Lei I, Ela AAE, Haft JW, Pagani FD, Cascino TM, Tang PC. Role of the mitral valve in left ventricular assist device pathophysiology. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9:1018295. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1018295>
 36. Estep JD, Stainback RF, Little SH, Torre G, Zoghbi WA. The role of echocardiography and other imaging modalities in patients with left ventricular assist devices. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2010;3(10):1049-1064. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2010.07.012>
 37. Schreiber C, Dieterlen MT, Garbade J, Borger MA, Sieg F, Spampinato R, Dobrovic M, Meyer AL. Validation of mitral regurgitation reversibility in patients with HeartMate 3 LVAD implantation. *Artificial Organs*. 2022;46(1):106-116. <https://doi.org/10.1111/aor.14053>
 38. Flores AS, Essandoh M, Yerington GC, Bhatt AM, Iyer MH, Perez W, Davila VR, Tripathi RS, Turner K, Dimitrova G, Andritsos MJ. Echocardiographic assessment for ventricular assist device placement. *Journal of Thoracic Disease*. 2015;7(12):2139-2150. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.10.69>
 39. Tolpen S, Janmaat J, Reider C, Kallel F, Farrar D, May-Newman K. Programmed Speed Reduction Enables Aortic Valve Opening and Increased Pulsatility in the LVAD-Assisted Heart. *ASAIO Journal*. 2015;61(5):540-547. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000000241>
 40. Dobarro D, Urban M, Booth K, Wrightson N, Castrodeza J, Jungschlegler J, Robinson-Smith N, Woods A, Parry G, Schueler S, MacGowan GA. Impact of aortic valve closure on adverse events and outcomes with the HeartWare ventricular assist device. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2017;36(1):42-49. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2016.08.006>
 41. Papanthanasios M, Ruhparwar A, Kamler M, Rassaf T, Luedike P. Off-label use of pulmonary vasodilators after left ventricular assist device implantation: Calling in the evidence. *Pharmacology and Therapeutics*. 2020;214:107619. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107619>
 42. Kormos RL, Antonides CFJ, Goldstein DJ, Cowger JA, Starling RC, Kirklin JK, Rame JE, Rosenthal D, Mooney ML, Caliskan K, Messe SR, Teuteberg JJ, Mohacsi P, Slaughter MS, Potapov EV, Rao V, Schima H, Stehlik J, Joseph S, Koenig SC, Pagani FD. Updated definitions of adverse events for trials and registries of mechanical circulatory support: A consensus statement of the mechanical circulatory support academic research consortium. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2020;39(8):735-750. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.010>
 43. Liang LW, Jamil A, Mazurek JA, Urigo KA, Wald J, Birati EY, Han Y. Right Ventricular Global Longitudinal Strain as a Predictor of Acute and Early Right Heart Failure Post Left Ventricular Assist Device Implantation. *ASAIO Journal*. 2022;68(3):333-339. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001467>
 44. Stricagnoli M, Sciacaluga C, Mandoli GE, Rizzo L, Sisti N, Aboumarie HS, Benfari G, Maritan L, Tsioulpas C, Bernazzali S, Maccherini M, Na-

- tali BM, Focardi M, D'Ascenzi F, Lisi M, Valente S, Mondillo S, Cameli M. Clinical, echocardiographic and hemodynamic predictors of right heart failure after LVAD placement. *International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2022;38(3):561-570.
<https://doi.org/10.1007/s10554-021-02433-7>
45. Kang G, Ha R, Banerjee D. Pulmonary artery pulsatility index predicts right ventricular failure after left ventricular assist device implantation [published correction appears in *J Heart Lung Transplant*. 2017 Nov;36(11):1272]. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2016;35(1):67-73.
<https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.06.009>
46. Gonzalez MH, Wang Q, Yaranov DM, Albert C, Wolski K, Wagener J, Aggarwal A, Menon V, Jacob M, Tang W, Hsieh E, Taylor D, Tong M, Soltesz E, Estep JD, Starling RC, Joyce E. Dynamic Assessment of Pulmonary Artery Pulsatility Index Provides Incremental Risk Assessment for Early Right Ventricular Failure After Left Ventricular Assist Device. *Journal of Cardiac Failure*. 2021;27(7):777-785.
<https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.02.012>
47. Wagner T, Bernhardt AM, Magnussen C, Reichenspurner H, Blankenberg S, Grahm H. Right heart failure before LVAD implantation predicts right heart failure after LVAD implantation — is it that easy? *Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2020;15(1):113.
<https://doi.org/10.1186/s13019-020-01150-x>

Поступила 07.06.2023

Received 07.06.2023

Принята к печати 20.06.2023

Accepted 20.06.2023

Новый фенотип пациента с сердечной недостаточностью со «сверхнормальной фракцией выброса левого желудочка»

© В.А. КАЧНОВ¹, В.В. ТЫРЕНКО¹, А.В. КОЛЬЦОВ¹, С.Г. БОЛОГОВ¹, О.Т. КОЦОЕВА²

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства Обороны России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУ «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ, Россия

Резюме

В настоящее время основным критерием для распределения пациентов с сердечной недостаточностью (СН) на фенотипы является показатель фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Традиционно выделяют пациентов со сниженной, умеренно сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ. Однако продемонстрировано, что у больных СН и ФВ более 65% возрастает риск наступления летального исхода, а при ФВ 70% уровень смертности сопоставим с пациентами со значением ФВ 35—40%. Факторы риска развития и патогенез СН с сохраненной и сверхнормальной ФВ ЛЖ имеют целый ряд особенностей, что требует отдельного выделения фенотипа больных СН со сверхнормальной ФВ ЛЖ для дальнейшей стратификации риска и поиска наиболее оптимальных методов лечения данной когорты пациентов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сверхнормальная фракция выброса, сохраненная фракция выброса, классификация, фенотип.

Информация об авторах:

Качнов В.А. — <https://orcid.org/0000-0002-6601-5366>

Тыренко В.В. — <https://orcid.org/0000-0002-0470-1109>

Кольцов А.В. — <https://orcid.org/0000-0001-9881-4587>

Бологов С.Г. — <https://orcid.org/0000-0003-4045-7315>

Коцоева О.Т. — <https://orcid.org/0000-0002-6264-4878>

Автор, ответственный за переписку: Качнов В.А. — e-mail: kvasa@mail.ru

Как цитировать:

Качнов В.А., Тыренко В.В., Кольцов А.В., Бологов С.Г., Коцоева О.Т. Новый фенотип пациента с сердечной недостаточностью со «сверхнормальной фракцией выброса левого желудочка». *Кардиологический вестник*. 2023;18(3):16–22. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231803116>

New phenotype of a patient with heart failure and «supra-normal left ventricular ejection fraction»

© V.A. KACHNOV¹, V.V. TYRENKO¹, A.V. KOLTSOV¹, S.G. BOLOGOV¹, O.T. KOTSOEVA²

¹Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia;

²North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

Abstract

Currently, the main criterion for dividing patients with heart failure into phenotypes is left ventricular ejection fraction. Traditionally, patients with reduced, moderately reduced and preserved left ventricular ejection fraction are distinguished. However, the risk of death increases in patients with heart failure and ejection fraction >65%. Moreover, ejection fraction 70% is accompanied by mortality rate comparable to patients with ejection fraction 35—40%. Risk factors and pathogenesis of heart failure with preserved and supranormal left ventricular ejection fraction have some features that requires a separate identification of phenotype with heart failure with supranormal left ventricular ejection fraction for further risk stratification and searching for the most optimal treatment.

Keywords: chronic heart failure, supranormal ejection fraction, preserved ejection fraction, classification, phenotype.

Information about the authors:

Kachnov V.A. — <https://orcid.org/0000-0002-6601-5366>

Tyrenko V.V. — <https://orcid.org/0000-0002-0470-1109>

Koltsov A.V. — <https://orcid.org/0000-0001-9881-4587>

Bologov S.G. — <https://orcid.org/0000-0003-4045-7315>

Kotsoeva O.T. — <https://orcid.org/0000-0002-6264-4878>

Corresponding author: Kachnov V.A. — e-mail: kvasa@mail.ru

To cite this article:

Kachnov VA, Tyrenko VV, Koltsov AV, Bologov SG, Kotsoeva OT. New phenotype of a patient with heart failure and «supra-normal left ventricular ejection fraction». *Russian Cardiology Bulletin*. 2023;18(3):16–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231803116>

Введение

Эволюция понимания о классификации хронической сердечной недостаточности (ХСН) с начала XXI века привела к значительным изменениям в подходах к ее диагностике и лечению. Пациенты с сердечной недостаточностью (СН) представляют гетерогенную группу с разным прогнозом заболевания и различным ответом на проводимую медикаментозную терапию. В связи с этим в структуре нозологической единицы ХСН было выделено несколько основных фенотипов больных. Основным критерием в настоящее время для такого деления является величина фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и терапии острой и хронической СН от 2021 г. выдвигают следующие фенотипы ХСН: СН с сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ) (>50%), СН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ (41–49%) и СН со сниженной ФВ ЛЖ (<40%) [1]. Рекомендации Американского общества кардиологов от 2022 г. по лечению СН выделяют 4 фенотипа пациентов в зависимости от ФВ ЛЖ: СНсФВ ЛЖ (≥50%), СН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ (41–49%), СН со сниженной ФВ ЛЖ (<40%) и СН с улучшенной ФВ ЛЖ (предшествующая ФВ ЛЖ <40%, которая увеличилась на 10% и более и достигла значения >50%) [2]. В клинических рекомендациях Российского кардиологического общества отмечены ХСН с низкой ФВ (<40%), ХСН с промежуточной ФВ (от 40 до 49%) и ХСН с сохраненной ФВ (50% и более) [3].

Основная часть пациентов, которая была включена в крупные рандомизированные клинические исследования по СН, имела СН с низкой ФВ (обычно определяемая как ФВ <40%), в связи с чем в основном для этой категории больных в настоящее время разработаны подходы к терапии, способные улучшать прогноз.

Цель данного обзора — обосновать выделение нового фенотипа пациента с сердечной недостаточностью со сверхнормальной фракцией выброса левого желудочка (СНснФВ).

Современное состояние проблемы классификации сердечной недостаточности

Первым исследованием, в котором был применен термин «сохраненная фракция выброса», было CHARM (2003). В данной работе в качестве критерия состояния использован показатель ФВ ЛЖ >40% [4]. Первое упоминание о сверхнормальной ФВ ЛЖ как о патологическом состоянии зафиксировано J. Kahn еще в 1988 г., который расценивал его при наличии ФВ ЛЖ >85% [5]. Причем такое повышение ФВ ЛЖ было описано не только у относительно здоровых женщин, но и у пациентов с феохромоцитомой и тяжелой анемией. Данное состояние в основном рассматривалось как проявление гиперкинетического типа кровообращения [5–7]. В 2016 г. на основании анализа исследования MESA (Multi Ethnic Study of Atherosclerosis) при оцен-

ке ФВ ЛЖ по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца у здоровых лиц без известных сердечно-сосудистых заболеваний была выявлена U-образная закономерность по развитию в течение 10 лет ХСН и смерти. Обследуемых разделили на пациентов с низкой ФВ ЛЖ (<50%), низкой нормальной ФВ ЛЖ (50–55%) и нормальной ФВ ЛЖ (≥55%). Их средний возраст составил 61±10 лет, 47% из них — лица мужского пола. По сравнению с нормальной ФВ ЛЖ (≥55%) наличие низкой нормальной ФВ ЛЖ (50–55%) и низкой ФВ ЛЖ (<50%) ассоциировалось с увеличением риска прогрессирования ХСН в течение 10 лет с отношением шансов (ОШ) 3,64 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,76–7,52) и 9,52 (95% ДИ 5,63–17,52) соответственно [8]. Также, по данным регистра GRACE, у женщин с острым коронарным синдромом и ФВ ЛЖ >65% отмечалось повышение риска развития сердечного ареста или фибрилляции желудочков по сравнению с лицами с ФВ ЛЖ 55–65% [9].

В 2019 г. в журнале *European Heart Journal* была опубликована статья, в которой авторы изучали взаимосвязь между величиной ФВ ЛЖ и выживаемостью в большой гетерогенной клинической группе пациентов. В работу включены результаты 403 977 эхокардиографических исследований, выполненных у 203 135 больных. Средний возраст включенных лиц — 64 года, 52% были мужского пола, у 13% из них диагностирована ХСН. Наиболее частые значения ФВ ЛЖ составили 55–60% (34%) и 60–65% (26%). Из исследованных лиц 46 258 (23%) пациентов, которым было выполнено суммарно 108 578 (27%) эхокардиограмм, умерли. Ученными была выявлена U-образная зависимость между величиной ФВ ЛЖ и смертностью. Низшую точку данной U-образной кривой составили пациенты с ФВ 60–65%, а все остальные показатели ФВ ЛЖ имели большее ОШ развития летального исхода по сравнению с лицами с ФВ ЛЖ от 60 до 65%. Скорректированное ОШ риска летального исхода при ФВ ЛЖ ≥70% — 1,71 (95% ДИ 1,64–1,77). В то же время очень интересным представляется тот факт, что аналогичное ОШ отмечалось у пациентов с ФВ ЛЖ 35–40% — 1,73 (95% ДИ 1,66–1,80). У больных ФВ ЛЖ 55–60% и 65–70% также наблюдалось повышенное ОШ развития летального исхода — 1,06 (95% ДИ 1,04–1,08) и 1,17 (95% ДИ 1,14–1,20) соответственно [10]. Полученные авторами данные представлены на рис. 1.

В этом же исследовании отдельно анализировалась подгруппа пациентов с наличием ХСН и была выявлена аналогичная U-образная закономерность риска развития летального исхода у больных ХСН, на основе чего авторами впервые предложен новый 4-й фенотип пациента с ХСН в зависимости от ФВ ЛЖ. Так, помимо лиц с СН со сниженной ФВ (<40%), СН со средней ФВ (40–49%) и СНсФВ (>50%) [11] был введен термин сердечная недостаточность со сверхнормальной ФВ ЛЖ (supranormal ejection fraction) — СНснФВ (HFsnEF — heart failure with supra-normal left ventricular ejection fraction) [10].

Стоит отметить, что до настоящего времени понятие СНснФВ не включено в действующие клинические реко-

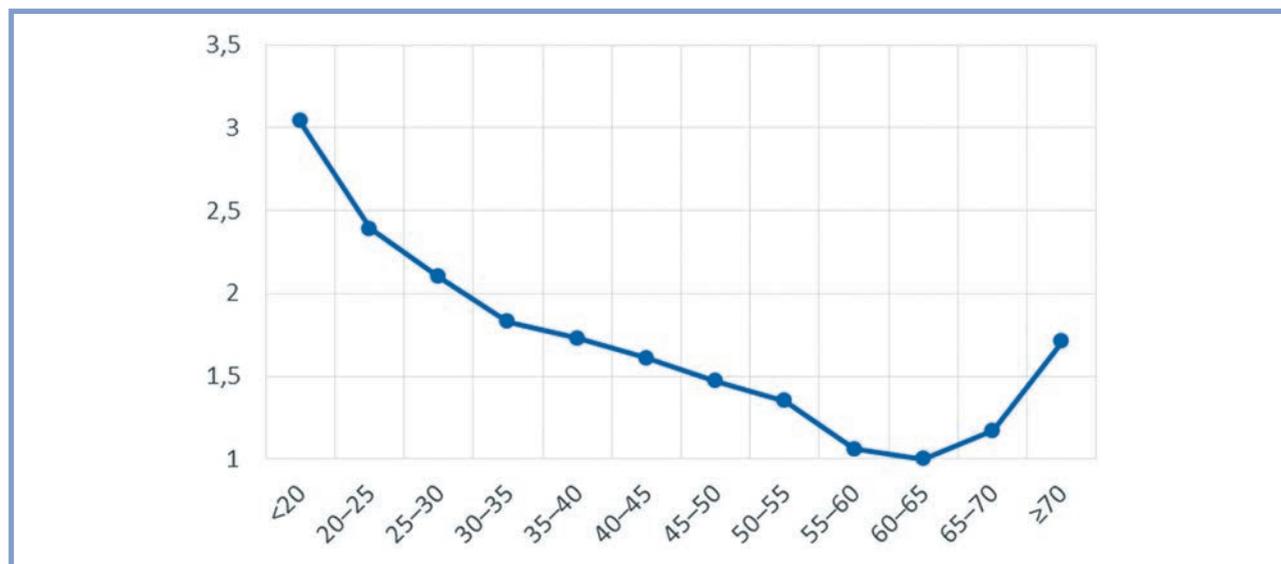


Рис. 1. Скорректированное отношение шансов развития летального исхода от всех причин в зависимости от фракции выброса левого желудочка (адаптировано из [10]).

ОШ — отношение шансов; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Fig. 1. Adjusted odds ratio for all-cause mortality depending on left ventricular ejection fraction (adapted from [10]).

мендации. В то же время в рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической СН от 2021 г. в разделе «Сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ» указано, что порогом ФВ ЛЖ для определения «нормы» являются ее значения выше 50%, наличие же очень высокой ФВ ЛЖ (например, выше 65–70%) должно побудить врача к поиску такой патологии, как амилоидоз сердца или гипертрофическая кардиомиопатия, где СНсФВ может быть результатом уменьшения конечного диастолического объема ЛЖ [1].

После публикации статьи в 2019 г., в которой впервые предложен новый термин СНсФВ [10], стали появляться новые работы, направленные на изучение данной проблемы и свидетельствующие о том, что пациенты с СНсФВ могут являться особой группой, требующей определенного лечения [12, 13].

В 2022 г. коллектив авторов провел анализ 2 крупных исследований — MESA (Multi Ethnic Study of Atherosclerosis) и DHS (Dallas Heart Study). В эти работы были включены пациенты без диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний, которым выполнялось МРТ сердца с оценкой ФВ ЛЖ. В анализ вошли больные ФВ ЛЖ $\geq 57\%$, и изучалась взаимосвязь развития основных нежелательных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) с показателем ФВ ЛЖ. В исследовании приняли участие 4703 человека из MESA и 2287 из DHS, у которых было выявлено 727 и 151 случаев МАСЕ соответственно. Риск МАСЕ являлся самым высоким у лиц с наибольшей ФВ ЛЖ в обеих когортах пациентов. Для MESA ОШ составило 1,27 (95% ДИ 1,01–1,60, $p=0,04$), а для DHS ОШ составило 1,72 (95% ДИ 1,05–2,79, $p=0,03$). Помимо этого, установлена значимая связь между показателями ФВ ЛЖ и индексом ударного объема левого желудочка ($p=0,02$) и показано, что наиболее высокое значение ФВ ЛЖ достоверно связано с повышенным риском МАСЕ у лиц с низким, но не высоким ударным объемом [14].

Нижняя граница значения ФВ ЛЖ для пациентов с СНсФВ несколько варьируется, хотя в современных ре-

комендациях она составляет 50% и более [1–3]. В то же время существуют гендерные морфологические различия размеров сердца: сердце у женщин характеризуется меньшими размерами, и существует отдельное понятие «маленького» сердца у женщин [7, 15, 16]. Этот аспект подчеркивается, в частности, в рекомендациях Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой визуализации (European Association of Cardiovascular Imaging, EACVI), в которых систолическая дисфункция определяется при ФВ ЛЖ $<52\%$ у мужчин и $<54\%$ у женщин [17]. Этот документ отражает тенденцию формирования более высокой ФВ ЛЖ у женщин, что опять же обусловлено меньшими размерами сердца по сравнению с лицами мужского пола.

Лица с СНсФВ в настоящее время согласно действующим рекомендациям входят в фенотип пациентов с СНсФВ (ФВ $>50\%$). Эти больные, как правило, по сравнению с пациентами с СН со сниженной ФВ характеризуются более старшим возрастом, среди них чаще встречаются фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия и не сердечно-сосудистые коморбидные заболевания. СНсФВ чаще страдают лица женского пола [1, 18, 19].

Пациенты с СНсФВ представляют достаточно гетерогенную группу больных. В настоящее время выявлен целый спектр клинических факторов риска развития СНсФВ, который включает пожилой возраст, женский пол, артериальную гипертензию в анамнезе, наличие сахарного диабета, ожирения, фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца. Лица с СНсФВ также имеют различные структурные и функциональные нарушения сердца. Эта неоднородность приводит к определенным трудностям в поиске эффективных методов лечения СНсФВ [20].

Разделение на фенотипы пациентов с СНсФВ в современных рекомендациях по диагностике и лечению сердечной недостаточности не приводится. В рекомендациях ESC предлагается разделение только больных СН со сниженной ФВ на фенотипы в зависимости от стратегии их терапии. Однако полученные данные о повышении шансов

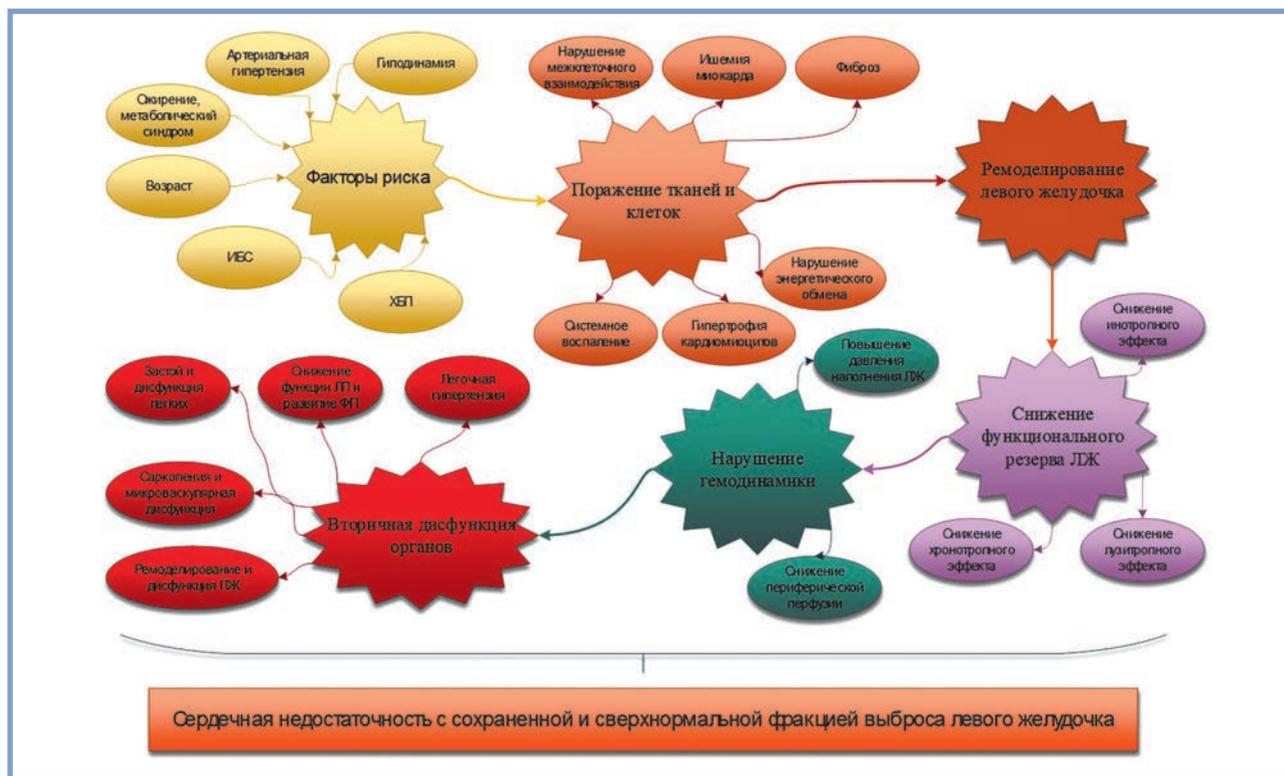


Рис. 2. Патогенез развития сердечной недостаточности с сохраненной и сверхнормальной фракцией выброса левого желудочка (адаптировано из [28]).

ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХБП — хроническая болезнь почек; ЛЖ — левый желудочек; ПЖ — правый желудочек.

Fig. 2. Pathogenesis of heart failure with preserved and supranormal left ventricular ejection fraction (adapted from [28]).

развития летального исхода у лиц с СНснФВ требуют выделение данного фенотипа пациентов в отдельную группу.

Патофизиологические особенности сердечной недостаточности со сверхнормальной фракцией выброса

Понимание патогенетического механизма формирования СНснФВ проистекает исходя из определения термина ФВ ЛЖ, который представляет отношение ударного объема крови ЛЖ к его конечно-диастолическому объему, выраженному в процентах. ФВ — основной показатель систолической функции ЛЖ. Она показывает, какая доля объема ЛЖ выбрасывается в аорту с каждым сердечным сокращением. Для вычисления ФВ ударный объем (т. е. разницу между конечно-диастолическим и конечно-систолическим объемами) следует разделить на конечно-диастолический объем. У больных с низкой сократимостью (т. е. с систолической дисфункцией) поддержание должного ударного объема во многом обеспечивается за счет расширения ЛЖ; иными словами, сердце выбрасывает в аорту меньшую долю (фракцию) от своего увеличенного объема [3].

Таким образом, исходя из определения ФВ ЛЖ, формирование сверхнормальной ФВ ЛЖ может развиваться вследствие уменьшения КДО ЛЖ, обусловленного как особенностями исходного размера сердца (меньшие размеры сердца у лиц женского пола), так и формированием различных заболеваний сердца (гипертрофическая кардиомиопатия, амилоидоз и т.д.).

Более частое формирование СНснФВ у женщин по сравнению с мужчинами вероятно обусловлено целым рядом физиологических отличий сердечно-сосудистой системы у лиц женского пола. К таким отличиям можно отнести следующие: меньшее значение массы миокарда левого желудочка у женщин и ее сохранение по мере старения, повышенная контрактильность левого желудочка, меньшая частота развития апоптоза кардиомиоцитов, сниженный диаметр коронарных сосудов, большая частота сердечных сокращений в покое, меньшая выраженность катехоламинергической вазоконстрикции [21]. В связи с этим у женщин по сравнению с мужчинами отмечается более низкое значение конечного диастолического объема ЛЖ, что, исходя из методики определения ФВ ЛЖ, приводит к более частому формированию СНснФВ [22].

Наиболее частыми факторами риска развития СНснФВ и СНснФВ являются возраст, артериальная гипертензия, гиподинамия, ожирение, метаболический синдром, ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек и целый ряд других. Данные факторы риска способствуют развитию поражения на клеточном и тканевом уровнях, которые приводят к нарушению энергетического обмена, гипертрофии кардиомиоцитов, нарушению межклеточного взаимодействия, ишемии миокарда и появлению системного воспаления и фиброза [23—25]. Изменения, возникающие на фоне поражения тканей и клеток, приводят к постепенному ремоделированию левого желудочка и, соответственно, снижению функционального резерва ЛЖ. Следующим этапом в патогенезе СНснФВ и СНснФВ является нарушение гемодинамики, проявляющееся снижением

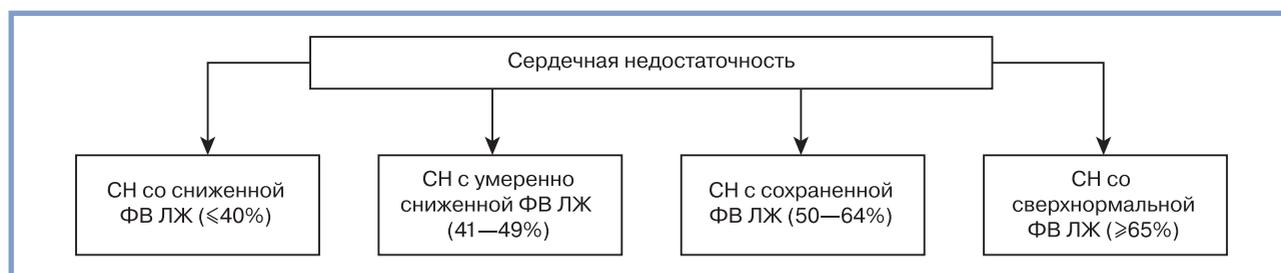


Рис. 3. Предлагаемая классификация сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса левого желудочка.

СН — сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Fig. 3. Proposed classification of heart failure depending on left ventricular ejection fraction.

ем периферической перфузии и повышением давления наполнения ЛЖ. Данные изменения, в свою очередь, приводят к вторичной дисфункции органов: развитию легочной гипертензии и застоя в легких, снижению функции левого предсердия и, соответственно, повышению риска фибрилляции предсердий, саркопении и микроваскулярной дисфункции, ремоделированию и дисфункции правого желудочка [26—28]. Патогенез развития СНсФВ и СНснФВ представлен на рис. 2.

Наличие симптомов и признаков СНсФВ и СНснФВ, как правило, обусловлено развитием нарушений в структуре и функции сердечно-сосудистой системы. В настоящее время показана значимая роль в развитии СНсФВ изменений в сосудах, эндотелии, адипоцитах и скелетных мышцах [29—34]. Помимо возникновения диастолической дисфункции левого желудочка при СНсФВ и СНснФВ, постепенно развивается ремоделирование и дисфункция левого предсердия, которое увеличивает риск фибрилляции предсердий и легочной гипертензии и дисфункции правого желудочка [35]. Еще одним важным звеном в патогенезе развития СНсФВ и СНснФВ становится появление микроваскулярной и эндотелиальной дисфункции [31]. Также значимый вклад в патогенез развития данных фенотипов сердечной недостаточности вносит наличие низкоактивного системного воспаления [24, 25]. Структура скелетных мышц также изменяется при СНсФВ с образованием жировой инфильтрации и выраженной саркопенией, даже при увеличении общей массы тела [32, 36].

Патогенез развития СНсФВ и СНснФВ имеет достаточно большое количество общих механизмов. Это, вероятно, обусловлено тем, что до настоящего времени при изучении патогенетических механизмов развития СН, пациенты с СНснФВ отдельно не выделялись среди больных СНсФВ. После же выявления фенотипических особенностей лиц с СНснФВ и доказательства повышения риска развития летального исхода у этой группы, стало понятно, что необходимо выделение особенных патогенетических механизмов СНснФВ. Так, например, в настоящее время изучается влияние различных генетических полиморфизмов на формирование СНснФВ и выживаемость пациентов с данным фенотипом СН [37, 38], используются транскриптомный, метаболомный и протеомный подходы, которые могут стать новым рубежом в исследованиях, представляя собой важный шаг на пути к персонализированной медицине для больных СНсФВ [39].

Таким образом, факторы риска развития СНсФВ и патогенез ее формирования достаточно многогранен и в настоящее время не до конца изучен. Эта многогранность и возможность выделения одного или нескольких основных путей развития СНсФВ подчеркивают необходимость дальнейшего поиска определенных фенотипов СНсФВ.

Исходя из полученных на современном этапе развития науки данных, целесообразно продолжить изучение различных фенотипов пациентов с СН. Учитывая выявленные различия по повышению риска наступления летального исхода у больных СНснФВ, сопоставимого с пациентами с СН с низкой фракцией левого желудочка, данный фенотип пациентов для дальнейшего исследования его особенностей и ответа на различную медикаментозную терапию, уместно выделить в отдельную группу больных (рис. 3).

Стоит отметить, что в качестве нижней границы СНснФВ следует рассматривать значение ФВ ЛЖ 65%, что обусловлено выявленным ростом ОШ риска развития летального исхода по сравнению с лицами с нормальной ФВ ЛЖ [10].

Заключение

Таким образом, накопленные на настоящий момент данные по пациентам с СНснФВ подтверждают, что для дальнейшего определения оптимальной тактики лечения этих больных следует, как минимум, отдельно выделять фенотип СН в структуре СНсФВ. Учитывая те факты, что смертность лиц с СНснФВ сопоставима со смертностью пациентов с СН и ФВ 35—40%, увеличение продолжительности жизни населения и, соответственно, повышение количества СНсФВ, СНснФВ у определенного фенотипа больных, возможно рассуждать о том, что необходимо наряду с существующим общепринятым делением пациентов с СН на фенотипы: СН со сниженной ФВ (<40%), СН с умеренно сниженной ФВ (41—49%) и СНсФВ (>50%), отдельно выделить 4 фенотип пациентов с сердечной недостаточностью — СНснФВ (>65%), это выделение даст дополнительный стимул проведения крупных рандомизированных исследований, направленных на поиск наиболее оптимальных методов лечения данной когорты пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Authors/Task Force Members; McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumgartner H, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gharib A, Gheorghiadea M, Guazzi M, Harjola VP, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Journal of Heart Failure*. 2021;24(1):4-131. <https://doi.org/10.1002/ehfj.2333>
2. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nwacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(17):1757-1780. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.011>
3. Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Гиляревский С.Р., Глезер М.Г., Готье С.В., Гупало Е.М., Довженко Т.В., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Жиров И.В., Затеицкий Д.А., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коротеев А.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Мареев В.Ю., Мареев Ю.В., Маткеплишвили С.Т., Насонова С.Н., Нарусов О.Ю., Недошивин А.О., Овчинников А.Г., Орлова Я.А., Перепец Н.Б., Самко А.Н., Саидова М.А., Сафуллина А.А., Ситникова М.Ю., Скворцов А.А., Скибицкий В.В., Стукалова О.В., Тарловская Е.И., Терещенко А.С., Чесникова А.И., Фомин И.В., Шевченко А.О., Шапошник И.И., Шария М.А., Шляхто Е.В., Явелов И.С., Якушин С.С. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>
4. Ageev FT, Arutyunov GP, Begrambekova YuL, Belenkov YuN, Boytsov SA, Vasjuk YuA, Garganeeva AA, Gendlin GE, Gilyarevsky SR, Glezer MG, Gautier SV, Gupalo EM, Dovzhenko TV, Drapkina OM, Duplyakov DV, Zhiron IV, Zateishchikov DA, Kobalava ZHD, Kozioolova NA, Koroteev AV, Libis RA, Lopatin YuM, Mareev VYu, Mareev YuV, Matskeplishvili ST, Nasonova SN, Narusov OYu, Nedoshivin AO, Ovchinnikov AG, Orlova YaA, Perepech NB, Samko AN, Saidova MA, Safullina AA, Sitnikova MYu, Skvortsov AA, Skibitskiy V.V., Stukalova OV, Tarlovskaya EI, Tereshchenko AS, Chesnikova AI, Fomin IV, Shevchenko AO, Shaposhnik II, Shariya MA, Shlyakhto EV, Yavelov IS, Yakushin SS. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>
5. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelsson EL, Olofsson B, Ostergren J; CHARM Investigators and Committees. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362(9386):777-781. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14285-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14285-7)
6. Kahn JK. Correlates of supranormal (ejection fraction greater than or equal to 85%) left ventricular performance. *The American Journal of Cardiology*. 1988;61:1145-1146. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(88\)90151-8](https://doi.org/10.1016/0002-9149(88)90151-8)
7. Buonanno C. The female left ventricle: a pathophysiological entity? *International Journal of Cardiology*. 1983;4:382-386. [https://doi.org/10.1016/0167-5273\(83\)90102-x](https://doi.org/10.1016/0167-5273(83)90102-x)
8. Kerkhof PLM, Handly N. Insights from physiology applied to interpretation of supranormal ejection fraction in women. *European Heart Journal. Cardiovascular Imaging*. 2020;21:375-377. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa018>
9. Yeboah J, Rodriguez CJ, Qureshi W, Liu S, Carr JJ, Lima JA, Hundley WG, Herrington DM. Prognosis of Low Normal Left Ventricular Ejection Fraction in an Asymptomatic Population-based Adult Cohort. MESA. *Journal of Cardiac Failure*. 2016;22(10):763-768. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2016.03.013>
10. Saab FA, Steg PG, Avezum A, Lopez-Sendon J, Anderson FA, Huang W, Eagle KA. Can an elderly woman's heart be too strong? Increased mortality with high versus normal ejection fraction after an acute coronary syndrome. *The Global Registry of Acute Coronary Events. American Heart Journal*. 2010;160:849-854. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.07.018>
11. Wehner GJ, Jing L, Haggerty CM, Suever JD, Leader JB, Hartzel DN, Kirchner HL, Manus JNA, James N, Ayar Z, Gladding P, Good CW, Cleland JGF, Fornwalt BK. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk lie? *European Heart Journal*. 2020;41:1249-1257. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz550>
12. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
13. van Essen BJ, Tromp J, ter Maaten JM, Greenberg BH, Gimpelewicz C, Felker GM, Davison BA, Severin T, Pang PS, Cotter G, Teerlink JR, Metra M, Voors AA. Characteristics and clinical outcomes of patients with acute heart failure with a supranormal left ventricular ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2023;25(1):35-42. <https://doi.org/10.1002/ehfj.2695>
14. Loungani RS, Teerlink JR, Metra M, Allen LA, Butler J, Carson PE, Chen CW, Cotter G, Davison BA, Eapen ZJ, Filippatos GS, Gimpelewicz C, Greenberg B, Holbro T, Januzzi JL Jr, Lanfear DE, Pang PS, Piña IL, Ponikowski P, Miller AB, Voors AA, Felker GM. Cause of Death in Patients With Acute Heart Failure: Insights From RELAX-AHF-2. *JACC: Heart Failure*. 2020;8(12):999-1008. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.09.010>
15. Shah S, Segar MW, Kondamudi N, Ayers C, Chandra A, Matulevicius S, Agusala K, Peshock R, Abbara S, Michos ED, Drazner MH, Lima JAC, Longstreth WT Jr, Pandey A. Supranormal Left Ventricular Ejection Fraction, Stroke Volume, and Cardiovascular Risk: Findings From Population-Based Cohort Studies. *JACC: Heart Failure*. 2022;10(8):583-594. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2022.05.007>
16. Lam CSP, Voors AA, Piotr P, McMurray JJV, Solomon SD. Time to rename the middle child of heart failure: heart failure with mildly reduced ejection fraction. *European Heart Journal*. 2020;41:2353-2355. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa158>
17. Dewan P, Jackson A, Lam CSP, Pfeffer MA, Zannad F, Pitt B, Solomon SD, McMurray JJV. Interactions between left ventricular ejection fraction, sex and effect of neurohumoral modulators in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(5):898-901. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1776>
18. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, Donal E, Sade LE, Ernande L, Garbi M, Grapsa J, Hagendorff A, Kamp O, Magne J, Santoro C, Stefanidis A, Lancellotti P, Popescu B, Habib G; 2016–2018 EACVI Scientific Documents Committee; 2016–2018 EACVI Scientific Documents Committee. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal. Cardiovascular Imaging*. 2017;18(12):1301-1310. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex244>
19. Savarese G, Stolfo D, Sinagra G, Lund LH. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction. *Nature reviews. Cardiology*. 2022;19(2):100-116. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00605-5>
20. Russo G, Rea F, Barbati G, Cherubini A, Stellato K, Scagnetto A, Iorio A, Corrao G, Di Lenarda A. Sex-related differences in chronic heart failure: a community-based study. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2021;22(1):36-44. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000001049>
21. Cohen JB, Schrauben SJ, Zhao L, Basso MD, Cvijic ME, Li Z, Yarde M, Wang Z, Bhattacharya PT, Chirinos DA, Prensner S, Zamani P, Seiffert DA, Car BD, Gordon DA, Margulies K, Cappola T, Chirinos JA. Clinical Phenotypes, Prognosis and Response to Spironolactone. *JACC: Heart Failure*. 2020;8(3):172-184. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.09.009>

21. Bozkurt B, Khalaf S. Heart Failure in Women. *Methodist DeBakey cardiovascular journal*. 2017;13(4):216-223. <https://doi.org/10.14797/mdcj-13-4-216>
22. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;33(7):1948-1955. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00118-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00118-7)
23. Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Psaty BM, Rodondi N, Smith AL, Harrison DG, Liu Y, Hoffmann U, Bauer DC, Newman AB, Kritchevsky SB, Harris TB, Butler J; Health ABC Study Investigators. Inflammation markers and incident heart failure risk in older adults: the Health ABC (Health, Aging, and Body Composition) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(19):2129-2137. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.12.045>
24. Sanders-van Wijk S, van Empel V, Davarzani N, Maeder MT, Handschin R, Pfisterer ME and TIME-CHF investigators. Circulating biomarkers of distinct pathophysiological pathways in heart failure with preserved vs. reduced left ventricular ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17:1006-1014. <https://doi.org/10.1002/ejhf.414>
25. Putko BN, Wang Z, Lo J, Anderson T, Becher H, Dyck JR, Kassiri Z, Oudit GY; Alberta HEART Investigators. Circulating levels of tumor necrosis factor- α receptor 2 are increased in heart failure with preserved ejection fraction relative to heart failure with reduced ejection fraction: evidence for a divergence in pathophysiology. *PLoS One*. 2014;9(6):e99495. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099495>
26. Packer MA. reclassification of heart failure based on recognition of heart failure with normal to supernormal ejection fraction, a clinically common form of cardiac contracture, with distinctive pathophysiological and therapeutic features. *European Journal of Heart Failure*. 2023;25(5):669-672. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2849>
27. Popovic D, Alogna A, Omar M, Sorimachi H, Omote K, Reddy YNV, et al. Ventricular stiffening and chamber contracture in heart failure with higher ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2023;25(5):657-668. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2843>
28. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circulation Research*. 2019;124(11):1598-1617. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.313572>
29. Borlaug BA, Kane GC, Melenovsky V, Olson TP. Abnormal right ventricular-pulmonary artery coupling with exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *European Heart Journal*. 2016;37:3293-3302. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw241>
30. Obokata M, Olson TP, Reddy YN, Melenovsky V, Kane GC, Borlaug BA. Hemodynamics, Dyspnea, and Pulmonary Reserve in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *European Heart Journal*. 2018;39:2810-2821. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy268>
31. Reddy YNV, Olson TP, Obokata M, Melenovsky V, Borlaug BA. Hemodynamic Correlates and Diagnostic Role of Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC. Heart Failure*. 2018;6:665-675. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.03.003>
32. Molina AJ, Bharadwaj MS, Van Horn C, Nicklas BJ, Lyles MF, Eggebeen J et al. Skeletal Muscle Mitochondrial Content, Oxidative Capacity, and Mfn2 Expression Are Reduced in Older Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction and Are Related to Exercise Intolerance. *JACC. Heart Failure*. 2016;4:636-645. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.03.011>
33. Reddy YNV, Andersen MJ, Obokata M, Koeppe KE, Kane GC, Melenovsky V, et al. Arterial Stiffening With Exercise in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70:136-148. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.029>
34. Houstis NE, Eisman AS, Pappagianopoulos PP, Wooster L, Bailey CS, Wagner PD, Lewis GD. Exercise Intolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Diagnosing and Ranking Its Causes Using Personalized O₂ Pathway Analysis. *Circulation*. 2018;137:148-161. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029058>
35. Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, Borlaug BA, Celutkiene J, Coats AJ et al. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(1):16-37. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1029>
36. Haykowsky MJ, Kouba EJ, Brubaker PH, Nicklas BJ, Eggebeen J, Kitzman DW. Skeletal muscle composition and its relation to exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *The American Journal of Cardiology*. 2014;113:1211-1216. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.12.031>
37. Forrest IS, Rocheleau G, Bafna S, Argulian E, Narula J, Natarajan P, Do R. Genetic and phenotypic profiling of supranormal ejection fraction reveals decreased survival and underdiagnosed heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2022;24(11):2118-2127. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2482>
38. Sinagra G, Paldino A, Dal Ferro M. Heart failure with supra-normal left ventricular ejection fraction: distinct polygenic bases of an unrecognized phenotype. *European Journal of Heart Failure*. 2022;24(11):2128-2130. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2657>
39. Агеев ФТ, Овчинников АГ. Диастолическая сердечная недостаточность: 20 лет спустя. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения сердечной недостаточности с сохраненной ФВЛЖ. *Кардиология*. 2023;63(3):3-12. <https://doi.org/10.18087/cardio.2023.3.n2376>
Ageev F.T., Ovchinnikov A.G. Diastolic heart failure: 20 years later. Current issues of pathogenesis, diagnosis and treatment of heart failure with preserved LVEF. *Kardiologiya*. 2023;63(3):3-12. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2023.3.n2376>

Поступила 22.12.2023

Received 22.12.2023

Принята к печати 17.02.2023

Accepted 17.02.2023

Воспаление и тромбообразование при постперикардотомном синдроме

© Т.А. МАНГИЛЕВА¹, О.А. КАЗАНЦЕВА^{1,2}, Н.Ю. ДРАНЕНКО^{1,2}, В.И. САДОВОЙ², А.Н. ЛИШУК³

¹ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского», Симферополь, Россия;

²ГБУЗ Республики Крым «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», Симферополь, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких технологий им. А.А. Вишневого» Минобороны России, Красногорск, Россия

Резюме

Постперикардотомный синдром (ППС) — это состояние после открытого кардиохирургического вмешательства, которое носит воспалительный характер и сопровождается симптомами перикардита и/или плеврита. Основу терапии ППС составляют препараты, уменьшающие воспаление. Все большее признание получает теория взаимосвязи воспаления и тромбообразования. Активно изучается эффективность их комплексного лечения при инфекционных (новая коронавирусная инфекция) и неинфекционных (ишемическая болезнь сердца) заболеваниях. При ППС на систему гемостаза могут влиять воспаление, вид перенесенного хирургического вмешательства, использование аппарата искусственного кровообращения, особенности послеоперационного ведения больных. Кроме того, разные медикаменты, применяемые для лечения воспаления, уменьшают или увеличивают склонность к тромбозам. Сочетанное назначение противовоспалительной и антитромботической терапии должно повышать эффективность лечения ППС. Такая терапия реально осуществляется, так как в послеоперационном периоде большинство кардиохирургических больных, согласно современным рекомендациям, получают антиагреганты и/или антикоагулянты для лечения основного заболевания и профилактики его осложнений. Вместе с тем актуальна проблема выбора оптимальной комбинации средств, влияющих на развитие воспаления и склонность к тромбозам, которая может оказать максимальный положительный эффект при лечении ППС.

Ключевые слова: постперикардотомный синдром, воспаление, тромбообразование.

Информация об авторах:

Мангилева Т.А. — <https://orcid.org/0000-0002-6541-7056>

Казанцева О.А. — <https://orcid.org/0000-0003-4040-538X>

Драненко Н.Ю. — <https://orcid.org/0009-0000-6074-1124>

Садовой В.И. — <https://orcid.org/0000-0001-5387-0040>

Лишук А.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-0285-5486>

Автор, ответственный за переписку: Казанцева О.А. — e-mail: titofranklin@mail.ru

Как цитировать:

Мангилева Т.А., Казанцева О.А., Драненко Н.Ю., Садовой В.И., Лишук А.Н. Воспаление и тромбообразование при постперикардотомном синдроме. *Кардиологический вестник*. 2023;18(3):23–28. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231803123>

Inflammation and thrombosis in post-pericardiotomy syndrome

© Т.А. MANGILEVA¹, О.А. KAZANTSEVA^{1,2}, N.Y. DRANENKO^{1,2}, V.I. SADOVOI², A.N. LISCHUK³

¹Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia;

²Semashko Republican Clinical Hospital, Simferopol, Russia;

³Vishnevsky National Medical Research Center of High Medical Technologies, Krasnogorsk, Russia

Abstract

Post-pericardiotomy syndrome (PPS) follows open cardiac surgery. This inflammatory process is accompanied by symptoms of pericarditis and/or pleuritis. Anti-inflammatory drugs are the main therapy in these patients. The theory of correlation between inflammation and clotting becomes widespread. Effectiveness of their complex treatment for infectious (new coronavirus infection) and non-infectious (coronary artery disease) diseases is being actively studied. Inflammation, previous surgery, cardiopulmonary bypass, and features of postoperative management can affect hemostasis system in patients with PPS. In addition, various medications for treatment of inflammation reduce or increase the risk of thrombosis. Combined administration of anti-inflammatory and antithrombotic therapy should increase the effectiveness of PPS treatment. Such therapy is really carried out, since the majority of cardiac surgical patients receive antiplatelet agents and/or anticoagulants in postoperative period to treat the underlying disease and prevent its complications. The problem of choosing the optimal combination of agents affecting inflammation and risk of thrombosis is very important.

Keywords: post-pericardiotomy syndrome, inflammation, clotting.

Information about the authors:Mangileva T.A. — <https://orcid.org/0000-0002-6541-7056>Kazantseva O.A. — <https://orcid.org/0000-0003-4040-538X>Dranenko N.Yu. — <https://orcid.org/0009-0000-6074-1124>Sadovoy V.I. — <https://orcid.org/0000-0001-5387-0040>Lishchuk A.N. — <https://orcid.org/0000-0003-0285-5486>**Corresponding author:** Kazantseva O.A. — e-mail: titofranklin@mail.ru**To cite this article:**Mangileva TA, Kazantseva OA, Dranenko NY, Sadovoi VI, Lishchuk AN. Inflammation and thrombosis in post-pericardiotomy syndrome. *Russian Cardiology Bulletin*. 2023;18(3):23–28. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231803123>

Введение

Постперикардотомный синдром (ППС) — это состояние после открытого кардиохирургического вмешательства, которое носит воспалительный характер, аутоиммунную природу и сопровождается следующими симптомами: 1) лихорадка неясного генеза; 2) болевой синдром перикардального или плеврального генеза; 3) шум трения перикарда и/или плевры; 4) наличие перикардального и/или плеврального выпота, сопровождающийся повышением С-реактивного белка (СРБ). Для постановки диагноза должны присутствовать как минимум 2 из вышеперечисленных симптомов [1, 2].

ППС чаще всего возникает в период первого месяца после операции, хотя описаны случаи более позднего выявления. Средняя продолжительность заболевания составляет 2–3 нед, а возможные рецидивы, как правило, наблюдаются в течение 2–11 недель после первого проявления [3, 4].

Типичная клиническая картина включает плевритическую и/или перикардитическую боль в грудной клетке и лихорадку [3, 4]. Другие характерные клинические признаки, такие как шум трения перикарда, изменения на рентгенограмме органов грудной клетки и электрокардиограмме являются менее специфичными, возникая у 20–30% пациентов [5].

Больному с подозрением на ППС проводят лабораторное (общий анализ крови, маркеры воспаления) и инструментальное (электрокардиография, рентгенография грудной клетки, трансторакальная эхокардиография с ультразвуковым исследованием плевральных полостей) обследование для определения наличия, размера и гемодинамической значимости перикардального и/или плеврального выпота [1, 2].

Ключевым моментом для постановки диагноза является верификация воспалительного процесса как основной причины повышения температуры и появления перикардального или плеврального выпота в послеоперационном периоде.

Воспаление как ключевой момент патогенеза постперикардотомного синдрома

В широкой клинической практике для установления наличия и тяжести воспалительной реакции при ППС обычно используют определение уровня СРБ и скорости оседания эритроцитов, которые повышены у большинства пациентов с ППС [3, 4]. Более чувствительными и специфичными показателями воспаления могут быть провос-

палительные цитокины — интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α).

ИЛ-1 является поверхностным провоспалительным цитокином и имеет два варианта — ИЛ-1 α и ИЛ-1 β . ИЛ-1 α синтезируется большинством эпителиальных клеток как полностью активный провоспалительный медиатор, который высвобождается при гибели клеток или стрессе в случае тканевой травмы. ИЛ-1 β в основном продуцируется моноцитами-макрофагами в виде неактивного предшественника, поэтому он требует активации внутриклеточным молекулярным комплексом, после которого оказывает сильное воспалительное воздействие [6].

ИЛ-6 представляет плейотропный провоспалительный цитокин, синтезирующийся различными типами лимфоидных и нелимфоидных клеток [7]. ИЛ-6 способствует формированию аутоиммунных процессов через модуляцию активности В-лимфоцитов. Он активирует гены-мишени, участвующие в процессах дифференцировки, апоптоза и пролиферации клеток [8].

ИЛ-8 — один из наиболее мощных хемоаттрактантов для гранулоцитов и моноцитов. Он синтезируется каждым типом ядросодержащих клеток, в том числе мезотелиоцитами, которые являются основной мишенью поражения при кардиохирургическом вмешательстве. Неконтролируемое повреждение мезотелиоцитов приводит к серозному фиброзу, потере их физиологической роли в регулировании транспорта жидкости и адгезивных свойств, прогрессированию воспаления и образованию экссудата в серозных полостях. Синтез ИЛ-8 ингибируется глюкокортикоидами, ИЛ-4, ФНО- β и ингибиторами 59-липооксигеназы [9].

ФНО- α продуцируется в виде трансмембранного белка, его главным источником являются макрофаги и Т-клетки, кроме того, он имеется в В-клетках, нейтрофилах и эндотелиальных клетках [10]. Наряду со стимуляцией высвобождения белков острой фазы воспаления после травмы, ожога или инфаркта, ФНО- α инициирует свертывание крови [11], что может привести к синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания при сепсисе [10].

Данные о связи ППС и повышении уровня медиаторов воспаления остаются противоречивыми. Так, установлено, что более низкая концентрация ИЛ-8 до кардиохирургического вмешательства связана с более высоким риском развития ППС после операции. Это может иметь как диагностическую, так и прогностическую ценность, поскольку не выявлено взаимосвязи концентрации других цитокинов (ИЛ-1 и ИЛ-6) с возникновением ППС [12]. Отсутствие единой точки зрения на особенности продукции провоспалительных цитокинов при ППС может быть связано с раз-

личными подходами к диагностике ППС, разными сроками обследования после кардиохирургического вмешательства и неоднородностью групп испытуемых.

Выпот в перикарде у больных ППС наблюдается в 88–93% случаев. Чаще всего это незначительный (<10 мм по данным эхокардиографии) выпот. Средний (10–20 мм) и большой (>20 мм) выпот обнаруживается только у 13 и 4% пациентов соответственно. Причем более 80% больных имеют комбинированное поражение плевры и перикарда [1, 3].

Несомненное участие воспаления в патогенезе ППС доказывается эффективностью его лечения препаратами, угнетающими воспалительный ответ организма: нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), глюкокортикостероидами (ГКС) и колхицином [1, 2]. Однако, несмотря на очевидную значимость противовоспалительных препаратов в терапии ППС, не всегда достигается желаемая эффективность лечения, что требует поиска новых способов коррекции этого осложнения.

Взаимосвязь воспаления и тромбообразования

Взаимосвязь процессов воспаления и тромбообразования при различных заболеваниях была обнаружена более ста лет назад. Механизмы этого взаимодействия продолжают изучаться в настоящее время, причем за последние 10 лет получено большое количество новых данных [13, 14]. С одной стороны, процесс тромбообразования способствует развитию воспаления. Так высвобождение тканевого фактора (ТФ), имеющегося в мембране эндотелиальных клеток, периваскулярных клеток, клеток эпителия легких, фибробластов и кардиомиоцитов, способствует инициации внешнего пути коагуляционного гемостаза [15]. Вместе с тем связь комплекса ТФ–конвертин с активируемыми протеазами рецепторами (АПР) различных клеток стимулирует выработку провоспалительных цитокинов и прогрессирование воспалительной реакции [16]. Как внутренний, так и внешний путь коагуляционного гемостаза способствует активации X фактора (Стюарта–Прауэра), которая ведет к последовательной активации протромбина и фибриногена и формированию фибринового сгустка. Кроме участия в тромбообразовании, X фактор также может воздействовать на АПР, активируя высвобождение провоспалительных цитокинов. Тромбин, образующийся из протромбина в процессе свертывания крови, в свою очередь стимулирует АПР эндотелиальных клеток, адгезированных лейкоцитов, моноцитов и фибробластов, что приводит к синтезу хемотактантов и провоспалительных цитокинов — ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8 [16].

С другой стороны, воспаление может провоцировать тромбообразование путем увеличения экспрессии и стабилизации тканевого фактора (ТФ), что повышает свертываемость крови в результате активации внешнего пути коагуляции [17]. Активация C5 компонента комплемента при развитии воспаления также сопровождается повышением экспрессии ТФ нейтрофилами и моноцитами и стимуляцией тромбоцитов, которые могут запускать систему комплемента, стимулирующую нейтрофилы и прогрессирование воспаления [18].

Сложные взаимодействия врожденного иммунитета, тромбоцитов и системы свертывания крови получили название иммунотромбоза, который является важным меха-

низмом защиты от распространения патогенов в организме больного. Аберрантный (аномальный) иммунотромбоз был назван тромбовоспалением, которое наблюдается при инфаркте миокарда, инсульте и венозных тромбоэмболиях [13]. При тромбовоспалении развивается пироптоз — вид программируемой гибели макрофагов с высвобождением ИЛ-1 β и ИЛ-18, которые активируют ТФ, что способствует повышению коагуляционного потенциала [19]. В тромбовоспалении также вовлечен нетоз — вид программируемой гибели нейтрофилов, который характеризуется выбросом из них нитей ДНК [20]. Образование нейтрофильных внеклеточных ловушек в процессе нетоза является одним из биологических механизмов, используемых нейтрофилами в защите от патогенов [21]. Наряду с участием в воспалении нейтрофильные внеклеточные ловушки могут способствовать тромбообразованию, стимулируя свертывание крови по внутреннему (через активацию XII фактора) и внешнему (за счет разрушения ингибитора ТФ) путям [13].

Таким образом, не только типичное для ППС воспаление может способствовать повышению тромбогенного потенциала, но и нарушения гемостаза могут оказывать воздействие на течение воспалительного процесса. Так авторы систематического обзора [5] пришли к выводу, что как воспалительная реакция, так и периоперационное кровотечение и активация системы коагуляции могут играть роль в развитии ППС, предполагая многофакторную этиологию данного синдрома.

Периоперационные факторы, влияющие на тромбообразование и воспаление

Важным моментом развития воспаления и активации коагуляции у послеоперационных больных, которому не всегда уделяют должное внимание, является использование аппарата искусственного кровообращения (АИК). Контакт крови с неэндотелиализированным инородным материалом контура АИК вызывает активацию фактора XII, что опосредованно через фактор XI приводит к образованию тромбина, который наряду с участием в процессе тромбообразования способствует развитию воспаления [22]. Для безопасного использования АИК с максимальным подавлением выработки тромбина и предотвращения формирования сгустков в контуре или микрососудистой сети пациента применяется гепарин, что приводит к повышению риска кровотечения [23]. Сдвиговые силы насоса вызывают активацию и/или разрушение тромбоцитов, лейкоцитов и эритроцитов. Разрушение эритроцитов ведет к циркуляции свободного гемоглобина, который способствует адгезии тромбоцитов [24]. Тромбоциты также могут активироваться тромбином, комплементом (C5–C9), лейкотриенами и плазмином [22]. Чрезмерное усиление коагуляции во время применения АИК в последующем может увеличить риск кровотечения в результате истощения факторов свертывания и назначения гепарина.

Все больше внимания уделяется концепции синдрома задержанной крови (СЗК), который охватывает спектр механических и воспалительных осложнений, связанных с неспособностью дренажной системы адекватно эвакуировать кровь после кардиохирургического вмешательства. Диагностические критерии синдрома определяются наличием как минимум одного из следующих признаков: 1) плевральный выпот/гемоторакс, требующий дрениро-

вания; 2) выпот в перикард, требующий дренирования; 3) повторное вмешательство для эвакуации крови; 4) вмешательства по поводу послеоперационной констрикции перикарда; и 5) вмешательства по поводу послеоперационного фибротракса [25]. СЗК может играть роль в развитии ППС посредством острого, подострого и хронического воспалительных ответов, вызываемых задержкой крови. После операции в перикарде или плевральном пространстве образуются тромбин и фибрин, которые работают как мощные хемоаттрактанты для воспалительных клеток и могут стимулировать мезотелиальные клетки перикарда и плевры к высвобождению воспалительных цитокинов. Имеются данные, свидетельствующие о том, что даже минимальное количество перикардиальной крови может служить пусковым фактором развития ППС [25]. Поскольку более тяжелое течение ППС чаще встречается у пациентов с медикаментозно индуцированной гипокоагуляцией [26, 27], можно предположить существенную роль послеоперационных геморагий в полость плевры и перикарда и прогрессирования СЗК в патогенезе ППС.

Лечение воспаления и профилактика тромбообразования при постперикардиотомном синдроме

В настоящее время терапия ППС преимущественно направлена на уменьшение выраженности воспалительной реакции. Согласно действующим клиническим рекомендациям [1, 2] лечение ППС основано на применении НПВП и колхицина с добавлением ГКС в низких и умеренных дозах у пациентов с противопоказаниями или неэффективностью НПВП. Появились сообщения об использовании при лечении стероид-зависимого рецидивирующего ППС иммуносупрессоров, в том числе высоких доз иммуноглобулина [28]. Изучение эффекта блокады рецептора ИЛ-1 такими препаратами, как рилонацепт, анакинра и канакинумаб является одним из новых перспективных направлений противовоспалительной терапии ППС [29].

Поскольку у большинства пациентов ППС развивается после оперативного вмешательства по поводу клапанной патологии или ишемической болезни сердца, больные после операции продолжают принимать антикоагулянты и/или антиагреганты, в том числе и в случае прогрессирования у них ППС. Проводя комплексное лечение пациентов с ППС противовоспалительными и противотромботическими препаратами нужно иметь в виду, что средства, уменьшающие воспаление, могут одновременно влиять на тромбообразование, а препараты, снижающие агрегацию тромбоцитов и формирование фибринового сгустка, способны модулировать воспалительные процессы [30].

Доказано, что антикоагулянты у больных с фибрилляцией предсердий уменьшают проявления воспаления. В частности, назначение непрямого орального антикоагулянта варфарина или прямого орального антикоагулянта ривароксабана приводит к снижению концентрации ИЛ-6 и СРБ в плазме [31]. В случае применения ривароксабана это достигается за счет блокирования X фактора, ведущего к снижению активации им АПР и уменьшению образования провоспалительных цитокинов [32]. Назначение варфарина способствует уменьшению воспаления путем подавления синтеза II фактора свертывания, его взаимодействия с АПР и выработки провоспалительных цитокинов.

Сравнение показателей воспаления у больных с фибрилляцией предсердий, получавших ривароксабан и варфарин, выявило у последних более высокий уровень провоспалительных (ФНО- α и ИЛ-1) цитокинов. Авторы пришли к выводу, что ривароксабан в большей степени, чем варфарин может влиять на процесс воспаления [33]. К недостаткам варфарина следует отнести и тот факт, что из-за узкого терапевтического окна он часто чрезмерно снижает коагуляционный потенциал, вызывая кровотечения [34]. Тем не менее именно варфарин на сегодняшний день является безальтернативной терапией для предотвращения тромбозов у больных после имплантации механического протеза клапана сердца [35]. Антитромбоцитарная терапия — это обязательный компонент медикаментозного лечения пациентов после аорто-коронарного шунтирования, ее необходимо продолжить и в случае развития ППС. Преобладающие (противовоспалительные или дезагрегационные) эффекты аспирина зависят от дозы препарата и достигаются за счет снижения активности циклооксигеназы, что ведет к уменьшению синтеза провоспалительных простагландинов и тромбоксана A₂, повышающего агрегацию тромбоцитов. При назначении высоких доз доминирует противовоспалительное действие, низких доз — дезагрегационный эффект. Ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов (клопидогрель, прасугрель, тикагрелор) ослабляют агрегацию тромбоцитов за счет уменьшения их связывания с аденозинфосфатом, что, кроме антитромботического эффекта, способствует развитию противовоспалительного действия за счет уменьшения синтеза провоспалительных медиаторов [36].

Эффективность комплексного лечения воспаления и тромбообразования подтверждается тем фактом, что профилактика тромбозов у больных с сердечно-сосудистой патологией улучшается при комбинации антитромботических и противовоспалительных препаратов. Возможным объяснением этого феномена является участие воспалительных процессов в механизме тромбообразования [13]. Клинические исследования последних лет выявили антиишемическое действие противовоспалительных препаратов у пациентов с ишемической болезнью сердца, подтвердив гипотезу о протромботическом эффекте воспаления [37]. Доказано, что назначение колхицина, обладающего противовоспалительным эффектом за счет супрессии ИЛ-1 β и ИЛ-18, больным с ишемической болезнью сердца и признаками имунотромбоза способствует уменьшению активации тромбоцитов и ведет к снижению количества инфарктов, коронарных реваскуляризации и ишемических инсультов [36]. Снижение числа повторных ишемических событий у больных, перенесших инфаркт миокарда, наблюдается и при назначении канакинумаба — препарата, содержащего моноклональные антитела к ИЛ-1 β [37].

Таким образом, назначение варфарина или/и аспирина для профилактики тромбозов больным, перенесшим операцию на сердце, влияет на уменьшение характерного для ППС воспаления. Колхицин, обладающий противовоспалительным эффектом, может уменьшать протромбогенный потенциал у больных с ППС. То есть каждый из препаратов — варфарин, аспирин и колхицин, — обладая плеiotропным действием, обеспечивает перекрестный эффект при лечении ППС. Следует отметить, что использование ГКС при тяжелом и/или рефрактерном к лечению НПВП течении ППС ведет к росту протромбогенных свойств крови. Гиперкоагуляция в этом случае связана с повышением в сыворотке крови со-

держания фактора VIII, фактора IX, фактора фон Виллебранта и ингибитора активатора плазминогена [38]. Данную особенность ГКС необходимо учитывать при назначении больным ППС, в патогенезе которых наряду с воспалением присутствуют нарушения коагуляционного гемостаза.

Интересна роль эндотелиоцитов в регуляции процессов воспаления и тромбообразования, поскольку они не только продуцируют антикоагулянты (антитромбин, тромбомодулин, нексин, ингибитор пути тканевого фактора) и фибринолитики (тканевой активатор плазминогена) в процессе кардиохирургического вмешательства, но и стимулируют образование провоспалительных цитокинов [22]. Это делает их новой потенциальной мишенью медикаментозной терапии в будущих исследованиях.

Заключение

Процессы воспаления и тромбообразования неразрывно связаны, что у здоровых людей способствует огра-

ничению распространения патологического агента и его элиминации из организма больного. Поэтому при обследовании и лечении пациентов с ППС, относящемся к заболеваниям воспалительной природы, наряду с выявлением и лечением воспаления следует уделять внимание диагностике нарушений коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза и их коррекции. Оказывать влияние на процессы тромбообразования могут разные факторы: особенности оперативного вмешательства, применение АИК, противовоспалительные препараты, используемые в терапии ППС, антиагреганты и антикоагулянты, необходимые для лечения и профилактики осложнений основного заболевания. Дальнейшее изучение механизмов взаимного влияния воспаления и тромбообразования, а также комплексный подход к диагностике и коррекции их нарушений у больных ППС помогут улучшить эффективность терапии этих пациентов.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, Brucato A, Gueret P, Klingel K, Lionis C, Maisch B, Mayosi B, Pavie A, Ristic A, Sabate Tenas M, Seferovic P, Swedberg K, Tomkowski W. Рекомендации ESC по диагностике и ведению пациентов с заболеваниями перикарда 2015. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(5):117-162. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, Brucato A, Gueret P, Klingel K, Lionis C, Maisch B, Mayosi B, Pavie A, Ristic A, Sabate Tenas M, Seferovic P, Swedberg K, Tomkowski W. ESC guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases 2015. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(5):117-162. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-5-117-162>
- Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России (2020). *Посткардиомиотомический синдром. Клинические рекомендации*. Ссылка активна на 21.04.20. Association of Cardiovascular Surgeons of Russia (2020). *Postcardiomyotomy syndrome. Clinical guidelines*. Accessed April 21, 2020. (In Russ.). <https://racvs.ru/upload/iblock/d06/d0614fbbd8418aaa1f5a6fe9a1c95bb4.pdf>
- Lehto J, Gunn J, Karjalainen P, Juhani Airaksinen J, Kiviniemi T. Incidence and risk factors of postpericardiotomy syndrome requiring medical attention: the Finland postpericardiotomy syndrome study. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2015;149(5):1324-1329. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.01.031>
- Gabaldo K, Sutlic Z, Miskovic D, Knežević Praveček M, Prvulović D, Vujeva B, Cvitkušić Lukenda K, Hadžibegović I. Postpericardiotomy syndrome incidence, diagnostic and treatment strategies: experience AT two collaborative centers. *Acta Clinica Croatica*. 2019;58(1):57-62. <https://doi.org/10.20471/acc.2019.58.01.08>
- Van Osch D, Nathoe HM, Jacob KA, Doevendans P, Diederik van Dijk, Suyker W, Dieleman J. Determinants of the postpericardiotomy syndrome: a systematic review. *European Journal of Clinical Investigation*. 2017;47(6):456-467. <https://doi.org/10.1111/eci.12764>
- Buckley LF, Viscusi MM, Van Tassel BW, Abbate A. Interleukin-1 blockade for the treatment of pericarditis. *European Heart Journal — Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2018;4(1):46-53. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvx018>
- Dayer JM, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(1):15-24. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep329>
- Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, Hermanns H, Müller-Newen G, Schaper F. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochemical Journal*. 2003;374(Pt 1):1-20. <https://doi.org/10.1042/BJ20030407>
- Qazi BS, Tang K, Qazi A. Recent advances in underlying pathologies provide insight into interleukin-8 expression-mediated inflammation and angiogenesis. *International Journal of Inflammation*. 2011;2011:908468. <https://doi.org/10.4061/2011/908468>
- Zelova H, Hosek J. TNF- α signalling and inflammation: Interactions between old acquaintances. *Inflammation Research*. 2013;62(7):641-651. <https://doi.org/10.1007/s00011-013-0633-0>
- Reikeras O, Borgen P. Activation of markers of inflammation, coagulation and fibrinolysis in musculoskeletal trauma. *PLoS One*. 2014;9(11):e107881. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107881>
- Jaworska-Wilczynska M, Magalska A, Piwocka K, Szymański P, Kuśmierczyk M, Waśik M, Hryniewiecki T. Low interleukin-8 level predicts the occurrence of the postpericardiotomy syndrome. *PLoS One*. 2014;9(10):e108822. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108822>
- Stark K, Massberg S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology. *Nature Reviews Cardiology*. 2021;18(9):666-682. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00552-1>
- Savage SA, Zarzaur BL, Gaski GE, McCarroll T, Zamora R, Namas RA, Vodovotz Y, Calcutt RA, Billiri TR, McKinley TO. Insights into the association between coagulopathy and inflammation: abnormal clot mechanics are a warning of immunologic dysregulation following major injury. *Annals of Translational Medicine*. 2020;8(23):1576. <https://doi.org/10.21037/atm-20-3651>
- Grover SP, Mackman N. Tissue Factor An Essential Mediator of Hemostasis and Trigger of Thrombosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2018;38:709-725. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309846>
- Foley JH, Conway EM. Cross Talk Pathways Between Coagulation and Inflammation. *Circulation Research*. 2016;118:1392-1408. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.306853>
- Yamamoto M, Sato S, Hemmi H, Hoshino K, Kaisho T, Sanjo H, Takeuchi O, Sugiyama M, Okabe M, Takeda K, Akira S. Role of adaptor TRIF in the MyD88-independent toll-like receptor signaling pathway. *Science*. 2003;301:640-643. <https://doi.org/10.1126/science.1087262>
- Schmidt CQ, Verschoor A. Complement and coagulation: so close, yet so far. *Blood*. 2017;130(24):2581-2582. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-10-811943>
- Wu C, Lu W, Zhang Y, Zhang G, Shi X, Hisada Y, Grover SP, Zhang X, Li L, Xiang B, Shi J, Li XA, Daugherty A, Smyth SS, Kirchhofer D, Shiroishi T, Shao F, Mackman N, Wei Y, Li Z. Inflammasome activation triggers blood clotting and host death through pyroptosis. *Immunity*. 2019;50(6):1401-1411.e4. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.04.003>
- Плескова С.Н., Горшкова Е.Н., Боряков А.В., Крюков Р.Н. Морфологические особенности быстрого и классического нетоза. *Цитология*. 2019;81(9):704-712.

- Pleskova SN, Gorskova EN, Borjakov AV, Krjukov RN. Morphological features of fast and classical netosis. *Cytology*. 2019;81(9):704-712. (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/S0041377119090098>
21. Долгушин И.И., Мезенцева Е.А. Нейтрофильные внеклеточные ловушки в борьбе с биопленкообразующими микроорганизмами: охотники или добыча? *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2020;97(5).
Dolgushin II, Mezentseva EA. Neutrophil extracellular traps in the fight against biofilm-forming microorganisms: hunters or prey? *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2020;97(5). (In Russ.). <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-5-9>
 22. Warren OJ, Smith AJ, Alexiou C, Rogers PLB, Jawad N, Vincent C, Darzi AW, Athanasios T. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1—mechanisms of pathogenesis. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2009;23(2):223-231. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2008.08.007>
 23. Bosch YP, Al Dieri R, ten Cate H, Nelemans PJ, Bloemen S, de Laat B, Hemker C, Weerwind PW, Maessen JG, Mochtar B. Measurement of thrombin generation intra-operatively and its association with bleeding tendency after cardiac surgery. *Thrombosis Research*. 2014;133(3):488-494. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.12.017>
 24. Da Q, Teruya M, Guchhait P, Teruya J, Olson JS, Cruz MA. Free hemoglobin increases von Willebrand factor-mediated platelet adhesion in vitro: implications for circulatory devices. *Blood*. 2015;126(20):2338-2341. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-05-648030>
 25. Boyle EM, Gillinov AM, Cohn WE, Ley SJ, Fischlein T, Perrault LP. Retained blood syndrome after cardiac surgery. *Innovations (Phila)*. 2015;10(5):296-303. <https://doi.org/10.1097/IMI.0000000000000200>
 26. Mangileva TA, Kazantseva OA, Karaseva IV. Peculiarity of clinical course of postpericardiotomy syndrome in different methods of surgery and postoperative antithrombotic therapy. *Kardiologiia*. 2021;61(4):53-59. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1374>
 27. Lehto J, Kiviniemi T, Gunn J, Airaksinen J, Rautava P, Kytö V. Occurrence of Postpericardiotomy Syndrome: Association With Operation Type and Postoperative Mortality After Open-Heart Operations. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7:e010269. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010269>
 28. Imazio M, Lazaros G, Picardi E, Vasileiou P, Carraro M, Tousoulis D, Belli R, Gaita F. Intravenous human immunoglobulins for refractory recurrent pericarditis: a systematic review of all published cases. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2016;17(4):263-269. <https://doi.org/10.2459/JCM.00000000000000260>
 29. Imazio M, Andreis A, De Ferrari GM, Cremer PC, Mardigyan V, Maestroni S, Luis SA, Lopalco G, Emmi G, Lotan D, Marcolongo R, Lazaros G, De Biasio M, Cantarini L, Dagna L, Cerceci AC, Pivetta E, Varma B, Berkson L, Tombetti E, Flannone F, Prisco D, Caforio ALP, Vassilopoulos D, Tousoulis D, De Luca G, Giustetto C, Rinaldi M, Oh JK, Klein AL, Brucato A, Adler Y. Anakinra for corticosteroid-dependent and colchicine-resistant pericarditis: the IRAP (International Registry of Anakinra for Pericarditis) study. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2020;27(9):956-964. <https://doi.org/10.1177/2047487319879534>
 30. Gadi I, Fatima S, Elwakiel A, Nazir S, Al-Dabet MM, Rana R, Bock F, Manoharan J, Gupta D, Biemann R, Nieswandt B, Braun-Dullaeus R, Besler C, Scholz M, Geffers R, Griffin JH, Esmon CT, Kohli S, Isermann B, Shahzad K. Different DOACs control inflammation in cardiac ischemia-reperfusion differently. *Circulation Research*. 2021;128(4):513-529. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317219>
 31. Kirchhoff P, Ezekowitz MD, Purmah Y, Schiffer S, Meng IL, Camm AJ, Hohnloser SH, Schulz A, Wosnitzer M, Cappato R. Effects of Rivaroxaban on Biomarkers of Coagulation and Inflammation: A Post Hoc Analysis of the X-VErT Trial. *TH Open*. 2020;4(1):20-32. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1701206>
 32. Ichikawa H, Shimada M, Narita M, Narita I, Kimura Y, Tanaka M, Osanai T, Okumura K, Tomita H. Rivaroxaban, a direct factor Xa inhibitor, ameliorates hypertensive renal damage through inhibition of the inflammatory response mediated by protease-activated receptor pathway. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(8):e012195. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012195>
 33. Martins GL, Duarte RCF, Vieira ÉLM, Rocha NP, Figueiredo EL, Silveira FR, Caiáffá JRS, Lanna RP, das Graças Carvalho M, Palotás A, Ferreira CN, Reis HJ. Comparison of Inflammatory Mediators in Patients With Atrial Fibrillation Using Warfarin or Rivaroxaban. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2020;7:114. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00114>
 34. Harter K, Levine M, Henderson SO. Anticoagulation Drug Therapy: A Review. *Western Journal of Emergency Medicine*. 2015;16(1):11-17. <https://doi.org/10.5811/westjem.2014.12.22933>
 35. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin 3rd JP, Fleisher LA, Jneid H, Mack MJ, McLeod CJ, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt 3rd TM, Thompson A. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135(25):1159-1195. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000503>
 36. Solo K, Lavi S, Kabali K, Levine GN, Kulik A, John-Baptiste AA, Fremez SE, Martin J, Eikelboom JW, Ruel M, Huitema AA, Choudhury T, Bhatt DL, Tzemos N, Mamas MA, Bagur R. Antithrombotic treatment after coronary artery bypass graft surgery: systematic review and network meta-analysis. *British Medical Journal*. 2019;367:15476. <https://doi.org/10.1136/bmj.15476>
 37. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, The SHK, Xu XF, Ireland MA, Lenderink T, Latchem D, Hoogslag P, Jerezowski A, Nierop P, Whelan A, Hendriks R, Swart H, Schaap J, Kuijper AFM, van Hesse MWJ, Saklani P, Tan I, Thompson AG, Morton A, Judkins C, Bax WA, Dirksen M, Alings M, Hankey GJ, Budgeon CA, Tjissen JGP, Cornel JH, Thompson PL; LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(19):1838-1847. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021372>
 37. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, Kastelein JJP, Cornel JH, Pais P, Pella D, Genet J, Cifkova R, Lorenzatti A, Forster T, Kobalava Z, Vida-Simiti L, Flather M, Shimokawa H, Ogawa H, Dellborg M, Rossi PRF, Troquay RPT, Libby P, Glynn RJ; CANTOS Trial Group. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(12):1119-1131. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707914>
 38. Alves Coelho MC, Santos CV, Neto LV, Gadelha MR. Adverse effects of glucocorticoids: coagulopathy. *European Journal of Endocrinology*. 2015;173(4):11-21. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0198>

Поступила 15.02.2023

Received 15.02.2023

Принята к печати 14.03.2023

Accepted 14.03.2023

Синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта: особенности патогенеза, диагностики и катетерной абляции

© Р.А. АРИНГАЗИНА, А.З. МУСИНА, Н.Ж. ЖОЛДАСОВА, Г.С. ДИЛЬМАГАМБЕТОВА, Н.А. СЕЙТМАГАНБЕТОВА, С. БХАТ

НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан

Резюме

Прогрессирование синдрома Вольфа—Паркинсона—Уайта в мировом масштабе является второй по распространенности причиной возникновению наджелудочковых тахикардий. Данное состояние характеризуется сочетанием типичной ЭКГ-картины, предвозбуждением желудочков и наличием тахикардий. Морфологически это состояние объясняется наличием мышечного мостика вне специализированной области атриовентрикулярного соединения, проводящем дополнительно сгенерированные кардиальные импульсы от предсердий к желудочкам. Спонтанное распространение дополнительных импульсов может стать причиной возникновения пароксизмальных аритмий, в частности у детей. Возникновение и, соответственно, наличие дополнительных путей проводимости возникших импульсов способно нарушать функциональное сокращения сердца, провоцируя внеочередные сокращения, вплоть до развития мерцательной аритмии, что можно назвать критичным. Клинически синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта характеризуется возникновением эпизодических головокружений, предобморочных состояний, обмороков, чувства «трепетания», «замолкание» сердца или даже его остановки. Наличие синдрома Вольфа—Паркинсона—Уайта может не проявляться клинически, но ежегодно у 0,6% пациентов регистрируют внезапную сердечную смертность. Целью проведенного исследования стало изучение методики радиочастотной абляции в терапии синдрома Вольфа—Паркинсона—Уайта, которая считается методом радикального лечения нарушения проводимости сердечных импульсов. Радиочастотное воздействие на определенный участок провоцирует разрушение тканей вследствие термического воздействия. Это позволяет прервать механизм дополнительной стимуляции миокарда, а значит нормализовать работу сердца, что, безусловно, способствует улучшению качества жизни пациентов. Выполнению оперативного вмешательства предшествует детальное внутрисердечное электрофизиологическое исследование с целью определения патологических центров генерации импульсов, а также путей их распространения. Данная подготовка позволяет разработать тактику проведения процедуры для того, чтоб достичь ее максимальной потенциальной эффективности и упразднить возможные осложнения (газовый микровзрыв, перегрев тканей с образованием нагара и коагулята). Проведение абляции позволяет добиться положительного результата: нормализации сердечного ритма и упразднения клинических симптомов возникающих аритмий. Немедленный успех проведения радиочастотной абляции составляет 80—98%. В отдаленной перспективе возможен рецидив в 5—10% случаев вследствие регенерации патологического очага.

Ключевые слова: сердечный ритм, электрофизиология сердца, синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта (WPW), радиочастотная абляция.

Информация об авторах:

Арингазина Р.А. — <https://orcid.org/0009-0005-1932-9177>

Мусина А.З. — <https://orcid.org/0000-0003-4603-2131>

Жолдасова Н.Ж. — <https://orcid.org/0000-0002-4289-9195>

Дильмагамбетова Г.С. — <https://orcid.org/0000-0002-8123-3476>

Сейтмаганбетова Н.А. — <https://orcid.org/0000-0002-7718-4464>

Бхат С. — <https://orcid.org/0000-0003-0847-9370>

Автор, ответственный за переписку: Арингазина Р.А. — e-mail: raisa_aringazina@mail.ru

Как цитировать:

Арингазина Р.А., Мусина А.З., Жолдасова Н.Ж., Дильмагамбетова Г.С., Сейтмаганбетова Н.А., Бхат С. Синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта: особенности патогенеза, диагностики и катетерной абляции. *Кардиологический вестник*. 2023;18(3):29–34. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231803129>

Wolff-Parkinson-White syndrome: features of pathogenesis, diagnosis and catheter ablation

© R.A. ARINGAZINA, A.Z. MUSSINA, N.G. ZHOLDASSOVA, G.S. DILMAGAMBETOVA, N.A. SEITMAGANBETOVA, S. BHAT

West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan

Abstract

Wolff-Parkinson-White syndrome is the second most common cause of supraventricular tachyarrhythmias worldwide. This disease is characterized by combination of typical ECG pattern, ventricular preexcitation and tachyarrhythmias. Morphological sub-

strate is additional muscle bundle outside the specialized area of atrioventricular junction conducting impulses from the atria to the ventricles. Spontaneous propagation of additional impulses can cause paroxysmal arrhythmias, in particular, in children. Additional pathways for conduction of impulses can disrupt functional contraction of the heart and provoke premature contractions up to atrial fibrillation. The last situation is critical. Wolff-Parkinson-White syndrome is characterized by episodic dizziness, pre-syncope, fainting, feelings of «flutter», «silence» of the heart, or even its arrest. This syndrome may not be clinically manifested, but 0.6% of patients annually experience sudden cardiac death. The purpose of this study was to analyze radiofrequency ablation in the treatment of Wolff-Parkinson-White syndrome. This is a method of radical treatment of cardiac impulse conduction disorders. Short-term radiofrequency exposure provokes tissue destruction due to thermal effect. This interrupts the mechanism of additional stimulation and normalizes heart work. Surely, this improves the patient's quality of life. Surgical intervention is preceded by electrophysiological analysis for mapping of abnormal centers of impulse generation, as well as conduction pathways. This procedure is valuable for ablation with maximum potential efficiency and no possible complications (gas microexplosion, tissue overheating). Ablation normalizes heart rate and eliminates symptoms of arrhythmia. The immediate success rate is 80-98%. In long-term period, recurrence rate is 5-10% and associated with regeneration of abnormal tissues.

Keywords: heart rhythm, cardiac electrophysiology, Wolff-Parkinson-White syndrome (WPW), radiofrequency ablation.

Information about the authors:

Aringazina R.A. — <https://orcid.org/0009-0005-1932-9177>

Mussina A.Z. — <https://orcid.org/0000-0003-4603-2131>

Zholdassova N.G. — <https://orcid.org/0000-0002-4289-9195>

Dilmagambetova G.S. — <https://orcid.org/0000-0002-8123-3476>

Seitmagambetova N.A. — <https://orcid.org/0000-0002-7718-4464>

Bhat S. — <https://orcid.org/0000-0003-0847-9370>

Corresponding author: Aringazina R.A. — e-mail: raisa_aringazina@mail.ru

To cite this article:

Aringazina RA, Mussina AZ, Zholdassova NG, Dilmagambetova GS, Seitmagambetova NA, Bhat S. Wolff-Parkinson-White syndrome: features of pathogenesis, diagnosis and catheter ablation. *Russian Cardiology Bulletin*. 2023;18(3):29–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231803129>

Введение

Синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта (WPW) впервые описан в 1930 г. американскими кардиологами Льюисом Вольфом, Джоном Паркинсоном и Полом Вайтом и назван в их честь. WPW является синдромом преждевременного сокращения желудочков и характеризуется возникновением (иногда спонтанных) тахиаритмий. Причиной этому признаны анатомо-морфологические изменения и сохранение миокардиального сообщения между предсердиями и желудочками — наличие дополнительных предсердно-желудочковые соединений, проводящих импульс в обход и в опережение физиологической системы проведения импульсов [1, 2]. Следует отметить, что аномалия проводящей системы сердца не имеет единичной этиологии [3] и может быть спровоцирована наличием (рис. 1):

а) левого или правого пучка Кента вследствие прямого проведения импульса к соответствующему желудочку от предсердий вне атриовентрикулярного (АВ) узла и пучка Гиса;

б) волокон Махайма, соединяющих АВ узел с правой стороной межжелудочковой перегородки либо с разветвлениями правой ножки пучка Гиса, реже — соединение возникает между правым желудочком и стволом пучка Гиса;

в) пучка Джеймса, передающего импульсы от синусового узла к нижней части АВ-соединения;

г) тракта Брешенманше, связывающего непосредственно правое предсердие и общий ствол пучка Гиса [3].

Вследствие этого происходит преждевременное возбуждение сердца вследствие наличия дополнительного пути проведения электрических импульсов. Это становится причиной развития симптоматических, нередко опасных для жизни тахиаритмий [4]. Распространенность данной врожденной и, по некоторым данным, наследственной патологии, составляет 1—3 человека на 1000, а следствием может стать смерть вследствие возможной трансформации фибрилляции предсердий (ФП) в фибрилляцию желудочков (ФЖ) [2, 5]. Так, у 6 из 1000 пациентов с синдромом WPW ежегодно регистрируется внезапная сердечная смертность (ВСС), что составляет 0,6% [1, 6]. У детей ВСС при бессимптомном течении синдрома WPW регистрируют чаще, чем у взрослых [7], а в развитии мерцательной аритмии наблюдается генетическая предрасположенность [2, 8].

Синдром WPW является электрокардиографическим (ЭКГ) диагнозом, сочетающим ЭКГ-феномен, фиксирующий предвозбуждение желудочков по дополнительному (аномальному) атриовентрикулярному соединению (ДАВС) и наличие тахиаритмий, например, пароксизмальной ортодромной реципрокной (*re-entry*) тахикардии, атриовентрикулярной реципрокной тахикардии (АВРТ), возникающую в результате реализации механизма повторного входа электрического возбуждения по дополнительному пути и нормальной электрической проводимости. Причиной этого служит наличие врожденного добавочного атриовентрикулярного соединения, атриовентрикулярного соединения (АВС), миокард предсердий и миокард желудочков. Наличие сочетание преждевременного возбуждения желудочков [9, 10]. Диагностическими ЭКГ-признаками синдрома WPW сердца являются укороченный интервал PR (менее 120 мс) и удлиненный комплекс QRS (более 120 мс) с наличием «дельта-волны» в условиях синусового ритма — маркер наличия преждевременного возбуждения в миокарде (рис. 2) [8, 11].

Но следует заметить, что характерные изменения при ЭКГ происходят не во всех случаях. Это становится причиной проявления тахиаритмии без предварительного сим-

птомокомплекса [9]. Разработка методик терапии синдрома WPW является актуальной клинической задачей, решение которой позволит продлить и улучшить качество жизни пациентов. При этом следует учитывать, что медикаментозное лечение не всегда эффективно вследствие развития резистентности к антиаритмическим лекарственным средствам, которая возникает в 56—70% случаев терапии в течение от 1 года до 5 лет [12].

Цель исследования — изучение патогенеза синдрома WPW, вопросов его диагностики, а также методики радиочастотной абляции (РЧА) в терапии синдрома преждевременного возбуждения желудочков.

Материал и методы

Нами проведен анализ данных из научных источников баз Elibrary.ru, Cyberleninka.ru, PubMed, DOAJ, Google Scholar, Scopus и Web of Science. Мы не учитывали короткие сообщения, предпочтение отдавали клиническим исследованиям и систематическим обзорам, посвященным изучению патогенеза, диагностических подходов и методов лечения симптоматических аритмий вследствие прогрессирования синдрома WPW.

Результаты и обсуждение

Патофизиология развития синдрома WPW

В норме сердце состоит из 2 электрически изолированных морфологических парных субединиц: предсердий и желудочков. Они связаны проводящей системой, обеспечивающей синхронность работы соответствующих отделов сердца [4, 11]. Системное распространение импульса провоцирует ритмичное и синхронизированное сокращение органа [13]. Характерной особенностью пациентов с WPW является наличие дополнительного пути распространения электрических импульсов между предсердием и желудочком, что становится следствием нарушения изоляции функциональных единиц сердца. Это позволяет электрическим импульсам обходить АВ-узел (см. рис. 1) либо приводит к передаче anomalно частых электрических импульсов. Эти процессы провоцируют развитие аритмий и прогрессирования симптомокомплекса: тахиритмии, тахикардии, появление эпизодических головокружений, предобморочного состояния, обморока, «трепетания», «замолкание» или даже остановка сердца [1, 2]. Но остаются пациенты, у которых никогда не разовьется аритмия, а течение феномена на WPW останется бессимптомным [9].

Отметим, что, опираясь на рекомендации ВОЗ (1980), можно говорить о феномене и синдроме WPW. Феномен WPW характеризуется наличием у пациента признаков anterogradного (от предсердия к желудочкам) проведения по ДАВС на фоне синусового ритма на поверхностной ЭКГ, хотя в анамнезе нет свидетельств клинических проявлений АВРТ. О синдроме WPW говорят, описывая патологическое состояние, при котором предвозбуждение желудочков сочетается с симптоматической тахикардией, наиболее часто — с ортодромной реципрокной тахикардией [14].

Если акцентировать внимание на триггерных факторах возникновения тахикардии при синдроме WPW, то исследования российских ученых показывают зависимость от фи-

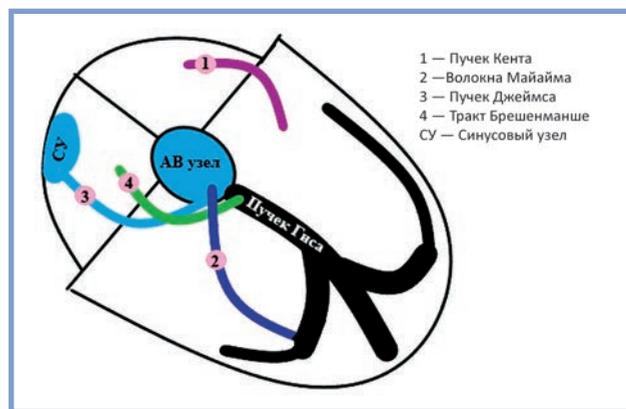


Рис. 1. Схема расположения аномальных дополнительных проводящих путей в сердце [3].

Fig. 1. Scheme of abnormal accessory cardiac pathways [3].

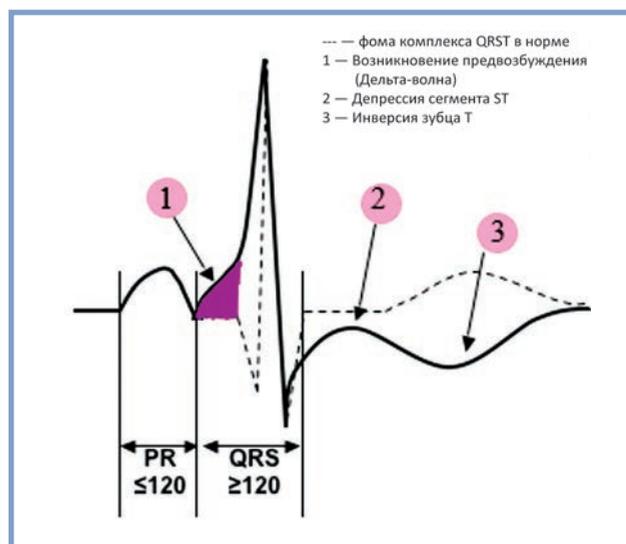


Рис. 2. Схематическое изображение ЭКГ-признаков предвозбуждения желудочков при синдроме WPW.

Fig. 2. ECG signs of ventricular preexcitation in WPW syndrome.

зической или эмоциональной нагрузки (около 30%), употребления алкоголя — 3,5%, но в большинстве случаев конкретных причин возникновения тахиритмии обнаружено не было [14]. Отметим, что синдром WPW может сочетаться с рядом сопутствующих функционально-морфологических патологий сердца. Среди 140 пациентов, у 16,4% диагностирован пролапс митрального клапана; у 2,1% — пролапс трикуспидального клапана; наличие дополнительных хорд в левом желудочке — у 17,9%; повышенная трабекулярность верхушки левого желудочка — у 7,1%; у 4,3% — удлиненная заслонка Евстахиева клапана, а открытое овальное окно — у 1,4%. Также синдром WPW может сочетаться с довольно редкой аномалией Эпштейна, характеризующейся смещением трикуспидального клапана в полость желудочка, уменьшая его объем, в сочетании с наличием дефекта межжелудочковой либо межпредсердной перегородки [14—17].

Механизм развития тахиритмии при синдроме WPW. Выделяют 2 возможных механизма распространения до-

полнительного импульса в миокарде. В первом случае импульс может генерироваться и распространяясь поддерживать аритмию (ортодромная/антидромная атриовентрикулярная тахикардия). Это происходит, когда между нормальной проводящей системой и дополнительными путями (двумя или более) образуется цепь: генерируется повторяющийся цикл между предсердиями, АВ-узлом, желудочками и дополнительным путем. Проведение импульса идет от предсердий с антеградным проведением через АВ-узел к желудочку и ретроградным проведением через дополнительный путь. Обычно это приводит к узким комплексам QRS, поскольку используется система Гиса—Пуркинье, если только не присутствует аберрантная проводимость. Антидромная АВ-тахикардия зарождается в предсердиях и распространяется через дополнительный путь в желудочек часто в обход АВ-узла. При этом наблюдается широкий комплекс QRS.

Во втором случае дополнительный импульс генерируется в другом месте и распространяется на часть сердца, которая в норме была бы электрически изолирована и не должна быть подвержена аритмии. Дополнительный путь, как правило, состоит из ткани миокарда и в отличие от АВ-узла имеет недекрементную или незамедленную проводимость, что обеспечивает немедленную активацию желудочков. Эта моментальная проводимость и активация желудочков может приводить к возникновению ВСС при WPW из-за высокой частоты сокращения желудочков в условиях быстрой деполяризации предсердий (мерцательная аритмия). Эти быстрые желудочковые ритмы могут перейти в ФЖ и остановку сердца [7, 11, 18].

Эпидемиология синдрома WPW в Казахстане

Не смотря на то, что в преимущественном большинстве случаев синдром WPW регистрируют в возрасте 10—20 лет, он встречается во всех возрастных группах и распространенность его в общей популяции колеблется от 0,15 до 0,25%. Но стоит отметить, что у пациентов с врожденными пороками сердца данная патология регистрируется несколько чаще (0,5%). При этом мужчины более предрасположены к WPW, чем женщины (соотношение 3:2) [14].

Анализ распространенности синдрома WPW проводится как по отношению к отдельной клинике (локальное исследование), так и в масштабах страны или региона [19]. По отношению синдрома WPW, за 2015—2019 гг. в кардиологическом и интервенционном отделении Актюбинского медицинского центра зарегистрировано 50 больных с манифестирующим, интермиттирующим и скрытыми формами синдрома WPW. При этом средний возраст пациентов составил $37,1 \pm 12$ лет [20], что не выходит за средние показатели диагностирования синдрома WPW, носящего врожденный характер [3].

Отметим, что, по данным Национального научного центра хирургии им. А.Н. Сызганова, этот показатель еще ниже. Так, в исследовании А.К. Баимбетова и соавт. средний возраст пациентов составил $27,2 \pm 23,8$ года: самому младшему пациенту исполнилось 3 года, а максимальный возраст в исследовании — 57 лет [21].

Аномальные пути распространения электрических импульсов могут функционировать однонаправленно (от желудочков к предсердиям) либо же к проведению в обоих направлениях. По ДАВС и пароксизмальной антидромной

re-entry тахикардии передача импульсов будет происходить от предсердий к желудочкам (антероградное направление); при пароксизмальной ортодромной реципрокной тахикардии распространение импульсов происходит от желудочков к предсердиям — ретроградное направление [8, 21].

У пациентов с синдромом WPW могут проявляться следующие формы аритмий: пароксизмальная ортодромная реципрокная тахикардия — 77%, пароксизмальная антидромная реципрокная тахикардия — 17%, пароксизмальная ортодромная и антидромная тахикардия — 3%, ФП — 3%. При этом авторы акцентируют внимание, что в терапии синдрома WPW важна своевременная диагностика и назначение оптимального лечения, так как в большинстве случаев заболевание развивается в трудоспособном возрасте [3, 19, 20].

Способы коррекции синдрома WPW

При бессимптомном течении пациенты не требуют немедленного медицинского вмешательства, но нуждаются в постоянном контроле состояния сердца, проведения исследования для определения вероятности развития аритмий. При высокой вероятности могут быть назначены профилактические антиаритмические препараты, а также инвазивное вмешательство и проведение профилактической абляции дополнительного пути распространения импульса. Проявление у бессимптомных пациентов предобморочных состояний либо потери сознания становится прямым показанием для обращения к своему кардиологу и назначения терапии. Но отметим, что ни одна существующая схема не считается на 100% идеальной из-за отдельных ложноположительных/ложноотрицательных результатов.

Для пациентов с ранее диагностированными нарушениями проводимости электрических импульсов в сердце показано более пристальное наблюдение и контроль, а при повышенном риске развития тахикардии — медикаментозное или хирургическое лечение [12, 14, 16]. Так при атриовентрикулярной реципрокной тахикардии (АВРТ) в сочетании с значительными гемодинамическими нарушениями (обморок и предобморочные состояния; стенокардии, гипотензии, а также нарастанием признаков сердечной недостаточности) пациентам показана незамедлительная наружная электрическая кардиоверсия с силой стимуляции в 100 Дж [11]. Все чаще для лечения симптоматических приступов тахикардии у пациентов синдромом WPW повсеместно используется метод радиочастотной абляции: как для детей, так и для взрослых [2, 20].

РЧА: принцип и показания

РЧА широко применяется в терапии синдрома WPW из-за часто малоэффективного применения антиаритмических препаратов, либо формирования эффекта привыкания к ним [12, 14, 22]. В 2005 г. Всероссийским научным обществом аритмологов (ВНОА) разработаны рекомендации по катетерной абляции дополнительных проводящих путей в сердце с применением РЧА [14]. Для этого в область источника аритмии через катетер вводят под флюороскопическим или внутрисердечным эхокардиографическим контролем электрод и подают радиочастотную энергию, вырабатываемую генератором. Это приводит к нагреву ткани

вокруг кончика электрода и разрушению участка патологически измененного миокарда. Индифферентный электрод (пластина под спиной пациента) является областью поглощения радиочастотного тока [23, 24]. Особенности теплопроводности эндокарда способствуют нагреванию подлежащих слоев, создается глубокое тепловое повреждение и разрушение области, ответственной за формирование дополнительного проводящего пути [25, 26].

Немедленный успех абляции, по данным C.S. Grubb и соавт., составляет более 98%, тогда как наличие более чем одного дополнительного проводящего пути уменьшает немедленный успех до 80% [22]. Согласно рекомендациям ВНОА показателями к проведению РЧА при WPW являются:

1. Абсолютные показания: симптоматическая АВРТ с сочетаемой устойчивостью к антиаритмическим препаратам; непереносимость антиаритмических препаратов; нежелание пациента продолжать длительную лекарственную терапию. ФП — быстрый ответ желудочков по дополнительному проводящему пути.

2. Относительные показания: АВРТ или ФП у пациентов в сочетании с высокой частотой сокращений желудочков. Семейный анамнез ФП в сочетании с признаками предвозбуждения желудочков на поверхностной ЭКГ. Желание пациента, даже при бессимптомном течении предвозбуждения желудочков, если профессиональная деятельность, страховые возможности, душевный комфорт пациента, интересы общественной безопасности будут нарушены в результате возникновения спонтанных тахикардий.

3. РЧА не показана при эффективном фармакологическом контроле аритмии, а также в случае предпочтения пациента в сторону медикаментозной терапии [14].

Следует отметить, что РЧА не является абсолютно безопасной процедурой. Возможен ряд осложнений, связанных с процедурой, включая повреждение миокарда вследствие газового микровзрыва, обусловленного интрамуральным разрывом. Температура нагреваемой ткани достигает 100 °С, что приводит к образованию газа и взрыву в тканях. Чрезмерная подача энергии также может привести к перегреву ткани, на которую оказывается влияние, в результате чего образовывается нагар и коагулят [24, 26]. Также следует детально продумать и рассчитать величину участка, подвергаемого разрушению, учитывая вторичную вос-

палительную реакцию и ишемию из-за нарушения микроциркуляции. В свою очередь, недостаточное воздействие на патологическую область может закончиться отдаленным восстановлением жизнеспособности ткани, а значит, рецидивом аритмии в будущем [24].

Проведению оперативного вмешательства обязательно предшествует внутрисердечное электрофизиологическое исследование для уточнения механизма тахикардий и определения локализации дополнительного проводящего пути (зоны, подлежащей разрушению) [26].

Согласно данным Национального научного центра хирургии им. А.Н. Сызганова после проведения абляции у 8,0% пациентов отмечается рецидив тахикардии, требующий дополнительного внимания. При этом успех оперативного вмешательства в краткосрочной перспективе составляет 91,8% [20].

Выводы

Синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта — врожденная патология миокарда, которая может сопровождаться морфо-функциональными патологиями, но может протекать и без подобных изменений. Клиническое значение синдрома состоит в генерации дополнительного импульса, провоцирующего внесистемное сокращение миокарда, что может приводить к возникновению летальных аритмий.

Синдром WPW требует своевременного выявления по совокупности анамнестических и ЭКГ данных. В последующем пациент нуждается в пристальном наблюдении и выборе оптимальной тактики лечения.

РЧА — радикальный малоинвазивный эффективный метод терапии нарушения сердечного ритма, который все-таки имеет ряд рисков и предостережений, поэтому требует детальной подготовки и постоянного усовершенствования методики. Контролируемое разрушение тканей сердца позволяет прекратить проведение дополнительных импульсов от предсердия к желудочку, нормализовав работу органа, улучшить качество жизни пациентов, упразднив приступы аритмии и связанные с этим клинические эффекты.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бокерия Л.А., Алиева Н.Э. Эволюция хирургических методов лечения синдрома Вольфа—Паркинсона—Уайта. *Анналы аритмологии*. 2020;17(1):12–23.
Bokeriya LA, Aliyeva NE. The evolution of surgical methods for the treatment of Wolff-Parkinson-White syndrome. *Annaly aritmologii*. 2020;17(1):12–23. (In Russ.)
<https://doi.org/10.15275/annaritmol.2020.1.2>
2. Coban-Akdemir ZH, Charng WL, Azamian M, Paine IS, Punetha J, Grochowski CM, Gambin T, Valdes SO, Cannon B, Zapata G, Hernandez PP, Jhangiani Sh, Doddapaneni H, Hu J, Boricha F, Muzny DM, Boerwinkle E, Yang Y, Gibbs RA, Posey JE, Wehrens XHT, Belmont JW, Kim JJ, Miyake ChY, Lupski JR, Lalani SR. Wolff—Parkinson—White syndrome: De novo variants and evidence for mutational burden in genes associated with atrial fibrillation. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2020;182(6):1387–1399.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61571>
3. Остапенко Е.Н., Новикова Н.П., Милюк Н.С. Основные электрокардиографические симптомы в работе врача догоспитального этапа. Часть II. Синдром удлиненного интервала QT и синдром ранней поляризации желудочков. *Приложение к журналу «Лечебное дело»*. 2021;2:13–20.
Ostapenko YN, Novikova NP, Milyuk NS. The main electrocardiographic symptoms in the work of a prehospital doctor. Part II. Long QT syndrome and early ventricular polarization syndrome. *Prilozheniye k zhurnaluy «Lechebnoye delo»*. 2021;2:13–20. (In Russ.).
4. Moorman A, Webb S, Brown NA, Lamers W, Anderson RH. Development of the heart: formation of the cardiac chambers and arterial trunks. *Heart*. 2003;89(7):806–814.
<https://doi.org/10.1136/heart.89.7.806>
5. Miyamoto L. Molecular Pathogenesis of Familial Wolff-Parkinson-White Syndrome. Molecular Mechanisms of Cardiac Glycogen Regulation by AMPK. *Journal of Medical Investigation*. 2018;65(1–2):1–8.
<https://doi.org/10.2152/jmi.65.1>
6. Obeyesekere M, Gula LJ, Skanes AC, Leong-Sit P, Klein GJ. Risk of sudden death in Wolff—Parkinson—White syndrome: how high is the risk? *Circulation*. 2012;125:659–660.
<https://doi.org/10.1161/circulationaha.111.085159>

7. Daniels SR. Wolff-Parkinson-White pattern and risk of sudden death. *Journal of Pediatrics*. 2019;213:1-3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.08.008>
8. Саматкызы Д., Акилжанова А.Р. Генетические аспекты нарушений ритма и проводимости сердца (обзор литературы). *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2020;(3):54-62. Samatkyzy D, Akilzhanova AR. Genetic aspects of rhythm and conduction disorders of the heart (literature review). *Bulletin of the Kazakh National Medical University*. 2020;(3):54-62. (In Russ.).
9. Yadav V, Thapa S, Gajurel RM, Poudel CM, Manandhar B, Sharma M, Adhikari S, Shrestha S. A Wolff-Parkinson-White (WPW) Electrocardiographic Pattern in Asymptomatic Patient—State-of-the-Art-Review. *Journal of Cardiology and Cardiovascular Medicine*. 2022;7(2):1046-1053. <https://doi.org/10.29328/journal.jccm.1001132>
10. Шуленин К.С., Черкашин Д.В., Кутелев Г.Г., Качнов В.А., Иванов В.С., Гончарук Р.Н., Богданов Д.С. Клинико-эпидемиологические особенности проявлений синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта у мужчин призывного возраста с повышенной диспластической стигматизацией. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2020;(3):8-11. Shulenin KS, Cherkashin DV, Kutelev GG, Kachnov VA, Ivanov VS, Goncharuk RN, Bogdanov DS. Clinical and epidemiological features of manifestations of the Wolff-Parkinson-White syndrome in men of military age with increased dysplastic stigmatization. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii*. 2020;(3):8-11. (In Russ.)
11. Chhabra L, Goyal A, Benham MD. Wolff Parkinson White Syndrome. *StatPearls*. 2023.
12. Ардашев А.В. Синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта: клиника, диагностика, лечение. М.: Медпрактика-М; 2014. Ardashev AV. Wolf—Parkinson—White syndrome: clinic, diagnosis, treatment. М.: Medpraktika-M; 2014. (In Russ.)
13. Padala SK, Cabrera JA, Ellenbogen KA. Anatomy of the cardiac conduction system. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2021;44(1):15-25. <https://doi.org/10.1111/pace.14107>
14. Ардашев А.В., Рыбаченко М.С., Желяков Е.Г., Шаваров А.А., Волошко С.В. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта: классификация, клинические проявления, диагностика и лечение. *Кардиология*. 2009;10:84-94. Ardashev AV, Rybachenko MS, Zhelyakov YG, Shavarov AA, Voloshko SV. Wolff-Parkinson-White syndrome: classification, clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Kardiologiya*. 2009;10:84-94. (In Russ.).
15. Ардашев А.В., Рыбаченко М.С. Эффективность лечения больных синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта методом радиочастотной катетерной абляции дополнительного атриовентрикулярного соединения. *Военно-медицинский журнал*. 2007;328(6):73-74. Ardashev AV, Rybachenko MS. The effectiveness of the treatment of patients with Wolff-Parkinson-White syndrome by radiofrequency catheter ablation of an additional atrioventricular connection. *Voenno-meditsinskiy zhurnal*. 2007;328(6):73-74. (In Russ.).
16. Бокерия Л.А., Данилова Л.А., Сергуладзе С.Ю., Котанова Е.С., Кваша Б.И. Результаты интервенционного и хирургического лечения синдрома Вольфа—Паркинсона—Уайта у больных с аномалией Эбштейна. *Анналы аритмологии*. 2019;16(1):4-14. Bokeria LA, Danilova LA, Serguladze SYu, Kotanova ES, Kvasha BI. Results of interventional and surgical treatment of Wolff-Parkinson-White syndrome in patients with Ebstein's anomaly. *Annaly aritmologii*. 2019;16(1):4-14. (In Russ.). <https://doi.org/10.15275/annaritmol.2019.1.1>
17. Пеняева Е.В. Генетические аспекты аномалии Эбштейна и связанных с ней заболеваний сердца. *Вестник РАМН*. 2021;76(1):67-74. Penyaeva EV. Genetic aspects of Ebstein's anomaly and related heart diseases. *Vestnik RAMN*. 2021;76(1):67-74. (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/vramn1228>
18. Al-Khatib SM, Arshad A, Balk EM, Das SR, Hsu JC, Joglar JA, Page RL. Risk Stratification for Arrhythmic Events in Patients With Asymptomatic Pre-Excitation: A Systematic Review for the 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2016;67(13):1624-1638. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.09.018>
19. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Calkins H, Corrado D, DeFtereos SG, Diller GP, Gomez-Doblas JJ, Gorenek B, Grace A, Ho SY, Kaski JC, Kuck KH, Lambiase PD, Sacher F, Sarquella-Brugada G, Suwalski P, Zaza A. 2019 ESC guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia the task force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European society of Cardiology (ESC) developed in collaboration with the association for European paediatric and congenital Cardiology (AEPC). *European Heart Journal*. 2020;41(5):655-720. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000311>
20. Арингазина Р.А., Хамидолла Б.Х., Бекжанова Ж.С. Диагностика и метод лечения синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW). Материалы IX Конгресса кардиологов Республики Казахстан с международным участием, посвященного 40-ю НИИ кардиологии и внутренних болезней. Алматы. *Терапевтический вестник*. 2017;2(46):13. Aringazina RA, Khamidolla BKh, Bekzhanova ZhS. Diagnosis and treatment of Wolff-Parkinson-White syndrome (WPW). Materialy IX Kongressa kardiologov Respubliki Kazakhstan s mezhdunarodnym uchastiyem, posvyashchennogo 40-yu NII kardiologii i vnutrennikh bolezney. Almaty. *Tera-pevicheskiy vestnik*. 2017;2(46):13. (In Russ.).
21. Баимбетов А.К., Сагатов И.Е., Ергешов К.А., Якупова И.А., Бозшагулов Т.Т., Абилханов Е.Е. Результаты интервенционного лечения пациентов с синдромом WPW: опыт одной клиники. *Вестник хирургии Казахстана*. 2017;(4):5-10. Vaimbetov AK, Sagatov IY, Yergeshov KA, Yakupova IA, Bozshagulov TT, Abilkanov EE. Results of interventional treatment of patients with wpw syndrome: one clinic experience. *Vestnik khirurgii Kazakhstana*. 2017;(4):5-10. (In Russ.).
22. Grubb CS, Lewis M, Whang W, Biviano A, Hickey K, Rosenbaum M, Garan H. Catheter ablation for atrial tachycardia in adults with congenital heart disease: electrophysiological predictors of acute procedural success and post-procedure atrial tachycardia recurrence. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2019;5(4):438-447. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.10.011>
23. Panescu D, Wayne JG, Fleischman SD, Mirotznik MS, Swanson DK, Webster JG. Three-dimensional finite element analysis of current density and temperature distributions during radio-frequency ablation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 1995;42(9):879-890. <https://doi.org/10.1109/10.412649>
24. Стеклов В.И., Серговец А.А., Рзаев Ф.Г., Емельяненко М.В., Липская М.В., Валуев В.Е., Владимиров Ю.А. Радиочастотная катетерная абляция: биофизические основы и патофизиологические аспекты. *Вестник аритмологии*. 2018;(94):47-56. Steklov VI, Sergovtsev AA, Rzaev FG, Yemel'yanenko MV, Lipskaya MV, Valuev VE, Vladimirov YA. Radiofrequency catheter ablation: biophysical foundations and pathophysiological aspects. *Vestnik aritmologii*. 2018;(94):47-56. (In Russ.). <https://doi.org/10.25760/VA-2018-94-47-65>
25. Zaltieri M, Massaroni C, Cauti FM, Schena E. Techniques for temperature monitoring of myocardial tissue undergoing radiofrequency ablation treatments: an overview. *Sensors*. 2021;21(4):1453. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1995.tb02521.x>
26. Nakagawa H, Ikeda A, Sharma T, Govari A, Ashton J, Maffre J, Lifshitz A, Fujiwara K, Yokoyama K, Wittkamp FHM, Jackman WM. Comparison of in vivo tissue temperature profile and lesion geometry for radiofrequency ablation with high power—short duration and moderate power—moderate duration: effects of thermal latency and contact force on lesion formation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2021;14(7):009899. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.121.009899>

Поступила 19.10.2023

Received 19.10.2023

Принята к печати 20.04.2023

Accepted 20.04.2023

Комплаентность пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией: 5 лет наблюдения регистра РЕНЕССАНС

© У.В. ЧУБЫКИНА¹, М.В. ЕЖОВ¹, Т.А. РОЖКОВА¹, Б.М. ТАМАЕВА¹, А.А. СОКОЛОВ¹, А.И. ЕРШОВА², А.Н. МЕШКОВ^{1,2}, В.И. МИХАЙЛИНА², А.В. БЛОХИНА², А.С. ЛИМОНОВА², О.В. КОПЫЛОВА², И.И. ШАПОШНИК³, В.В. ГЕНКЕЛЬ³, В.С. ГУРЕВИЧ^{4,5,6}, С.А. УРАЗГИЛЬДЕЕВА^{4,6}, А.В. ТРЕГУБОВ^{4,6}, М.В. МУЗАЛЕВСКАЯ^{4,6}, М.И. ВОЕВОДА⁷, О.В. ТИМОШЕНКО⁷, Е.В. ШАХТШНЕЙДЕР⁷, Ю.И. РАГИНО⁷, Д.И. САДЫКОВА⁸, Е.С. СЛАСТНИКОВА⁹, Л.Ф. ГАЛИМОВА^{8,9}, Е.Д. КОСМАЧЕВА¹⁰, А.М. НАМИТКОВ¹⁰, А.С. АЛИЕВА¹¹, А.С. ГАЛЯВИЧ⁸, З.Ф. КИМ^{8,12}, В.А. КОРНЕВА¹³, Т.Ю. КУЗНЕЦОВА¹³, А.Е. ФИЛИППОВ^{14,15}, А.М. ТУКТАРОВ^{14,15}, А.С. ВОРОБЬЕВ¹⁶, И.Д. АСТРАХАНЦЕВА¹⁶, Д.Ю. БОГДАНОВ¹⁷, М.А. КАЧКОВСКИЙ¹⁸, А.В. ЕГОРОВА¹⁹, В.О. КОНСТАНТИНОВ²⁰, М.П. СЕРЕБРЕНИЦКАЯ²⁰, В.К. ЗАФИРАКИ²¹, Н.Н. БИЗЯЕВА²², Н.Г. АНДРОСЮК²³, М.А. КИСЕЛЕВА²³, Ю.Г. ГРИГОРЬЕВА²³, О.Ю. КОРЕННОВА²⁴, Ю.Е. ЮХИНА²⁴, М.Д. ДЕВЯТОВА²⁵, А.В. ИСАЕВА²⁵, О.Н. ИВАНОВА²⁶, П.А. ВАСИЛЬЕВ²⁶, И.В. АВДЕЕВА²⁷, В.Э. ОЛЕЙНИКОВ²⁷, Ю.А. ВОРОБЬЕВА²⁸, Ю.А. ЕРМАКОВА²⁸, Н.В. МУХА²⁹, Д.Н. ЗАЙЦЕВ²⁹, П.В. ВАСИЛЕНКО²⁹, М.В. ЗЫКОВ³⁰, Т.И. ПЕТЕЛИНА³¹, Е.В. МИКОВА³¹, С.Е. БЕДНОВА³²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия;

⁴Центр атеросклероза и нарушений липидного обмена, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский Государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁶ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства России», Санкт-Петербург, Россия;

⁷Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия;

⁸ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

⁹ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;

¹⁰ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая Клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия;

¹¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

¹²Городская клиническая больница №7, Казань, Россия;

¹³ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия;

¹⁴ООО «ММШ», Санкт-Петербург, Россия;

¹⁵ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский Государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

¹⁶БУ ХМАО-Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут, Россия;

¹⁷КГБУЗ «Владивостокская клиническая больница №1», Владивосток, Россия;

¹⁸Медицинский университет «Реавиз», Многопрофильная клиника РЕАВИЗ, Самара, Россия;

¹⁹ГБУЗ «Самарская городская поликлиника №1», Самара, Россия;

²⁰ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», Санкт-Петербург, Россия;

²¹ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2», Краснодар, Россия;

²²ГБУЗ ПК «Клинический кардиологический диспансер», Пермь, Россия;

²³ГБУЗ АО «Областной кардиологический диспансер», Астрахань, Россия;

²⁴Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия;

²⁵ГАУЗ СО «Центральная городская клиническая больница №3», Екатеринбург, Россия;

²⁶ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», Москва, Россия;

²⁷ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, Россия;

²⁸КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», Барнаул, Россия;

²⁹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия;

³⁰ГБУЗ «Городская больница №4 г. Сочи» МЗ КК, Сочи, Россия;

³¹Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия;

³²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить комплаентность пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (геСГХС) в течение 5-летнего периода работы регистра РЕНЕССАНС (Регистр пациентов с СГХС и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недоСТАточной эффективностью, проводимой гиплипидемической терапии).

Материал и методы. РЕНЕССАНС является открытым, национальным, наблюдательным исследованием и включает больных с СГХС. Проводилась оценка факторов риска атеросклероза, анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), интенсивности гиполипидемической терапии (ГЛТ). Каждому пациенту определены уровни общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови. Содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) рассчитывали по формуле Фридвальда.

Результаты. В исследование включено 2317 пациентов с геСГХС, из которых 58% — женщин. При включении в регистр 59% больных относились к категории высокого сердечно-сосудистого риска. Динамический визит проведен у 47% пациентов, период наблюдения составил 24 [11; 42] мес. Больные с динамическим визитом чаще имели определенный диагноз геСГХС и отягощенный наследственный анамнез по ССЗ, были моложе и им в более раннем возрасте диагностировали СГХС ($p < 0,05$). У пациентов без динамического визита были распространены модифицируемые факторы риска ($p < 0,001$). Среди пациентов высокого сердечно-сосудистого риска 54% больных получали ГЛТ, очень высокого — 86%. За время наблюдения в регистре доля принимающих ГЛТ пациентов увеличилась с 59 до 78%, в том числе статинами в режиме высокой интенсивности с 36 до 54%, в комбинации с эзетимибом — с 15 до 34%, ингибиторами PCSK9 — с 4 до 14% ($p < 0,001$ для всех). Целевого уровня ХС ЛНП достигли 13% пациентов. Данные симуляционного анализа продемонстрировали, что для адекватного контроля уровня ХС ЛНП, не менее 92,5% больных с геСГХС в регистре должны получать трехкомпонентную ГЛТ со статинами, эзетимибом и ингибиторами PCSK9.

Заключение. 5-летнее наблюдение за участниками регистра РЕНЕССАНС демонстрирует увеличение использования многокомпонентных схем лечения, но недостаточное для адекватного контроля ХС ЛНП.

Ключевые слова: гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия; регистр; атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания; гиполипидемическая терапия.

Информация об авторах:

Чубыкина У.В. — <https://orcid.org/0000-0003-2760-2792>
Ежов М.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1518-6552>
Рожкова Т.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3971-2606>
Тамаева Б.М. — <https://orcid.org/0000-0002-3266-881X>
Соколов А.А. — <https://orcid.org/0000-0001-7004-0903>
Ершова А.И. — <https://orcid.org/0000-0001-7989-0760>
Мешков А.Н. — <https://orcid.org/0000-0001-5989-6233>
Михайлина В.И. — <https://orcid.org/0000-0002-5375-7328>
Блохина А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3019-3961>
Лимонова А.С. — <https://orcid.org/0000-0003-1500-3696>
Копылова О.В. — <https://orcid.org/0000-0001-5397-5387>
Шапошник И.И. — <https://orcid.org/0000-0002-7731-7730>
Генкель В.В. — <https://orcid.org/0000-0001-5902-3803>
Гуревич В.С. — <https://orcid.org/0000-0002-6815-444X>
Уразильдеева С.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3046-372X>
Трегубов А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-9118-5850>
Музалевская М.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7954-8567>
Воевода М.И. — <https://orcid.org/0000-0001-9425-413X>
Тимошенко О.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7226-3043>
Шахтшнейдер Е.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6108-1025>
Рагино Ю.И. — <https://orcid.org/0000-0002-4936-8362>
Садыкова Д.И. — <https://orcid.org/0000-0002-6662-3548>
Сластникова Е.С. — <https://orcid.org/0000-0002-1732-7443>
Галимова Л.Ф. — <https://orcid.org/0000-0001-5576-5279>
Космачева Е.Д. — <https://orcid.org/0000-0001-8600-0199>
Намитокоев А.М. — <https://orcid.org/0000-0002-5866-506X>
Алиева А.С. — <https://orcid.org/0000-0002-9845-331X>
Галявич А.С. — <https://orcid.org/0000-0002-4510-6197>
Ким З.Ф. — <https://orcid.org/0000-0003-4240-3329>
Корнева В.А. — <https://orcid.org/0000-0003-2231-4695>
Кузнецова Т.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-6654-1382>
Филиппов А.Е. — <https://orcid.org/0000-0003-4143-9725>
Туктаров А.М. — <https://orcid.org/0000-0002-4653-4185>
Воробьев А.С. — <https://orcid.org/0000-0001-7014-2096>
Астраханцева И.Д. — <https://orcid.org/0000-0002-1468-9780>
Богданов Д.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-8388-5566>
Качковский М.А. — <https://orcid.org/0000-0002-3628-5146>
Егорова А.В. — <https://orcid.org/0000-0003-1174-8711>
Константинов В.О. — <https://orcid.org/0000-0003-0805-1593>
Серебренническая М.П. — <https://orcid.org/0000-0001-8920-9000>
Зафираки В.К. — <https://orcid.org/0000-0003-3883-8696>
Бияева Н.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-7608-8366>
Андросюк Н.Г. — <https://orcid.org/0000-0001-5451-9543>
Киселева М.А. — <https://orcid.org/0000-0002-8874-9643>
Григорьева Ю.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-3813-9679>
Кореннова О.Ю. — <https://orcid.org/0000-0001-8047-5521>
Юхина Ю.Е. — <https://orcid.org/0000-0001-9178-2041>

Девятова М.Д. — <https://orcid.org/0000-0003-2081-9155>
 Исаева А.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6738-3518>
 Иванова О.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-8366-2004>
 Васильев П.А. — <https://orcid.org/0000-0002-8249-343X>
 Авдеева И.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4266-5900>
 Олейников В.Э. — <https://orcid.org/0000-0002-7463-9259>
 Воробьева Ю.А. — <https://orcid.org/0000-0002-6162-0890>
 Ермакова Ю.А. — <https://orcid.org/0000-0002-8585-670X>
 Муха Н.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8128-636X>
 Зайцев Д.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-2741-3783>
 Василенко П.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7968-6417>
 Зыков М.В. — <https://orcid.org/0000-0003-0954-9270>
 Петелина Т.И. — <https://orcid.org/0000-0001-6251-4179>
 Микова Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3235-0350>
 Беднова С.Е. — <https://orcid.org/0009-0006-3960-7346>
 Автор, ответственный за переписку: Чубыкина У.В. — e-mail: uliankachubykina@gmail.com

Как цитировать:

Чубыкина У.В., Ежов М.В., Рожкова Т.А., Тамаева Б.М., Соколов А.А., Ершова А.И., Мешков А.Н., Михайлина В.И., Блохина А.В., Лимонова А.С., Копылова О.В., Шапошник И.И., Генкель В.В., Гуревич В.С., Уразильдеева С.А. Трегубов А.В., Музалевская М.В., Воевода М.И., Тимошенко О.В., Шахтшнейдер Е.В., Рагино Ю.И., Садыкова Д.И., Слостникова Е.С., Галимова Л.Ф., Космачева Е.Д., Намиток А.М., Алиева А.С., Галявич А.С., Ким З.Ф., Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю., Филиппов А.Е., Туктаров А.М., Воробьев А.С., Астраханцева И.Д., Богданов Д.Ю., Качковский М.А., Егорова А.В., Константинов В.О., Серебренникова М.П., Зафираки В.К., Бизяева Н.Н., Андросюк Н.Г., Киселева М.А., Григорьева Ю.Г., Кореннова О.Ю., Юхина Ю.Е., Девятова М.Д., Исаева А.В., Иванова О.Н., Васильев П.А., Авдеева И.В., Олейников В.Э., Воробьева Ю.А., Ермакова Ю.А., Муха Н.В., Зайцев Д.Н., Василенко П.В., Зыков М.В., Петелина Т.И., Микова Е.В., Беднова С.Е. Комплаентность пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией: 5 лет наблюдения регистра РЕНЕССАНС. *Кардиологический вестник*. 2023;18(3):35–48. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231803135>

Compliance of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: 5-year follow-up of the RENAISSANCE registry

© U.V. CHUBYKINA¹, M.V. EZHOV¹, T.A. ROZHKOVA¹, B.M. TAMAeva¹, A.A. SOKOLOV¹, A.I. ERSHOVA², A.N. MESHKOV^{1,2}, V.I. MIKHAILINA², A.V. BLOKHINA², A.S. LIMONOVA², O.V. KOPYLOVA², I.I. SHAPOSHNIK³, V.V. GENKEL³, V.S. GUREVICH^{4,5,6}, S.A. URAZGILDEEVA^{4,6}, A.V. TREGUBOV^{4,6}, M.V. MUZALEVSKAYA⁴, M.I. VOEVODA⁷, O.V. TIMOSHCHENKO⁷, E.V. SHAKHTSHNEIDER⁷, YU.I. RAGINO⁷, D.I. SADYKOVA⁸, E.S. SLASTNIKOVA⁹, L.F. GALIMOVA^{8,9}, E.D. KOSMACHEVA¹⁰, A.M. NAMITOKOV¹⁰, A.S. ALIEVA¹¹, A.S. GALYAVICH⁸, Z.F. KIM^{8,12}, V.A. KORNEVA¹³, T.YU. KUZNETSOVA¹³, A.E. FILIPPOV^{14,15}, A.M. TUKTAROV^{14,15}, A.S. VOROBYOV¹⁶, I.D. ASTRAXHANTSEVA¹⁶, D.YU. BOGDANOV¹⁷, M.A. KACHKOVSKY¹⁸, A.V. EGOROVA¹⁹, V.O. KONSTANTINOV²⁰, M.P. SEREBRENITSKAYA²⁰, V.K. ZAFIRAKI²¹, N.N. BIZYAEVA², N.G. ANDROSYUK²³, M.A. KISELEVA²³, YU.G. GRIGORIEVA²³, O.YU. KORENNOVA²⁴, YU.E. YUKHINA²⁴, M.D. DEVIATOVA²⁵, A.V. ISAEVA²⁵, O.N. IVANOVA²⁶, P.A. VASILIEV²⁶, I.V. AVDEEVA²⁷, V.E. OLEINIKOV²⁷, YU.A. VOROBIEVA²⁸, YU.A. ERMAKOVA²⁸, N.V. MUKHA²⁹, D.N. ZAITSEV²⁹, P.A. VASILENKO²⁹, M.V. ZYKOV³⁰, T.I. PETELINA³¹, E.V. MIKOVA³¹, S.E. BEDNOVA³²

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia;

³South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;

⁴St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia;

⁵Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia;

⁶Sokolov Northwestern District Research Clinical Center, St. Petersburg, Russia;

⁷Institute of cytology and genetics, Novosibirsk, Russia;

⁸Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

⁹Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia;

¹⁰Research Institute — Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russia;

¹¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia;

¹²Kazan City Clinical Hospital No. 7, Kazan, Russia;

¹³Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia;

¹⁴MMC LLC, St. Petersburg, Russia;

¹⁵St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia;

¹⁶District Cardiology Dispensary «Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery», Surgut, Russia;

¹⁷Vladivostok City Clinical Hospital No. 1, Vladivostok, Russia;

¹⁸Reaviz Medical University, REAVIZ Multi-field Hospital, Samara, Russia;

¹⁹Samara City Polyclinic No. 1, Samara, Russia;

²⁰Hospital for War Veterans, St. Petersburg, Russia;

²¹Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russia;

²²Clinical Cardiology Dispensary, Perm, Russia;

²³Regional Cardiology Dispensary, Astrakhan, Russia;

²⁴Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

²⁵Yekaterinburg City Central Clinical Hospital No. 3, Yekaterinburg, Russia;

²⁶Bochkov Medical Genetic Research Center, Moscow, Russia;

²⁷Penza State University, Penza, Russia;

²⁸Altai Regional Cardiology Dispensary, Barnaul, Russia;

²⁹Chita State Medical Academy, Chita, Russia;

³⁰Sochi City Hospital No. 4, Sochi, Russia;

³¹Tyumen Cardiology Research Center, Tyumen, Russia;

³²Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

Abstract

Objective. To evaluate compliance of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia (heFH) for 5-year period in the RENAISSANCE registry (Registry of patients with familial hypercholesterolemia and very high cardiovascular risk with insufficient effect of lipid-lowering therapy).

Material and methods. The RENAISSANCE registry is an open, national, observational study and includes FH patients. We analyzed atherosclerosis risk factors, history of CVD and adherence to LLT. Serum total cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol were measured in all centers. LDL-C level was defined according to Friedewald formula.

Results. The study included 2317 heterozygous FH patients (58% of female); 59% ones had high cardiovascular risk. Follow-up visits were conducted in 47% of subjects, median follow-up period was 24 months [11; 42]. Such patients had a definite heterozygous FH and hereditary history of CVD. They were younger and diagnosed with FH at an earlier age compared to patients without follow-up who had more common modifiable risk factors ($p < 0.05$). In the group of high cardiovascular risk, 54% of patients received LLT, in the group with very high cardiovascular risk — 86%. The number of patients taking LLT increased from 59% to 78% throughout the follow-up period (statins at the highest dose — from 36% to 54%, combination with ezetimibe — 34% from 15%, PCSK9 inhibitors — 14% from 4% ($p < 0.001$)). The target LDL-C level was reached by 13% of patients. Simulation analysis data showed that at least 92.5% of patients with heterozygous FH in the registry must receive combination of statins, ezetimibe and PCSK9 inhibitors for adequate LDL-C control.

Conclusion. A five-year follow-up of participants in the RENAISSANCE registry shows more common combinations of LLT. Nevertheless, it is insufficient for adequate LDL-C control.

Keywords: heterozygous familial hypercholesterolemia; registry; atherosclerotic cardiovascular diseases; lipid-lowering therapy.

Information about the authors:

Chubykina U.V. — <https://orcid.org/0000-0003-2760-2792>

Ezhov M.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1518-6552>

Rozhkova T.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3971-2606>

Tamaeva B.M. — <https://orcid.org/0000-0002-3266-881X>

Sokolov A.A. — <https://orcid.org/0000-0001-7004-0903>

Ershova A.I. — <https://orcid.org/0000-0001-7989-0760>

Meshkov A.N. — <https://orcid.org/0000-0001-5989-6233>

Mikhailina V.I. — <https://orcid.org/0000-0002-5375-7328>

Blokhina A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3019-3961>

Limonova A.S. — <https://orcid.org/0000-0003-1500-3696>

Kopylova O.V. — <https://orcid.org/0000-0001-5397-5387>

Shaposhnik I.I. — <https://orcid.org/0000-0002-7731-7730>

Genkel V.V. — <https://orcid.org/0000-0001-5902-3803>

Gurevich V.S. — <https://orcid.org/0000-0002-6815-444X>

Urazgildeeva S.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3046-372X>

Tregubov A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-9118-5850>

Muzalevskaya M.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7954-8567>

Voevoda M.I. — <https://orcid.org/0000-0001-9425-413X>

Timoshchenko O.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7226-3043>

Shakhtshneider E.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6108-1025>

Ragino Yu.I. — <https://orcid.org/0000-0002-4936-8362>

Sadykova D.I. — <https://orcid.org/0000-0002-6662-3548>

Slastnikova E.S. — <https://orcid.org/0000-0002-1732-7443>

Galimova L.F. — <https://orcid.org/0000-0001-5576-5279>

Kosmacheva E.D. — <https://orcid.org/0000-0001-8600-0199>

Namitokov A.M. — <https://orcid.org/0000-0002-5866-506X>

Alieva A.S. — <https://orcid.org/0000-0002-9845-331X>

Galyavich A.S. — <https://orcid.org/0000-0002-4510-6197>

Kim Z.F. — <https://orcid.org/0000-0003-4240-3329>

Korneva V.A. — <https://orcid.org/0000-0003-2231-4695>

Kuznetsova T.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-6654-1382>

Filippov A.E. — <https://orcid.org/0000-0003-4143-9725>

Tuktarov A.M. — <https://orcid.org/0000-0002-4653-4185>

Vorobyov A.S. — <https://orcid.org/0000-0001-7014-2096>

Astrakhantseva I.D. — <https://orcid.org/0000-0002-1468-9780>

Bogdanov D.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-8388-5566>

Kachkovsky M.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3628-5146>

Egorova A.V. — <https://orcid.org/0000-0003-1174-8711>
 Konstantinov V.O. — <https://orcid.org/0000-0003-0805-1593>
 Serebrenitskaya M.P. — <https://orcid.org/0000-0001-8920-9000>
 Zafiraki V.K. — <https://orcid.org/0000-0003-3883-8696>
 Bizyaeva N.N. — <https://orcid.org/0000-0002-7608-8366>
 Androsyuk N.G. — <https://orcid.org/0000-0001-5451-9543>
 Kiseleva M.A. — <https://orcid.org/0000-0002-8874-9643>
 Grigorieva Yu.G. — <https://orcid.org/0000-0002-3813-9679>
 Korenova O.Yu. — <https://orcid.org/0000-0001-8047-5521>
 Yukhina Yu.E. — <https://orcid.org/0000-0001-9178-2041>
 Devyatova M.D. — <https://orcid.org/0000-0003-2081-9155>
 Isaeva A.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6738-3518>
 Ivanova O.N. — <https://orcid.org/0000-0002-8366-2004>
 Vasiliev P.A. — <https://orcid.org/0000-0002-8249-343X>
 Avdeeva I.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4266-5900>
 Oleinikov V.E. — <https://orcid.org/0000-0002-7463-9259>
 Vorobieva Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-6162-0890>
 Ermakova Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-8585-670X>
 Mukha N.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8128-636X>
 Zaitsev D.N. — <https://orcid.org/0000-0002-2741-3783>
 Vasilenko P.A. — <https://orcid.org/0000-0002-7968-6417>
 Zykov M.V. — <https://orcid.org/0000-0003-0954-9270>
 Petelina T.I. — <https://orcid.org/0000-0001-6251-4179>
 Mikova E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3235-0350>
 Bednova S.E. — <https://orcid.org/0009-0006-3960-7346>
Corresponding author: Chubykina U.V. — e-mail: uliankachubykina@gmail.com

To cite this article:

Chubykina UV, Ezhov MV, Rozhkova TA, Tamaeva BM, Sokolov AA, Ershova AI, Meshkov AN, Mikhailina VI, Blokhina AV, Limonova AS, Kopylova OV, Shaposhnik II, Genkel VV, Gurevich VS, Urazgildeeva SA, Tregubov AV, Muzalevskaya MV, Voevoda MI, Timoshchenko OV, Shkhtshneider EV, Ragino YuI, Sadykova DI, Slastnikova ES, Galimova LF, Kosmacheva ED, Namitokov AM, Alieva AS, Galyavich AS, Kim ZF, Korneva VA, Kuznetsova TYu, Filippov AE, Tuktarov AM, Vorobyov AS, Astrakhanseva ID, Bogdanov DYu, Kachkovsky MA, Egorova AV, Konstantinov VO, Serebrenitskaya MP, Zafiraki VK, Bizyaeva NN, Androsyuk NG, Kiseleva MA, Grigorieva YuG, Korenova OYu, Yukhina YuE, Devyatova MD, Isaeva AV, Ivanova ON, Vasiliev PA, Avdeeva IV, Oleinikov VE, Vorobieva YuA, Ermakova YuA, Mukha NV, Zaitsev DN, Vasilenko PA, Zykov MV, Petelina TI, Mikova EV, Bednova SE. Compliance of heterozygous familial hypercholesterolemia patients: 5-years follow-up of the RENAISSANCE registry. *Russian Cardiology Bulletin*. 2023;18(3):35–48. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231803135>

Введение

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия (геСГХС) — наиболее распространенное моногенное нарушение липидного обмена с аутосомно-доминантным путем наследования [1, 2]. Согласно последним эпидемиологическим оценкам, распространенность геСГХС в мире достигает 1:313 человек [3], в России — 1:173. Субстратом для геСГХС является наличие патогенных или вероятно патогенных вариантов нуклеотидных последовательностей в генах, кодирующих рецепторы липопротеидов низкой плотности (*LDLR*), апоБелкаВ (*APOB*) и пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9 типа (*PCSK9*) [4]. Кумулятивное воздействие крайне высокого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) на протяжении всей жизни ассоциировано с увеличением риска развития преждевременных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклеротического генеза и их осложнений, а также преждевременной смерти больных с СГХС [5]. Пожизненная холестериневая нагрузка у больного 40 лет с генетически подтвержденной СГХС сопоставима с таковой у 70-летнего пациента без СГХС [6]. Пациенты с СГХС, даже при отсутствии атеросклеротических ССЗ, относятся к группе высокого риска, а при их наличии — к группе очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Высокоинтенсивная статиноте-

рапия, эзетимиб и препараты из класса ингибиторов РС-SK9 рекомендованы к применению у пациентов с СГХС как в первичной, так и во вторичной профилактике. Терапия статинами в режиме высокой интенсивности ассоциирована со снижением уровня ХС ЛНП на 50%, статинами в сочетании с эзетимибом — на 65%, и трехкомпонентная ГЛТ с ингибиторами PCSK9 — на 85% [1, 7]. Несмотря на высокую эффективность липидснижающей терапии малая доля больных СГХС диагностирована, а среди получающих ГЛТ лишь малая часть достигает целевых уровней ХС ЛНП ввиду недостаточного использования комбинированных схем лечения [2, 4, 8]. В 2021 г. всемирной инициативой Familial Hypercholesterolemia Studies Collaboration (FHSC, NCT04272697), поддерживаемой Европейским Обществом Атеросклероза (European Atherosclerotic society [EAS]) представлено исследование, включившее более 42 тысяч пациентов с геСГХС из 56 стран-участниц, в том числе пациентов из российского регистра РЕНЕС-САНС (Регистр пациентов с СГХС и пациЕНтов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью, проводимой гиполипидемической терапии, NCT02208869). Менее половины пациентов с СГХС в глобальном регистре получали ГЛТ. Даже несмотря на высокую распространенность терапии статинами в группе получающих липидснижающую терапию, средние уровни ХС ЛНП оставались крайне высокими (4,2 [3,2; 5,7]

ммоль/л), лишь у 2,7% пациентов с СГХС концентрация ХС ЛНП была ниже 1,8 ммоль/л, и чаще всего они принимали комбинированные схемы лечения [8]. Представленная работа посвящена оценке комплаентности пациентов с геСГХС в течение 5-летнего периода работы регистра РЕНЕССАНС.

Материал и методы

Регистр РЕНЕССАНС является открытым, национальным, наблюдательным исследованием [9]. Включение больных проводилось в 36 центрах-участниках из 21 региона РФ за период с 2017 по 2022 г. В исследование включались пациенты старше 18 лет с геСГХС, диагностированной с использованием критериев голландских липидных клиник (Dutch Lipid Clinic Network). При постановке диагноза учитывали семейный и персональный анамнез ранних ССЗ, гиперхолестеринемии у родственников, фенотипические признаки СГХС (сухожильные ксантомы и липоидную дугу роговицы) и максимальное повышение уровня ХС ЛНП. В зависимости от наличия тех или иных признаков, полученные баллы суммировались. При наличии от 3 до 5 баллов верифицировали возможную геСГХС, от 6 до 8 баллов — вероятную, более 9 баллов соответствовало определенному диагнозу геСГХС. Все участники исследования подписали информированное согласие, после чего они были опрошены и осмотрены врачами-участниками регистра. На каждого пациента заведена индивидуальная регистрационная форма в бумажном и электронном виде. Сбор анамнеза включал информацию о соблюдении диеты, наличии факторов риска атеросклероза и имеющихся ССЗ, приеме ГЛТ (вид и класс липидснижающего препарата, давность применения). Высокоинтенсивным режимом ГЛТ считали аторвастатин 40–80 мг или розувастатин 20–40 мг, режимом умеренной интенсивности — аторвастатин 10–20 мг, розувастатин 5–10 мг, симвастатин 20–40 мг, питавастатин 2–4 мг, и низкоинтенсивной терапией — прием симвастатина 10 мг, питавастатина 1 мг. Лица, включенные в исследование, проходили исходное и контрольное обследование в медицинских центрах-участниках программы. В каждом центре выполняли определение уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) в сыворотке крови. Содержание ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридляльда: $ХС\ ЛНП = ОХС - ХС\ ЛВП - ТГ / 2,2$ (ммоль/л). Содержание ХС не-ЛНП рассчитывали по формуле: $ХС\ не-ЛНП = ОХС - ХС\ ЛВП$ (ммоль/л). В некоторых центрах определяли уровень липопротеида(а) [Лп(а)] и проводили генетический анализ дислипидемии. Гиперлипипропротеидемии(а) соответствовала концентрация липопротеида(а) ≥ 30 мг/дл.

Повторный (динамический) визит проводился при личном контакте врач-пациент или в формате интерактивного интервью (электронная почта или телефонный звонок). На динамическом визите оценивали эффективность принимаемой ГЛТ и при необходимости проводили коррекцию лечения. В случае, если пациент перенес в предшествующий повторному визиту период сердечно-сосудистое осложнение, информацию регистрировали в индивидуальной регистрационной форме больного.

Сбор и анализ данных осуществляется на платформе Quinta (Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ №2016615129 «Универсальный программный

комплекс для сбора, обработки и управления территориально распределенными клинико-эпидемиологическими данными в режиме удаленного доступа «Quinta», правообладатель АО «Астон Консалтинг»).

Статистическая обработка проводилась с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics, версия 24; IBM USA.

Результаты

В исследование включены 2317 пациентов с геСГХС: 978 (42%) мужчин и 1339 (58%) женщин. На момент первого визита группа высокого сердечно-сосудистого риска включила 1375 (59%) больных, очень высокого — 942 (41%). Динамический визит проведен у 1080 (47%) больных, и 475 (21%) имели более 2 визитов. Больным с наблюдением чаще верифицирован определенный диагноз геСГХС ($n=505$; 47%) в сравнении с пациентами без динамического визита ($n=387$; 31%), $p<0,001$. Медиана наблюдения для пациентов с динамическим наблюдением составила 24 [11; 42] мес.

Для экстраполяции полученных данных на всех пациентов регистра был проведен сравнительный анализ характеристик больных с повторным ($n=1080$) и без повторного визита ($n=1237$). В табл. 1 представлены клинико-демографические данные пациентов с геСГХС с динамическим визитом и без наблюдения.

Пациенты с динамическим визитом были моложе, чаще имели отягощенный наследственный анамнез по ССЗ и им в более раннем возрасте диагностировали СГХС. Среди больных без динамического визита были распространены модифицируемые факторы риска, такие как ожирение, курение и гипертония ($p<0,001$). Фенотипические признаки СГХС и выполненный генетический анализ дислипидемии чаще встречались у пациентов с динамическим визитом ($p<0,001$). В большем количестве они были пробандами и имели родственников с СГХС, наблюдаемых в регистре.

Несмотря на то, что пациенты без динамического визита чаще имели ишемическую болезнь сердца и постинфарктный кардиосклероз ($p<0,01$), более привержены к наблюдению в регистре были больные с оперативным лечением коронарных артерий, стенозирующим атеросклерозом периферических артерий и стенозом аортального клапана ($p<0,01$).

Проведен анализ подгрупп пациентов с и без ГЛТ в зависимости от наличия динамического визита (табл. 2). В группе нативных больных привержены наблюдению были пациенты с более высокими уровнями ОХС, ХС ЛНП, ХС не-ЛВП и гиперлипипропротеидемией(а) ($p<0,001$). Тогда как в группе принимающих ГЛТ больных при включении в регистр лишь гиперлипипропротеидемия(а) оставалась удерживающим для наблюдения в регистре фактором ($p<0,05$).

В табл. 3, А представлена частота применения ГЛТ и ее интенсивность в зависимости от вероятности диагноза геСГХС у пациентов без динамического наблюдения в регистре ($n=1237$). В этой группе исследования при включении в регистр 747 (60%) больных принимали ГЛТ. Вне зависимости от вероятности диагноза геСГХС чаще использовалась терапия статинами в режиме умеренной и высокой интенсивности, треть больных принимала эзетимиб, терапия препаратами из класса ингибиторов PCSK9 встречалась редко.

В табл. 3, Б В показана частота применения ГЛТ и ее интенсивность в зависимости от вероятности диагноза

Таблица 1. Клинико-демографические данные пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в зависимости от наличия динамического визита**Table 1.** Clinical and demographic data of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia depending on follow-up visits

| Показатель | С динамическим визитом (n=1080) | Без динамического визита (n=1237) | p |
|---|---------------------------------|-----------------------------------|--------|
| Мужской пол | 442 (41%) | 536 (43%) | 0,2 |
| Возраст, лет | 54,0±14,3 | 55,2±13,2 | <0,05 |
| Возраст постановки диагноза СГХС, лет | 47,4±13,7 | 50,15±12,5 | <0,001 |
| Возраст включения в регистр | 50,0±13,8 | 51,7±12,5 | <0,01 |
| Отягощенный наследственный анамнез по ССЗ (<55 лет мужчины, <60 женщины) | 352 (33%) | 340 (27%) | <0,01 |
| Отягощенный наследственный анамнез по гиперхолестеринемии | 654 (61%) | 751 (61%) | 0,9 |
| Индекс массы тела ≥30 м ² | 235 (22%) | 362 (30%) | <0,001 |
| Курение | 129 (12%) | 228 (19%) | <0,001 |
| Гипертония | 560 (52%) | 728 (60%) | <0,001 |
| Сахарный диабет | 50 (5%) | 49 (4%) | 0,4 |
| Ксантомы | 376 (35%) | 284 (23%) | <0,001 |
| Липоидная дуга роговицы | 151 (14%) | 101 (8%) | <0,001 |
| Генетическое тестирование проведено | 148 (14%) | 108 (9%) | <0,001 |
| Позитивный тест генетики (среди пациентов с проведенным анализом) | 82 (55%) | 69 (64%) | 0,2 |
| Индексный пациент (пробанд) | 956 (89%) | 1046 (85%) | <0,01 |
| Индексные пациенты, у которых есть включенные в регистр родственники с СГХС | 61 (6%) | 33 (3%) | <0,001 |
| Сердечно-сосудистые заболевания | | | |
| ИБС | 409 (38%) | 558 (45%) | <0,001 |
| Возраст манифестации ИБС | 47,7±10,7 | 47,6±8,7 | 0,9 |
| Инфаркт миокарда | 161 (15%) | 237 (19%) | <0,01 |
| Чрескожное коронарное вмешательство | 188 (17%) | 196 (16%) | 0,3 |
| Коронарное шунтирование | 91 (9%) | 67 (6%) | <0,01 |
| Стеноз аортального клапана | 68 (6%) | 49 (4%) | <0,01 |
| Стенозирующий атеросклероз сонных и/или артерий нижних конечностей | 68 (6%) | 50 (4%) | <0,01 |
| Острое нарушение мозгового кровоснабжения/транзиторная ишемическая атака | 43 (4%) | 51 (4%) | 0,9 |

Примечание. СГХС — семейная гиперхолестеринемия; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ИБС — ишемическая болезнь сердца.

Таблица 2. Исходные показатели липидного профиля у пациентов с и без гиполипидемической терапии в зависимости от приверженности к дальнейшему наблюдению в регистре (n=2317)**Table 2.** Baseline lipid profile indicators in patients with and without lipid-lowering therapy depending on adherence to further follow-up in the registry (n=2317)

| Показатель | Пациенты без гиполипидемической терапии (данные с первого визита) | | p | Пациенты принимающие гиполипидемическую терапию (данные с первого визита) | | p |
|---------------------------|---|----------------------------------|--------|---|----------------------------------|--------|
| | с динамическим визитом в регистре (n=586) | без динамического визита (n=764) | | с динамическим визитом в регистре (n=494) | без динамического визита (n=473) | |
| Общий холестерин, ммоль/л | 9,2±1,9 | 8,7±1,8 | <0,001 | 6,4±2,1 | 6,6±2,0 | 0,1 |
| ХС ЛНП, ммоль/л | 6,8±1,9 | 6,4±1,9 | <0,001 | 4,3±1,9 | 4,4±1,8 | 0,4 |
| ХС ЛВП, ммоль/л | 1,5±0,4 | 1,5±0,4 | 1,0 | 1,3±0,4 | 1,4±0,4 | <0,001 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,7±1,0 | 1,8±1,0 | 0,1 | 1,5±0,8 | 1,8±1,3 | <0,01 |
| Липопротеид(а), мг/дл | 19 [8;57] | 12,5 [5;39] | 0,06 | 30 [11;100] | 26 [10;93] | 0,3 |
| ХС не-ЛВП, ммоль/л | 7,7±1,9 | 7,3±1,9 | <0,001 | 5,1±2,1 | 5,1±1,9 | 1 |
| Липопротеид(а) ≥ 30 мг/дл | 70 (12%) | 38 (5%) | <0,001 | 70 (14%) | 46 (10%) | <0,05 |

Примечание. ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС не-ЛВП — холестерин, не включающий липопротеиды высокой плотности.

Таблица 3. Частота применения ГЛТ и ее интенсивность в зависимости от вероятности диагноза гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии у пациентов без динамического наблюдения в регистре [А], с динамическим наблюдением в первый [Б] и последний визиты [В]**Table 3.** Incidence of LLT and its intensity depending on probability of heterozygous familial hypercholesterolemia in patients without dynamic follow-up in the register [A], with dynamic follow-up in the first [B] and last visits [C]

| А | Вероятность диагноза СГХС | Гиполипидемическая терапия (пациенты без динамического визита), n=1237 | | | | | | | |
|--------------|---------------------------|--|--------------|--------------|--------------|-------------|----------|----------|-----------|
| | | интенсивность | аторвастатин | розувастатин | питавастатин | симвастатин | эзетимиб | иPCSK9 | Без ГЛТ |
| Возможная | Низкая | 1 (0,3%) | | | | 3 (1%) | 14 (5%) | 11 (4%) | 156 (51%) |
| | Умеренная | 22 (7%) | | 21 (7%) | | 2 (1%) | | | |
| | Высокая | 31 (10%) | | 45 (15%) | | | | | |
| Вероятная | Низкая | 1 (0,2%) | | | | | 45 (9%) | 7 (1%) | 202 (39%) |
| | Умеренная | 48 (9%) | | 30 (6%) | 7 (1%) | 4 (0,8%) | | | |
| | Высокая | 82 (16%) | | 90 (17%) | | | | | |
| Определенная | Низкая | | | | | | 76 (17%) | 1 (0,2%) | 132 (29%) |
| | Умеренная | 37 (8%) | | 18 (4%) | 3 (0,7%) | 2 (0,4%) | | | |
| | Высокая | 59 (13%) | | 121 (27%) | | | | | |

| Б | Вероятность диагноза СГХС | Гиполипидемическая терапия первый визит (с динамическим визитом), n=1080 | | | | | | | |
|--------------|---------------------------|--|--------------|--------------|--------------|-------------|-----------|---------|-----------|
| | | интенсивность | аторвастатин | розувастатин | питавастатин | симвастатин | эзетимиб | иPCSK9 | Без ГЛТ |
| Возможная | Низкая | | | 1 (0,4%) | | 3 (1%) | 15 (6%) | 3 (1%) | 132 (54%) |
| | Умеренная | 27 (11%) | | 22 (9%) | 1 (0,4%) | 3 (1%) | | | |
| | Высокая | 16 (7%) | | 22 (9%) | | | | | |
| Вероятная | Низкая | 2 (0,6%) | | | 2 (0,6%) | 1 (0,3%) | 49 (14%) | 12 (3%) | 132 (37%) |
| | Умеренная | 28 (8%) | | 23 (6%) | 2 (0,6%) | 1 (0,3%) | | | |
| | Высокая | 44 (12%) | | 62 (17%) | | | | | |
| Определенная | Низкая | 1 (0,2%) | | | 2 (0,3%) | | 113 (18%) | 29 (5%) | 175 (28%) |
| | Умеренная | 26 (4%) | | 39 (6%) | 3 (0,5%) | 5 (0,8%) | | | |
| | Высокая | 81 (13%) | | 161 (25%) | | | | | |

| В | Вероятность диагноза СГХС | Гиполипидемическая терапия последний визит (пациенты с динамическим визитом), n=1080 | | | | | | | |
|--------------|---------------------------|--|--------------|--------------|--------------|-------------|-----------|-----------|----------|
| | | интенсивность | аторвастатин | розувастатин | питавастатин | симвастатин | эзетимиб | иPCSK9 | Без ГЛТ |
| Возможная | Низкая | 2 (0,7%) | | | | 1 (0,4%) | 46 (17%) | 4 (1,5%) | 87 (31%) |
| | Умеренная | 27 (10%) | | 37 (13%) | 1 (0,4%) | | | | |
| | Высокая | 19 (7%) | | 53 (19%) | | | | | |
| Вероятная | Низкая | 3 (0,7%) | | | 1 (0,2%) | | 99 (23%) | 39 (9%) | 61 (14%) |
| | Умеренная | 28 (7%) | | 24 (6%) | 2 (0,5%) | 4 (1%) | | | |
| | Высокая | 65 (15%) | | 101 (24%) | | | | | |
| Определенная | Низкая | | | | 1 (0,1%) | | 241 (29%) | 112 (13%) | 86 (10%) |
| | Умеренная | 18 (2%) | | 37 (4%) | 9 (1%) | 5 (0,6%) | | | |
| | Высокая | 99 (12%) | | 234 (28%) | | | | | |

геСГХС у пациентов с динамическим наблюдением в первый и последний визиты ($n=1080$). Наблюдение в регистре увеличило приверженность пациентов к инициации терапии, доля больных принимающих ГЛТ возросла с 59 до 78%. Также выявлена тенденция к интенсификации ГЛТ на динамических визитах, преимущественно за счет применения комбинированной терапии с эзетимибом (доля пациентов на комбинированной терапии статинами и эзетимибом увеличилась с 15 до 34%) и ингибиторами PCSK9 (с 4 до 14%).

Как у пациентов без динамического визита, так и приверженных к наблюдению в регистре наблюдалась большая комплаентность к инициации и интенсификации гиполипидемической терапии по мере увеличения вероятности диагноза геСГХС (см. табл. 3).

Среди 2317 пациентов с геСГХС из регистра, в группе высокого сердечно-сосудистого риска 735 (54%) больных по-

лучали ГЛТ, очень высокого — 808 (86%). На рис. 1 представлены данные о ГЛТ и частоте достижения целевого уровня ХС ЛНП у наблюдающихся в регистре пациентов. Инициация ГЛТ проведена у 19% больных с геСГХС, в том числе увеличилась доля принимающих статины в режиме высокой интенсивности на 18%, в комбинации с эзетимибом — на 19%, и трехкомпонентной ГЛТ, включающей также ингибиторы PCSK9, на 7% ($p<0,001$ для всех). Стоит отметить, что количество пациентов на терапии ингибиторами PCSK9, вне зависимости от применения моно- и многокомпонентных схем лечения, достигло 14% ($p<0,001$). Частота достижения целевого уровня ХС ЛНП увеличилась с 2 до 13%, $p<0,001$ (менее 1,8 ммоль/л для высокого риска и менее 1,4 ммоль/л для очень высокого сердечно-сосудистого риска).

Инициация и интенсификация ГЛТ привела к значимому снижению уровня атерогенных липопротеидов (рис. 2).

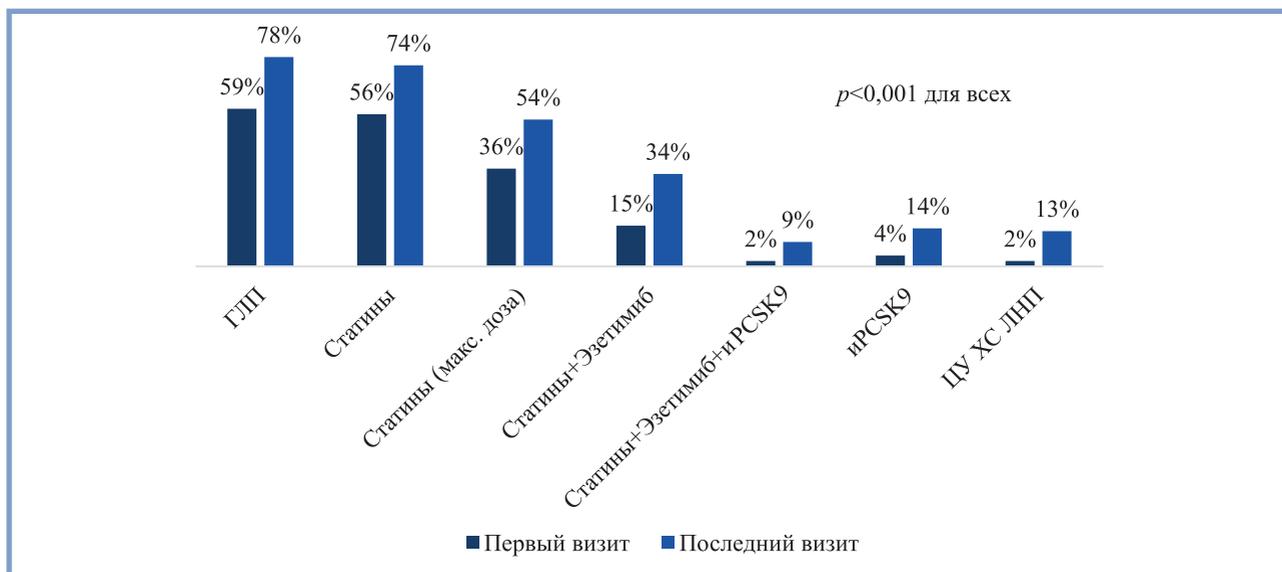


Рис. 1. Гиполипидемическая терапия и частота достижения целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (n=1080).

Fig. 1. Lipid-lowering therapy and achieving the target level of low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia (n=1080).

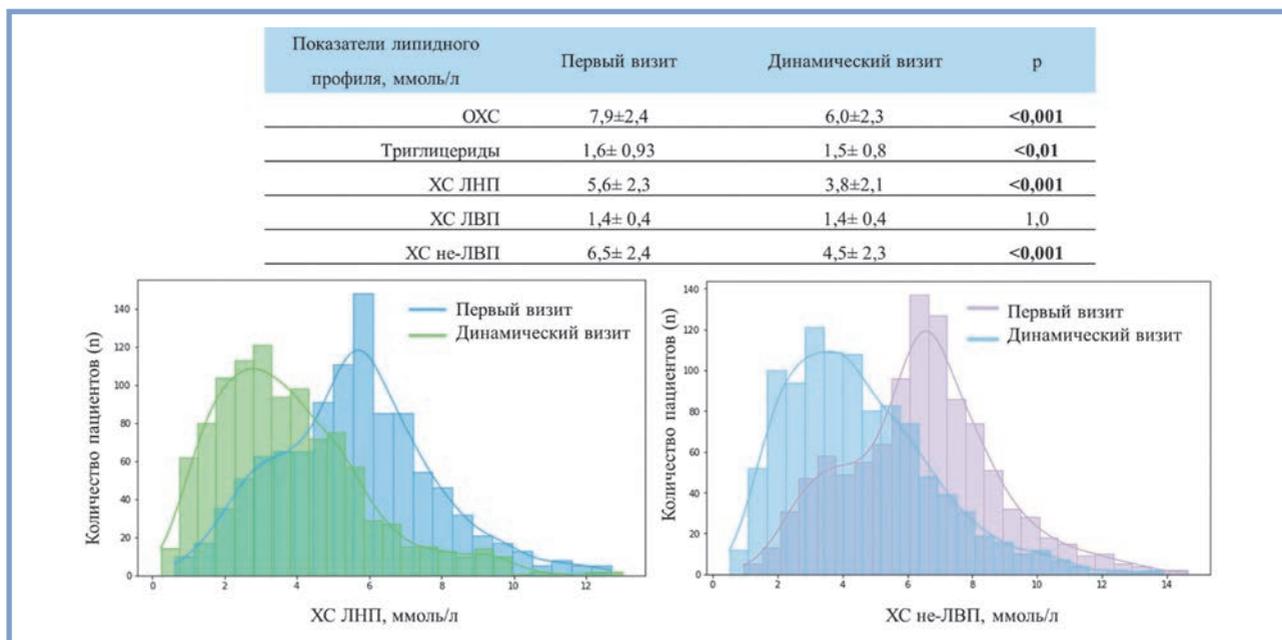


Рис. 2. Динамика показателей липидного профиля у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (n=1080).

Fig. 2. Lipid profile indicators in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia (n=1080).

Среди 2317 пациентов с СГХС при включении в регистр 1000 (44%) не принимали ГЛТ. Информация о причинах, по которым терапия статины не использовалась, отмечена у 858 пациентов. Превалирующему большинству ингибиторы ГМГ—КоА—редуктазы не были рекомендованы (n=386; 45%) и по личному решению пациента не принимали статины треть больных (n=302; 35%) (рис. 3, а).

Среди 1080 пациентов с наблюдением в регистре у 277 (26%) отмечена причина, по которой терапия статины не использовалась на динамическом визите: большая часть боль-

ных отказывалась от инициации терапии 181 (65%) (рис. 3, б). Ни в одном случае длительного приема статинов не наблюдалось развития рабдомиолиза.

Симуляционный анализ

Нами проведен симуляционный анализ для определения доли пациентов в регистре, которые достигнут целевого уровня ХС ЛНП на монотерапии статинами в режиме

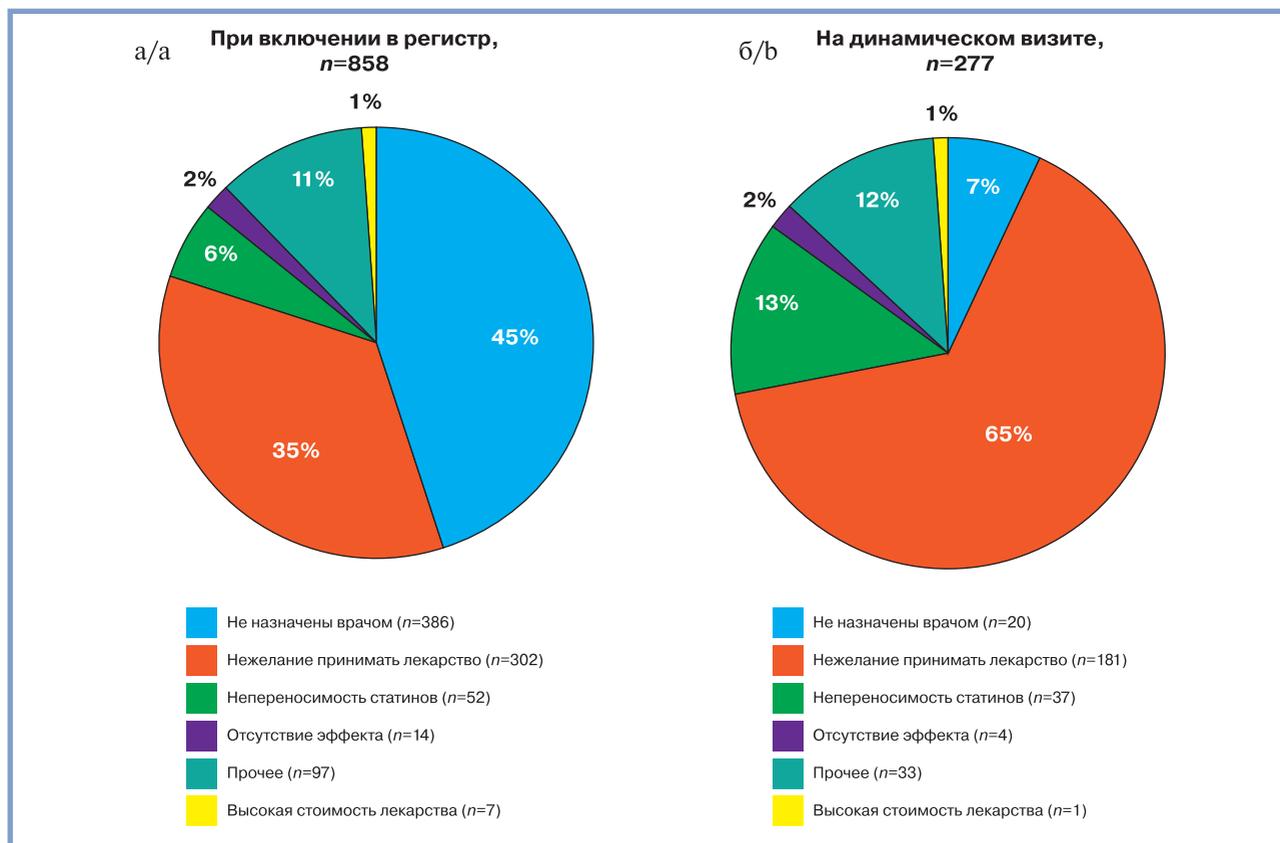


Рис. 3. Распределение причин, по которым пациенты не принимали статины при включении в регистр (а) и на динамическом визите (б).

Fig. 3. Causes of withdrawal of statins at inclusion in the register (a) and at follow-up visit (b).

высокой интенсивности, комбинации статинов с эзетимибом и трехкомпонентной терапии, включающей также ингибиторы PCSK9. Предполагаемый процент снижения уровня ХС ЛНП соответствовал регламенту текущих рекомендаций [1, 8]: интенсивная статинотерапия ассоциирована со снижением уровня ХС ЛНП на 50%, статины в сочетании с эзетимибом — на 65%, и трехкомпонентная ГЛТ с ингибиторами PCSK9 — на 85%. На рис. 4 представлены данные симуляционного исследования, как объединенные для пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (А), так и отдельно описывающие эффективность терапии в каждой из групп риска (Б). Анализ включил 1069 пациентов, у которых имелась информация о максимальном уровне ХС ЛНП без ГЛТ при включении в регистр. Данные симуляционного анализа продемонстрировали, что для адекватного контроля уровня ХС ЛНП, не менее 92,5% больных с геСГХС должны получать трехкомпонентную ГЛТ статинами, эзетимибом и ингибиторами PCSK9, и 5,2% пациентов необходимо в дополнении использовать другие методы лечения, такие как аферез липопротеидов или новые медикаментозные агенты (см. рис. 4).

Обсуждение

Регистр является одним из наиболее оптимальных методов при изучении приверженности к терапии на

разных этапах наблюдения и позволяет проводить длительное наблюдение за достаточным количеством пациентов [10].

Представленная работа — первый отчет 5-летнего периода работы регистра РЕНЕССАНС, описывающий аспект комплаентности пациентов с геСГХС. Приверженность как медикаментозной, так и немедикаментозной терапии — важнейший компонент в комплексном ведении больных с моногенными гиперлипидемиями, одной из которых считается распространенная и высокоатерогенная СГХС [1, 4, 6, 7]. Результаты нашего исследования демонстрируют значимое снижение концентрации атерогенных липопротеидов у пациентов с динамическим наблюдением. Однако эффективность ГЛТ, с позиции достижения целевого уровня ХС ЛНП, у подавляющего большинства больных остается недостаточной (13%). Известно, что прием статинов значимо снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений как в общей популяции, так и у больных с СГХС [11–13]. Но даже на терапии статинами у пациентов с СГХС сохраняется 2-кратное увеличение риска ишемической болезни сердца в сравнении с их здоровыми родственниками [14]. Несмотря на высокую распространенность применения ГЛТ в нашем регистре (78%), которая прогрессивно увеличивается по мере работы регистра [9, 15, 16], обращает внимание недостаточное использование высокоинтенсивного режима статинотерапии и комбинированных схем лечения с эзетимибом и ингибиторами PCSK9. Но стоит отметить положительную тенденцию

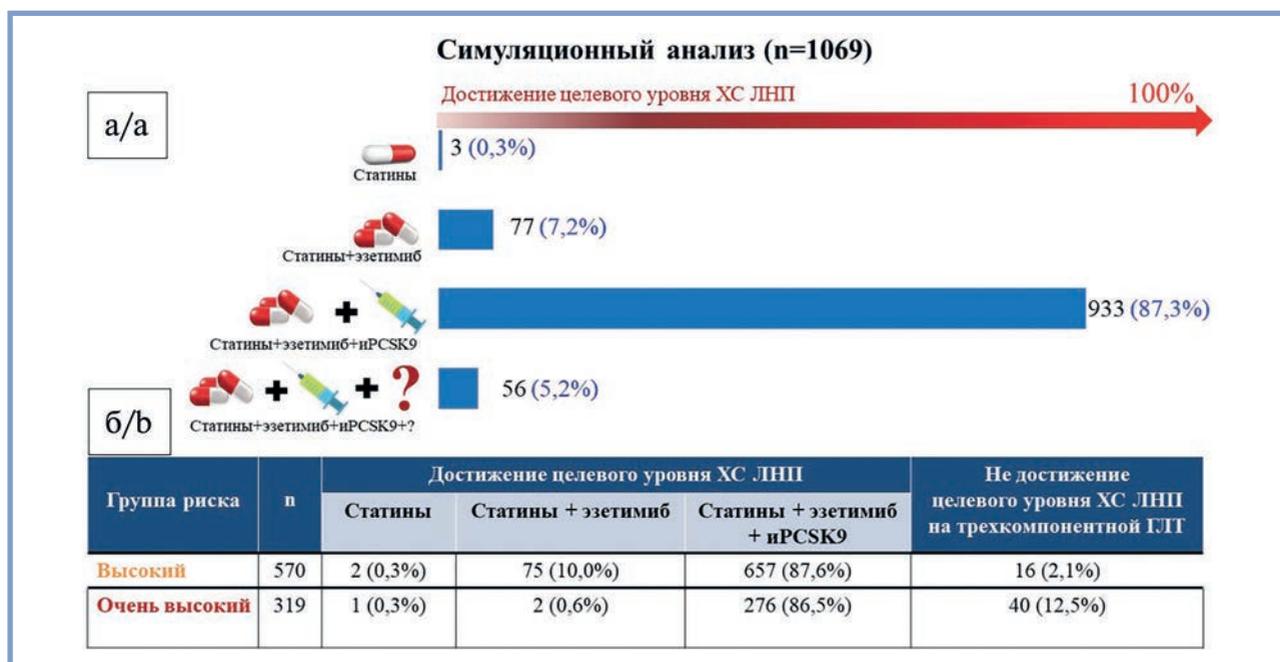


Рис. 4. Симуляционный анализ: определения доли пациентов в регистре, которые достигнут целевого уровня ХС ЛНП на различных комбинациях гиполипидемической терапии.

а — объединенный анализ для пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска; б — отдельно описывающие эффективность терапии в каждой из групп риска.

Fig. 4. Simulation analysis: proportion of patients in the registry who will reach the target level of LDL cholesterol on various combinations of lipid-lowering therapy.

а — pooled analysis for patients with high and very high cardiovascular risk; б — effectiveness of therapy in each risk group.

в интенсификации ГЛТ преимущественно за счет применения комбинированной терапии с эзетимибом (доля пациентов на терапии эзетимибом увеличилась на 19%) и ингибиторами PCSK9 (на 7%).

По данным кросс-секционного исследования регистра пациентов с гетерозиготной СГХС FHSC [8], включившего 42 167 больных из 56 стран-участниц, в том числе из России, 81% ($n=16\ 803$) пациентов принимали статины и 21% ($n=3691$) комбинированную терапию с эзетимибом и/или ингибиторами PCSK9. Среди пациентов, не принимающих липидснижающую терапию, медиана уровня ХС ЛНП составила 5,4 [4,3; 6,7] ммоль/л и 4,2 [3,2; 5,7] ммоль/л для тех, кто был привержен к лечению [8]. Лишь 3% больных достигли уровня ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л, а использование трехкомпонентной ГЛТ, включающей также ингибиторы PCSK9, было связано с увеличением частоты достижения целевых значений [8]. Опираясь на эти данные, демонстрирующие распространенность применения ГЛТ и ее интенсивность в разных странах, можно сделать вывод, что в нашей стране инициация терапии статинами несколько ниже общемировых показателей (81% против 78% в России), однако комбинированные схемы липидснижающего лечения используются чаще. Несмотря на малую долю пациентов, достигших целевых уровней ХС ЛНП в глобальном регистре [8], отдельные локальные регистры показывают более высокий уровень контроля атерогенных липопротеидов. В испанском регистре SAFEHART (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study, NCT02693548), который является одним из наиболее крупных локальных регистров по СГХС ($n=2648$), за период наблюдения 6,6 [4,8; 9,7] лет доля достигших целевых уровней ХС ЛНП пациентов в первичной профилактике увеличилась с 4,0 до 20,6% ($p<0,001$), во вто-

ричной профилактике — с 2,1 до 22,2% ($p<0,001$) [17]. Эти показатели выше общемировых и продемонстрированных в нашем исследовании, однако они очень далеки от адекватного контроля уровня ХС ЛНП.

Пациенты с геСГХС априори отнесены к категории высокого сердечно-сосудистого риска, или при наличии атеросклеротических ССЗ — очень высокого риска с целевым уровнем ХС ЛНП менее 1,8 и 1,4 ммоль/л соответственно [1, 7]. Как в национальном, так и глобальном регистрах СГХС [8] имеются большой разрыв между текущими рекомендациями по целевому уровню ХС ЛНП и частотой достижения этих показателей. Можно выявить 2 направления, непосредственно влияющих на достижение успеха в лечении.

К первому относится врачебное участие и взаимодействие с пациентом. Доступное разъяснение роли атерогенных липопротеидов в развитии ССЗ атеросклеротического генеза и важности соблюдения врачебных рекомендаций является основополагающим в снижении бремени ССЗ. Для пациентов с СГХС, у которых кумулятивное бремя холестеринной нагрузки прогрессивно увеличивается с каждым годом, крайне важным считается наблюдение в специализированном липидном центре и подбор адекватной ГЛТ с юного возраста [18, 19]. Как показывают данные нашего регистра, постановка диагноза СГХС приходится на возраст 47–50 лет, а под наблюдение в специализированные липидные центры пациенты поступают в 50–52 года. В кросс-секционном исследовании глобального регистра пациентов с гетерозиготной СГХС FHSC, средний возраст участников на момент постановки диагноза СГХС составил 44,4 [32,5; 56,5] года, причем у 40,2% участников диагноз верифицирован до 40 лет, и на момент включения в регистр возраст достиг 46,2 [34,3; 58,0] года [8]. В нашей

стране резолюция по созданию сети липидных центров одобрена советом экспертов Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) в 2015 г. [18, 19]. Тогда же создана рабочая группа, определены пилотные регионы. За прошедшие годы карта липидных центров значительно расширилась, и в настоящее время активно функционируют 36 липидных центров в 21 регионе России. Повышение привлеченности всех регионов России к объединенной сети липидных центров на платформе регистра РЕНЕССАНС, увеличение количества узкоспециализированных врачей-липидологов поможет не только в более раннем возрасте верифицировать наследственные нарушения липидного обмена и подобрать адекватную ГЛТ, но и соотнести данные о достижениях в этой области с общемировыми, посредством коллаборации с международными регистрами. В нашей работе проведен анализ причин, по которым терапия статинами, самым часто применяемым липидснижающим агентом, не использовалась в схеме ГЛТ при включении в регистр и на динамическом визите. Полученные данные демонстрируют, что при включении в регистр ведущей причиной, по которой пациенты не принимали ингибиторы ГМГ—КоА-редуктазы, являлось отсутствие рекомендации врача (45%), тогда как у пациентов с наблюдением в регистре врачами-липидологами терапия статинами не назначена лишь в 7% случаев. Наряду с тем, что в регистре специалистами активно применяются разные липидснижающие агенты (допустим, 5% больных получают ингибиторы PCSK9 в монотерапии), вероятно, что многие пациенты, наблюдающиеся в регистре, получают нестатиновую ГЛТ. Эти данные подчеркивают важность курации пациентов с СГХС в специализированных липидных центрах для персонализированного подбора липидснижающей терапии и увеличения комплаентности пациентов.

Вторым направлением, которое позволит снизить бремя атеросклеротических ССЗ, является увеличение доступности терапии в нашей стране. В рамках регионального и федерального бюджета определенные группы пациентов могут быть обеспечены как таблетированной, так и инъекционной таргетной ГЛТ, однако в основном это больные из категории вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Как показано в нашем исследовании, 59% пациентов регистра относились к группе первичной профилактики ССЗ и 41% — вторичной. Исходя из данных нашего симуляционного анализа, для адекватного контроля ХС ЛНП не менее 90% больных с гСГХС из категории первичной профилактики и 99% из вторичной профилактики должны получать терапию статинами, эзетимибом

и ингибиторами PCSK9. Результаты этого анализа демонстрируют необходимость модернизации лекарственного обеспечения пациентов с СГХС. Успешной моделью усовершенствования системы обеспечения лекарственными препаратами является внедрение программы финансирования по лечению генно-инженерными биологическими препаратами в рамках клинико-статистических групп в госпитальном сегменте, куда включена терапия ингибиторами PCSK9. Данная программа позволяет обеспечивать пациентов с СГХС ингибиторами PCSK9 как в первичной, так и во вторичной профилактике ССЗ в рамках обязательного медицинского страхования. Повсеместная организация липидных центров, курирующих пациентов с тяжелыми нарушениями липидного обмена, своевременное назначение лечения, разработка и внедрение новых программ обеспечения гипополидемии лекарственными препаратами, расширение их спектра в нашей стране, приведут к снижению бремени атеросклеротических ССЗ.

Заключение

Значимое увеличение приверженности к ГЛТ и частоты использования многокомпонентных схем лечения являются достижением 5-летнего периода работы регистра РЕНЕССАНС. Однако неадекватный контроль уровня атерогенных липопротеидов остается ведущей проблемой при лечении больных с наследственными нарушениями липидного обмена, среди причин которой важное место занимает недостаточная приверженность больных к наблюдению и ограниченное использование комбинированных схем ГЛТ.

Финансирование

Научная работа выполнена при поддержке компаний «Амджен», «Санofi». Участие сотрудников СПбГУ в регистре поддерживается, в частности, грантом Минобрнауки №075-15-2022-1110. Авторы благодарят компанию Astor Health за техническую организацию и ведение регистра «РЕНЕССАНС», а также Дмитриеву Наталию Юрьевну за статистическую и аналитическую подготовку данных для статьи.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, DeBacker GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halilidayer A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglul L, Wiklund O, ESC Scientific Document Group. 2019ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2020;41(1):111-188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Averna M, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal*. 2013;34(45):3478-90a. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz273>
- Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(20):2553-2566. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.057>
- Meshkov AN, Ershova AI, Kiseleva AV, Shalnova SA, Drapkina OM, Boytsov SA, On Behalf Of The Fh-Esse-Rf Investigators. The Prevalence of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Selected Regions of the

- Russian Federation: The FH-ESSE-RF Study. *Journal of Personalized Medicine*. 2021;11(6):464.
https://doi.org/10.3390/jpm11060464
- Tokgozoglul L, Kayikcioglu M. Familial Hypercholesterolemia: Global Burden and Approaches. *Current Cardiology Reports*. 2021;23(10):151.
https://doi.org/10.1007/s11886-021-01565-5
 - Björnsson E, Thorgeirsson G, Helgadóttir A, Thorleifsson G, Sveinbjörnsson G, Kristmundsdóttir S, Jónsson H, Jónasdóttir A, Jónasdóttir Á, Sigurðsson Á, Guðnason T, Ólafsson Í, Sigurðsson EL, Sigurðardóttir Ó, Viðarsson B, Baldvinsson M, Bjarnason R, Danielsen R, Matthiasson SE, Thórarinnsson BL, Grétarsdóttir S, Steinhórsdóttir V, Halldórsson BV, Andersen K, Arnar DO, Jónsdóttir I, Guðbjartsson DF, Hólm H, Thorsteinsdóttir U, Sulem P, Stefánsson K. Large-Scale Screening for Monogenic and Clinically Defined Familial Hypercholesterolemia in Iceland. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2021;41(10):2616–2628.
https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315904
 - Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонова Т.В., Гуревич В.С., Качковский М.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Малишев П.П., Покровский С.Н., Соколов А.А., Сумароков А.Б., Горнякова Н.Б., Обрезан А.Г., Шапошник И.И. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;1(38):7–42.
Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, Arabidze GG, Bubnova MG, Balakhonova TV, Gurevich VS, Kachkovsky MA, Konovalov GA, Konstantinov VO, Malyshev PP, Pokrovsky SN, Sokolov AA, Sumarokov AB, Gorniyakova NB, Obrezan AG, Shaposhnik II. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. *Atherosclerosis and Dyslipidemia*. 2020;1(38):7–42. (In Russ.).
https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002
 - EAS Familial Hypercholesterolemia Studies Collaboration (FHSC). Global perspective of familial hypercholesterolemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolemia Studies Collaboration (FHSC). *Lancet*. 2021;398(10312):1713–1725.
https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01122-3
 - Ежов М.В., Близник С.А., Тмоян Н.А., Рожкова Т.А., Дупляков Д.В., Сальченко В.А., Качковский М.А., Шапошник И.И., Генкель В.В., Гуревич В.С., Уразгильдеева С.А., Трегубов А.В., Музалевская М.В., Бажан С.С., Тимошенко О.В., Урванцева И.А., Кожокарь К.Г., Соколов А.А., Тишко В.В., Боева О.И., Болотова Е.В., Намитокоев А.М., Кушнарева Ю.Б., Кузнецова Т.Ю., Корнева В.А., Богданов Д.Ю., Чичина Е.Е., Соловьев В.М., Ершова А.И., Мешков А.Н., Макогоненко В.И., Галивич А.С., Садыкова Д.И., Помогайбо Б.В., Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Шутимова Е.А., Исаева И.Г., Хохлов Р.А., Олейников В.Э., Авдеева И., Малахов В.В., Чубыкина У.В., Константинов В.О., Алиева А.С., Овсянникова В.В., Фурменко Г.И., Черных Т.М., Абашина О.Е., Джанибекова А.Р., Сластикина Е.С., Галимова Л.Ф., Дуплякова П.Д., Воевода М.И. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС). *Российский кардиологический журнал*. 2019;(5):7–13.
Ezhov MV, Bliznyuk SA, Tmoyan NA, Rozhkova TA, Duplyakov DV, Salchenko VA, Kachkovsky MA, Shaposhnik II, Genkel VV, Gurevich VS, Urazgildeeva SA, Tregubov AV, Muzalevskaya MV, Bazhan SS, Timoshchenko OV, Urvantseva IA, Kozhokar KG, Sokolov AA, Tishko VV, Boyeva OI, Bolotova EV, Namitokov AM, Kushnaryova YB, Kuznetsova TY, Korneva VA, Bogdanov DY, Chichina EE, Solovoyov VM, Ershova AI, Meshkov AN, Makogonenko VI, Galayevich AS, Sadykova DI, Pomogaybo BV, Barbarash OL, Kashtalap VV, Shutemova EA, Isaeva IG, Khokhlov RA, Oleynikov VE, Avdeeva IV, Malakhov VV, Chubykina UV, Konstantinov VO, Aliyeva AS, Ovsyannikova VV, Furmenko GI, Chernykh TM, Abashina OE, Dzhanibekova AR, Slastnikova ES, Galimova LF, Duplyakova PD, Voevoda MI. Register of patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk with lipid-lowering therapy underperformance (RENESSANS). *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(5):7–13. (In Russ.).
https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-7-13
 - Маршевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В., Лукьянов М.М., Драпкина О.М. Наблюдательные исследования и регистры. Их качество и роль в современной доказательной медицине. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(2):2786.
Martsevich SYu, Kutishenko NP, Lukina YuV, Lukyanov MM, Drapkina OM. Observational studies and registers. Their quality and role in modern evidence-based medicine. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2786. (In Russ.).
https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2786
 - Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670–1681.
https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5
 - Vallejo-Vaz AJ, Robertson M, Catapano AL, Watts GF, Kastelein JJ, Packard CJ, Ford I, Ray KK. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease Among Men With Primary Elevations of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels of 190 mg/dL or Above: Analyses From the WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) 5-Year Randomized Trial and 20-Year Observational Follow-Up. *Circulation*. 2017;136(20):1878–1891.
https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027966
 - Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385(9976):1397–1405.
https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61368-4
 - Besseling J, Hovingh GK, Huijgen R, Kastelein JJP, Hutten BA. Statins in Familial Hypercholesterolemia: Consequences for Coronary Artery Disease and All-Cause Mortality. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(3):252–260.
https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.04.054
 - Чубыкина У.В., Ежов М.В., Дупляков Д.В., Садыкова Д.И., Сластикина Е.С., Ершова А.И., Мешков А.Н., Рожкова Т.А., Близник С.А., Тмоян Н.А., Качковский М.А., Генкель В.В., Гуревич В.С., Уразгильдеева С.А., Трегубов А.В., Коновалова Т.В., Воевода М.И., Бажан С.С., Тимошенко О.В., Воробьев А.С., Астраханцева И.Д., Соколов А.А., Тишко В.В., Боева О.И., Болотова Е.В., Намитокоев А.М., Космачева Е.Д., Кушнарева Ю.Б., Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю., Богданов Д.Ю., Чичина Е.Е., Соловьев В.М., Сальченко В.А., Макогоненко В.И., Галивич А.С., Помогайбо Б.В., Кашталап В.В., Барбараш О.Л., Шутимова Е.А., Исаева И.Г., Хохлов Р.А., Авдеева И.В., Олейников В.Э., Константинов В.О., Алиева А.С., Овсянникова В.В., Фурменко Г.И., Черных Т.М., Абашина О.Е., Джанибекова А.Р., Галимова Л.Ф., Дуплякова П.Д., Егорова А.В., Серебренникова М.П., Шапошник И.И. Сердечно-сосудистые осложнения и эффективность гиполипидемической терапии у пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска: три года наблюдения регистра РЕНЕССАНС. *Кардиологический вестник*. 2020;15(3):27–36.
Chubykina UV, Ezhov MV, Ershova AI, Meshkov AN, Rozhkova TA, Bliznyuk SA, Tmoyan NA, Kachkovskij MA, Genkel VV, Gurevich VS, Urazgildeeva SA, Tregubov AV, Konovalova TV, Voevoda MI, Bazhan SS, Timoshchenko OV, Vorobev AS, Astrahanceva ID, Sokolov AA, Tishko VV, Boyeva OI, Bolotova EV, Namitokov AM, Kosmacheva ED, Kushnaryova JuB, Korneva VA, Kuznetsova TJu, Bogdanov DJu, Chichina EE, Solovev VM, Duplyakov DV, Salchenko VA, Makogonenko VI, Galayevich AS, Sadykova DI, Pomogaybo BV, Kashtalap VV, Barbarash OL, Shutemova EA, Isaeva IG, Hohlov RA, Avdeeva IV, Olejnikov VJe, Konstantinov VO, Alieva AS, Reutova OV, Ovsyannikova VV, Furmenko GI, Chernykh TM, Abashina OE, Dzhanibekova AR, Galimova LF, Slastnikova ES, Duplyakova PD, Egorova AV, Serebrennikaja MP, Shaposhnik II. Cardiovascular events and effectiveness of hypolipidemic therapy in patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk: 3-year follow-up of the RENAISSANCE Registry. *Cardiology Bulletin*. 2020;15(3):27–36. (In Russ.).
https://doi.org/10.36396/MS.2020.16.3.004
 - Чубыкина У.В., Ежов М.В., Рожкова Т.А., Тамаева Б.М., Соколов А.А., Ершова А.И., Мешков А.Н., Михайлина В.И., Блохина А.В., Лимонова А.С., Копылова О.В., Шапошник И.И., Генкель В.В., Гуревич В.С., Уразгильдеева С.А., Трегубов А.В., Музалевская М.В., Воевода М.И., Тимошенко О.В., Шахтштейнер Е.В., Рагино Ю.И., Леонтьева И.В., Егоров Л.В., Захарова И.Н., Пшеничникова И.И., Садыкова Д.И., Сластикина Е.С., Галимова Л.Ф., Космачева Е.Д., Намитокоев А.М., Алиева А.С., Галивич А.С., Ким З.Ф., Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю., Филиппов А.Е., Туктаров А.М., Воробьев А.С., Астраханцева И.Д., Богданов Д.Ю., Качковский М.А., Егорова А.В., Константинов В.О., Серебренникова М.П., Зафараки В.К., Бизьева Н.Н., Андросюк Н.Г., Киселева М.А., Григорьева Ю.Г., Кореннова О.Ю., Юхина Ю.Е., Девятова М.Д., Иванова О.Н., Васильев П.А., Авдеева И.В., Олейников В.Э., Воробьева Ю.А., Ермакова Ю.А., Муха Н.В., Зайцев Д.Н., Зыков М.В., Исаева А.В., Петелина Т.И., Микова Е.В. Пятилетний период наблюдения за пациентами с гомо- и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в регистре РЕНЕССАНС. *Атеросклероз и Дислипидемии*. 2023;1(50):5–18.
Chubykina UV, Ezhov MV, Rozhkova TA, Tamaeva BM, Sokolov AA, Ershova AI, Meshkov AN, Mikhailina VI, Blokhina AV, Limonova AS, Kopylova OV, Shaposhnik II, Genkel VV, Gurevich VS, Urazgildeeva SA,

- Tregubov AV, Muzalevskaya MV, Voevoda MI, Timoshchenko OV, Shakhtshneider EV, Ragino YuI, Leontyeva IV, Egorov LV, Zakharova IN, Pshenichnikova II, Sadykova DI, Slastnikova ES, Galimova LF, Kosmacheva ED, Namitokov AM, Alieva AS, Galyavich AS, Kim ZF, Korneva VA, Kuznetsova TYu, Filippov AE, Tuktarov AM, Vorobyov AS, Astrakhantseva ID, Bogdanov DYu, Kachkovsky MA, Egorova V, Konstantinov VO, Serebrenitskaya MP, Zafiraki VK, Bizyaeva NN, Androsyuk NG, Kiseleva MA, Grigorieva YuG, Korennova OYu, Yukhina YuE, Devyatova MD, Ivanova ON, Vasiliev PA, Avdeeva IV, Oleinikov VE, Vorobieva YuA, Ermakova YuA, Mukha NV, Zaitsev DN, Zykov MV, Isaeva AV, Petelina TI, Mikova EV. A five-year follow-up period in homo- and heterozygous familial hypercholesterolemia patients of the RENAISSANCE registry. *Atherosclerosis and Dyslipidemia*. 2023;1(50):5-18. (In Russ.). <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2023.01.0001>
17. Pérez de Isla L, Arroyo-Olivares R, Alonso R, Muñoz-Grijalvo O, Díaz-Díaz JL, Zambón D, Fuentes F, Mata N, Piedecausa M, Mañas MD, Sánchez Muñoz-Torrero JF, Miramontes-González JP, de Andrés R, Mauri M, Aguado R, Brea Á, Cepeda JM, Vidal-Pardo JI, Martínez-Faedo C, Barba MÁ, Argüeso R, Ruiz-Pérez E, Michán A, Arrieta F, Riestra Fernández M, Pérez L, Pinilla JM, Díaz-Soto G, Pintó X, Padró T, Badimón L, Mata P; SAFEHEART researchers. Incidence of cardiovascular events and changes in the estimated risk and treatment of familial hypercholesterolemia: the SAFEHEART registry. *Revista Española de Cardiología*. 2020;73(10):828-834. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.10.028>
18. Ежов М.В., Барбараш О.Л., Воевода М.И., Гуревич В.С., Везикова Н.Н., Садыкова Д.И., Сергиенко И.В., Кашталап В.В., Мешков А.Н., Дупляков Д.В., Соколов А.А., Бойцов С.А. Организация работы липидных центров в Российской Федерации — новые возможности. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4489. Ezhov MV, Barbarash OL, Voevoda MI, Gurevich VS, Vezikova NN, Sadykova DI, Sergienko IV, Kashtalap VV, Meshkov AN, Duplyakov DV, Sokolov AA, Boytsov SA. Organization of lipid centers operation in the Russian Federation — new opportunities. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4489. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4489>
19. Бойцов С.А., Катапано А., Барбараш О.Л., Ежов М.В., Мешков А.Н., Воевода М.И., Гуревич В.С., Кашталап В.В., Дупляков Д.В., Везикова Н.Н., Садыкова Д.И. Актуальные вопросы работы липидных центров на территории Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2759. Boytsov S, Katapano A, Barbarash O, Yezhov M, Meshkov A, Voevoda M, Gurevich V, Kashtalap V, Duplyakov D, Vezikova N, Sadykova D. Actual issues of lipid centers' operation in Russian Federation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2759. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2759>

Поступила 19.04.2023

Received 19.04.2023

Принята к печати 20.06.2023

Accepted 20.06.2023

Сравнение операций «хобота слона» и «замороженного хобота слона» в реконструктивной хирургии дуги аорты. Метаанализ ближайших и отдаленных результатов

© Р.М. ИСАЕВ¹, Р.Н. КОМАРОВ¹, А.М. ИСМАИЛБАЕВ¹, Н.В. ТОРЧИНСКИЙ², Р.В. ПОЛИБИН², Ю.Е. ВЯЗОВИЧЕНКО², М.И. ТКАЧЕВ¹, Н.С. БАШМАКОВ¹, П.О. ТАНДЕЛОВА¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Институт клинической медицины, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Резюме

Методика «хобот слона» (ХС) в аортальной хирургии впервые была использована при аневризме грудного отдела аорты. Далее для оптимизации ремоделирования аорты при расслоении аорты А типа разработана методика «замороженный хобот слона» (ЗХС). Данный метаанализ сравнивает результаты ХС и ЗХС. Электронный поиск был выполнен в базах данных: MEDLINE, Embase, Cochrane и Web of Science. Первичными конечными точками исследования были инсульт и ишемия спинного мозга после операции, открытая хирургия и стентирование нисходящего отдела аорты после первой операции. Вторичные конечные точки включали частоту синдрома Марфана, аневризму как показание к операции, острое расслоение аорты типа А и 30-дневную летальность. Метаанализ выполнен в соответствии с критерием PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis) 2020. Были проанализированы результаты лечения 1949 больных с протезированием дуги аорты по методикам ХС и ЗХС. Инсульт после операции достоверно реже отмечался в группе ХС [отношение шансов (ОШ) 0,59; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,37–0,94; $I^2=38\%$; $p=0,03$]. По ишемии спинного мозга (ОШ 0,55; 95% ДИ 0,23–1,28; $I^2=46\%$; $p=0,16$) и 30-дневной летальности (ОШ 1,33; 95% ДИ 0,89–1,98; $I^2=0\%$; $p=0,16$) группы достоверно между собой не отличались. Стентирование после первой операции реже выполнялось в группе ХС (ОШ 0,55; 95% ДИ 0,32–0,94; $I^2=54\%$; $p=0,03$). Открытая хирургия после первой операции достоверно реже проводилась в группе в ЗХС (ОШ 2,39; 95% ДИ 1,44–3,98; $I^2=0\%$; $p=0,0008$). Результаты нашего исследования показали сопоставимые результаты по многим параметрам при сравнении ЗХС и ХС. После ЗХС чаще осуществлялось стентирование нисходящего отдела аорты.

Ключевые слова: дуга аорты, хобот слона, замороженный хобот слона, аневризма дуги аорты, расслоение дуги аорты, хирургия дуги аорты.

Информация об авторах:

Исаев Р.М. — <https://orcid.org/0000-0002-3904-6415>

Комаров Р.Н. — <https://orcid.org/0000-0001-5405-3325>

Исмаилбаев А.М. — <https://orcid.org/0000-0001-8545-3276>

Торчинский Н.В. — <https://orcid.org/0000-0003-3835-0842>

Полибин Р.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4146-4787>

Вязовиченко Ю.Е. — <https://orcid.org/0000-0003-3986-9566>

Ткачев М.И. — <https://orcid.org/0000-0002-4183-0647>

Башмаков Н.С. — <https://orcid.org/0000-0003-2930-5070>

Танделова П.О. — <https://orcid.org/0000-0002-1445-7269>

Автор, ответственный за переписку: Торчинский Н.В. — e-mail: torchinsky75@mail.ru

Как цитировать:

Исаев Р.М., Комаров Р.Н., Исмаилбаев А.М., Торчинский Н.В., Полибин Р.В., Вязовиченко Ю.Е., Ткачев М.И., Башмаков Н.С., Танделова П.О. Сравнение операций «хобота слона» и «замороженного хобота слона» в реконструктивной хирургии дуги аорты. Метаанализ ближайших и отдаленных результатов. *Кардиологический вестник*. 2023;18(3):49–59. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231803149>

Elephant trunk and frozen elephant trunk in reconstructive surgery of the aortic arch. Meta-analysis of immediate and long-term results

© R.M. ISAEV¹, R.N. KOMAROV¹, A.M. ISMAILBAYEV¹, N.V. TORCHINSKY², R.V. POLIBIN², YU.E. VYAZOVICHENKO², M.I. TKACHEV¹, N.S. BASHMAKOV¹, P.O. TANDELOVA¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Institute of Clinical Medicine, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Elephant trunk procedure was first used for thoracic aortic aneurysm. Frozen elephant trunk technique was developed later to optimize aortic remodeling in type A aortic dissection. This meta-analysis compares the results of elephant trunk and frozen elephant

trunk procedures. We analyzed the MEDLINE, Embase, Cochrane and Web of Science databases. Primary endpoints were stroke and spinal cord ischemia after surgery, open surgery, and stenting of descending aorta after the first surgery. Secondary endpoints included incidence of Marfan syndrome, aneurysm as an indication for surgery, acute type A aortic dissection and 30-day mortality. The meta-analysis was performed in accordance with the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis) 2020 criteria. We analyzed treatment outcomes in 1949 patients after aortic arch replacement via elephant trunk and frozen elephant trunk procedures. Postoperative stroke was significantly less common after elephant trunk surgery (odds ratio (OR) 0.59; 95% confidence interval (CI) 0.37—0.94; I²=38%; *p*=0.03). There were no differences in spinal cord ischemia (OR 0.55; 95% CI 0.23—1.28; I²=46%; *p*=0.16) and 30-day mortality (OR 1.33; 95% CI 0.89—1.98; I²=0%; *p*=0.16). Stenting after primary surgery was less common after elephant trunk surgery (OR 0.55; 95% CI 0.32—0.94; I²=54%; *p*=0.03). Redo open surgery was less common after frozen elephant trunk procedure (OR 2.39; 95% CI 1.44—3.98; I²=0%; *p*=0.0008). We found comparable results in both groups. Stenting after primary surgery was more common after frozen elephant trunk surgery.

Keywords: aortic arch, elephant trunk, frozen elephant trunk, aortic arch aneurysm, aortic arch dissection, aortic arch surgery.

Information about the authors:

Isaev R.M. — <https://orcid.org/0000-0002-3904-6415>

Komarov R.N. — <https://orcid.org/0000-0001-5405-3325>

Ismailbaev A.M. — <https://orcid.org/0000-0001-8545-3276>

Torchinsky N.V. — <https://orcid.org/0000-0003-3835-0842>

Polibin R.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4146-4787>

Vyazovichenko Yu.E. — <https://orcid.org/0000-0003-3986-9566>

Tkachev M.I. — <https://orcid.org/0000-0002-4183-0647>

Bashmakov N.S. — <https://orcid.org/0000-0003-2930-5070>

Tandelova P.O. — <https://orcid.org/0000-0002-1445-7269>

Corresponding author: Torchinsky N.V. — e-mail: torchinsky75@mail.ru

To cite this article:

Isaev RM, Komarov RN, Ismailbaev A.M, Torchinsky NV, Polibin RV, Vyazovichenko YuE, Tkachev MI, Bashmakov NS, Tandelova PO. Elephant trunk and frozen elephant trunk in reconstructive surgery of the aortic arch. Meta-analysis of immediate and long-term results. *Russian Cardiology Bulletin*. 2023;18(3):49–59. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231803149>

Введение

Методика «хобот слона»* (ХС) в аортальной хирургии впервые была использована Г. Борстом в 1982 г. при аневризме грудного отдела аорты для облегчения второго этапа операции [1]. Далее для улучшения интраоперационных и послеоперационных результатов L.G. Svenson, E.S. Crawford и другие хирурги предложили модификации данной техники [2]. С накоплением опыта операций и улучшением результатов начали применять ХС при расслоениях аорты [3]. Итоги данной тактики оказались противоречивыми у разных хирургов, и для оптимизации ремоделирования аорты М. Като и соавт. впервые предложили новую методику — «замороженный хобот слона» (ЗХС) [4]. В литературе мы не нашли метаанализа, который сравнивал бы методики ХС и ЗХС.

Цель исследования — сравнить результаты операций ХС и ЗХС в хирургии дуги аорты (рис. 1).

Материал и методы

Данный метаанализ зарегистрирован в базе данных PROSPERO (ID CRD42022310542) и выполнен в соответствии с критериями PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis, предпочтительные параметры отчетности для систематического обзора и метаанализа) [5].

Стратегия поиска

Мы проводили обширный поиск литературы с использованием 4 баз данных: Pubmed, Embase, Cochrane Library

и Web of Science. Результаты поиска были ограничены оригинальными исследованиями у взрослой когорты больных (≥18 лет) за последние 20 лет. Дублирующиеся статьи были удалены. Оставшиеся статьи со списком литературы и абстрактами внесены в стандартизованную базу данных. Для решения вопроса о пригодности научных работ для метаанализа статьи оценивались 2 исследователями согласно критериям включения и исключения. В случаях, когда одной группой ученых была исследована единая популяция больных в разные периоды времени, для метаанализа нами выбрано только 1 исследование, которое в наибольшей степени отвечало критериям включения. Для поиска возможных дополнительных публикаций для метаанализа были перекрестно проверены списки литературы статей, отобранных в соответствии с критериями включения. При разногласиях между исследователями по поводу включения публикаций в метаанализ к единому консенсусу приходили путем обсуждения.

Выбор исследований и критерия включения

Выявленные статьи были проанализированы согласно нашим критериям включения и исключения. Для решения задачи о приемлемости работ в первую очередь оценивали название и абстракт статьи, далее, в случае положительного заключения, мы анализировали полный текст исследования. Выбор исследований для метаанализа был выполнен в соответствии с методикой PICOS (Population, Intervention, Comparison, Outcomes, Study design). Мы включали исследования в метаанализ при соблюдении следующих условий: 1) представление в статье результатов сравнения ме-

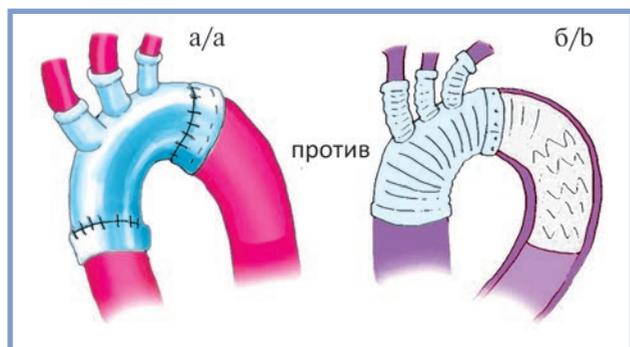


Рис. 1. Методика ХС* (а) и методика ЗХС (б) в аортальной хирургии.

*При протезировании дуги аорты в нисходящую аорту отпускают свободный конец синтетического протеза длиной около 7–10 см, который свободно находится в просвете аорты и к которому в последующем можно пришить конец протеза торакоабдоминальной аорты.

Fig. 1. Elephant trunk (a) and frozen elephant trunk procedure (b) in aortic surgery.

тодик ХС с ЗХС; 2) доступность полного текста исследования; 3) гибридный протез у всех больных в группах с ЗХС; 4) возраст больных ≥ 18 лет. Срочность операции не влияла на выбор исследования. Критериями исключения были: сообщение авторов о достоверном различии групп до операции, клинические случаи, больные в возрасте < 18 лет, обзоры и метаанализы, исследование с количеством больных ≤ 10 в статье, доклады конференций и экспертные мнения. Также мы исключали неанглоязычные статьи.

Извлечение данных

Для сбора данных были использованы Microsoft Excel и Review Manager version 5.4.1 for Windows (The Cochrane Collaboration, Великобритания). Анализируя выбранные статьи, извлекали следующую информацию: фамилия и инициалы первого автора, страна, в которой было выполнено исследование, год публикации, общее количество больных с ХС и ЗХС, показание к операции «аневризма», острое или хроническое расслоение аорты, возраст больных, количество больных с синдромом Марфана, длительность искусственного кровообращения и зажима на аорте, сочетанное выполнение коронарного шунтирования и операции Бенталла, частоты рестернотомии из-за кровотечения, 30-дневная летальность, инсульт, ишемия спинного мозга, частота открытой хирургии или эндоваскулярного вмешательства на нисходящем сегменте аорты после первой операции.

Оценка качества исследований

Два автора независимо друг от друга провели оценку приемлемых статей на наличие риска ошибок в нерандомизированных исследованиях с использованием инструмента ROBINS-I (Risk Of Bias In Not-randomized Studies of Intervention) [6]. Каждое исследование оценивалось с применением специального списка потенциальных ошибок (смещений), которые включали в себя: вероятность скрытой переменной, которая могла повлиять на результат, наличие ошибки в результате целенаправленного отбора больных или групп больных, возможные ошибки, связанные с классификацией вмешательств, присут-

ствие ошибок, связанных с отклонением от запланированных вмешательств, ошибки, касающиеся потерянных или отсутствующих данных, ошибки, ассоциированные с неправильной оценкой исхода процедуры и возможные ошибки из-за выборочной публикации результатов. С помощью списка критериев инструмента ROBINS-I для каждой статьи риск каждого типа ошибок (смещений) был определен как: «низкий», «средний», «высокий» или «критический» [6].

Исходы операции и состояния, изначально присущие определенной части пациентов

Мы изучали исходы операции и состояния, изначально присущие определенной части пациентов, по следующим параметрам: ишемия спинного мозга (ИСМ — определенная как паралич, параплегия и парепарез), инсульт, 30-дневная летальность, стентирование нисходящего отдела грудной аорты, синдром Марфана, аневризма и острое расслоение аорты А типа.

Статистическое обработка данных

Для статистических расчетов использовалось программное обеспечение Review Manager 5.4.1 (The Cochrane Collaboration, Великобритания). Для сравнения отношений шансов (ОШ) и их 95% доверительных интервалов (ДИ) были построены лесные графики. Для оценки гетерогенности результатов исследований, включенных в метаанализ, были применены Cochrane Q-тест и критерий I^2 . Гетерогенность считалась значимой при $p < 0,1$ для статистики Q. Значение критерия I^2 менее 50% указывало на низкую гетерогенность, значение между 50 и 75% — на умеренную гетерогенность, а значение I^2 более 75% считалось высокой гетерогенностью. Результаты, показывающие отсутствие значительной гетерогенности, были обобщены с помощью модели фиксированных эффектов, а результаты со значительной гетерогенностью — с помощью модели случайных эффектов. Оценка влияния потенциальных вмешивающихся факторов на изучаемые исходы проводилась с помощью регрессионной модели случайных эффектов. Возможная систематическая ошибка публикации оценивалась путем построения воронкообразного графика в программе Comprehensive Meta-Analysis software version 2 (Biostat, США). График оценивался визуально, при этом график с асимметричной воронкой предполагал возможную систематическую ошибку публикации. Для подтверждения систематической ошибки публикации использовали тесты Begg и Egger [7, 8].

Результаты

Результаты поиска

Поиск был завершен 10 ноября 2022 г., в результате обнаружено 3157 исследований (рис. 2). После удаления 1553 дублирующих и 1529 неподходящих исследований для анализа полного текста выбрано 77 статей. При анализе полного текста 67 исследований не соответствовали критериям отбора и были исключены из дальнейшего исследования. В конечном результате в метаанализ включено 10 исследований [9–18].

Характеристики исследований, включенных в метаанализ

Characteristics of studies

| Первый автор | Страна | Общее число больных | Число больных | | Острое расслоение аорты А типа | | Синдром Марфана | |
|----------------------------|----------|---------------------|---------------|------------|--------------------------------|-----------------|-----------------|--------------|
| | | | ХС | ЗХС | ХС | ЗХС | ХС | ЗХС |
| S. Leontyev ⁹ | Германия | 171 | 125 | 46 | 67 | 8 | NA | NA |
| M.D. Eusania ¹⁰ | Италия | 57 | 36 | 21 | 0 | 0 | NA | NA |
| M. Shrestha ¹¹ | Германия | 277 | 97 | 180 | 47 | 67 | 13 | 16 |
| S. Rustum ¹² | Германия | 53 | 17 | 36 | 4 | 5 | 5 | 6 |
| S. Mkalaluh ¹³ | Германия | 70 | 45 | 25 | 13 | 15 | 1 | 0 |
| A. Furutachi ¹⁴ | Япония | 50 | 30 | 20 | 17 | 15 | 1 | 0 |
| Y. Inoue ¹⁵ | Япония | 148 | 115 | 33 | 85 | 27 | 10 | 1 |
| D. Kaneyuki ¹⁶ | Япония | 49 | 17 | 32 | 17 | 32 | 0 | 0 |
| H. Ogino ¹⁷ | Япония | 684 | 315 | 369 | 60 | 154 | NA | NA |
| A. Hage ¹⁸ | Канада | 390 | 218 | 172 | 104 | 68 | 25 | 7 |
| Всего (%) | | 1949 | 1015 (52,1) | 934 (47,9) | 414/1949 (21,2) | 391/1949 (20,1) | 55/522 (10,5) | 30/464 (6,4) |

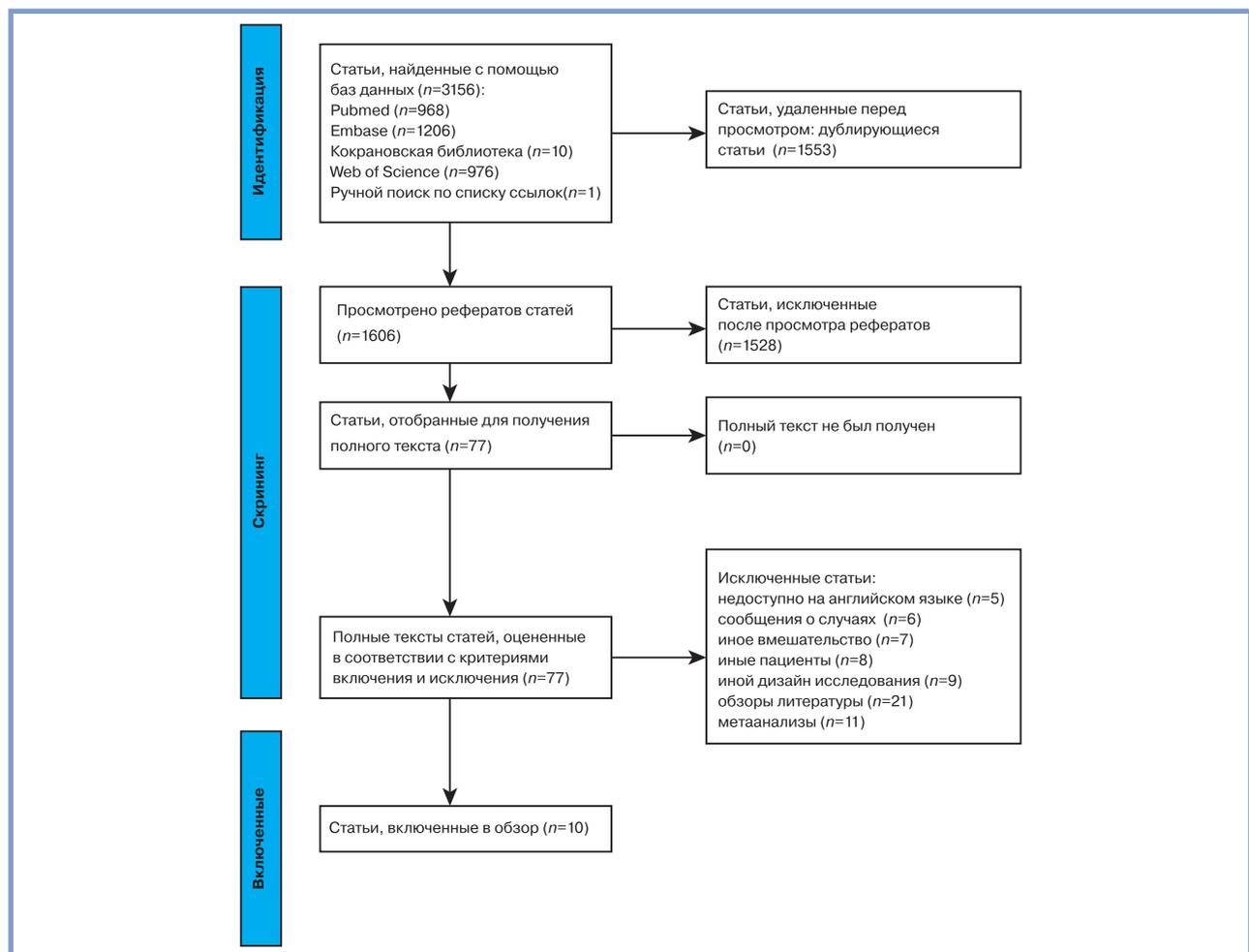


Рис. 2. Блок-схема процесса поиска и отбора исследований для метаанализа.

Fig. 2. Study flowchart.

| Исследование | Смещение из-за наличия скрытой переменной | Смещение из-за выбора участников | Смещение в классификации вмешательств | Смещение из-за отклонений от запланированных вмешательств | Смещение из-за отсутствия данных | Смещение в измерении результатов | Смещение при выборе сообщаемого результата | ОБЩАЯ ОЦЕНКА |
|--------------|---|----------------------------------|---------------------------------------|---|----------------------------------|----------------------------------|--|--------------|
| S. Leontyev | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| M.D. Eusania | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| M. Shrestha | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| S. Rustum | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| S. Mkalaluh | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| A. Furutachi | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Y. Inoue | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| D. Kaneyuki | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| H. Ogino | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| A. Hage | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |

| | | | |
|----------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Низкий риск смещения | Умеренный риск смещения | Серьезный риск смещения | Критический риск смещения |

Рис. 3. Анализ риска систематических ошибок (смещений) в исследованиях, включенных в метаанализ, с использованием инструмента ROBINS-I.

Fig. 3. Risk of bias in all studies included in the meta-analysis (ROBINS-I tool).

Характеристика исследований

Число больных, включенных в метаанализ, составило 1949. Из данной когорты 1015 больным протезирование дуги аорты было выполнено по методике ХС, а 934 больным дугу протезировали гибридным протезом по методике ЗХС (см. таблицу).

Демографическая и интраоперационная характеристика больных

Средний возраст в группах ХС и ЗХС достигал $62,5 \pm 11,9$ и $62,3 \pm 11$ лет. Наличие острого расслоения аорты А типа до операции в группах ХС и ЗХС составило 21,2 и 20,1% (см. таблицу). Аневризма грудного отдела аорты в группах встречалась в 58,7 (ХС) и 40,9% (ЗХС) случаев. Из числа интраоперационных параметров продолжительность искусственного кровообращения в группах ХС и ЗХС составляла 261 ± 91 и 257 ± 68 мин.

Качество исследований

Результаты 8 из 10 исследований по шкале ROBINS-I были оценены как данные с низким риском ошибок, и два исследования классифицированы как содержащие средний риск ошибок (рис. 3).

Инсульт между группами ХС и ЗХС после операции. Данные с результатами инсульта после операции представили все 10 исследователей с общим количеством 1949 больных [9–18]. Инсульт после операции достоверно меньше отмечался в группе ХС (ОШ 0,59; 95% ДИ 0,37–0,94; $I^2=38\%$; $p=0,03$) (рис. 4).

Ишемия спинного мозга между группами ХС и ЗХС после операции. Данные с результатами ИСМ после операции представили 9 исследователей, общее число составило 1801 больного [9–14, 16–18]. По данному параметру группы достоверно не различались (ОШ 0,55; 95% ДИ 0,23–1,28; $I^2=46\%$; $p=0,16$) (рис. 3). Данные о выполнении открытого вмешательства после первой операции сообщили 5 исследователей, численность составила 608 больных [9–12, 15]. Открытая хирургия после первой операции достоверно реже выполнялась в группе с ЗХС (ОШ 2,39; 95% ДИ 1,44–3,98; $I^2=0\%$; $p=0,0008$) (рис. 4).

Стентирование нисходящего отдела аорты после первой операции. Данные о стентировании нисходящего отдела аорты после первой операции сообщили 6 исследователей, общая численность составила 657 больных [9–12, 14, 16]. Стентирование после первой операции достоверно реже выполнялось в группе с ХС (ОШ 0,55; 95% ДИ 0,32–0,94; $I^2=54\%$; $p=0,03$) (рис. 4).

Острое расслоение аорты А типа как показание к операции. Показание к операции «острое расслоение аорты А типа» представили 8 исследователей, общее число больных составило 1801 [9–14, 16–18]. Группы ХС и ЗХС по острому расслоению аорты типа А, возникшем в предоперационном периоде, достоверно между собой не различались (ОШ 0,93; 95% ДИ 0,45–1,93; $I^2=89\%$; $p=0,85$) (см. таблицу) (рис. 5).

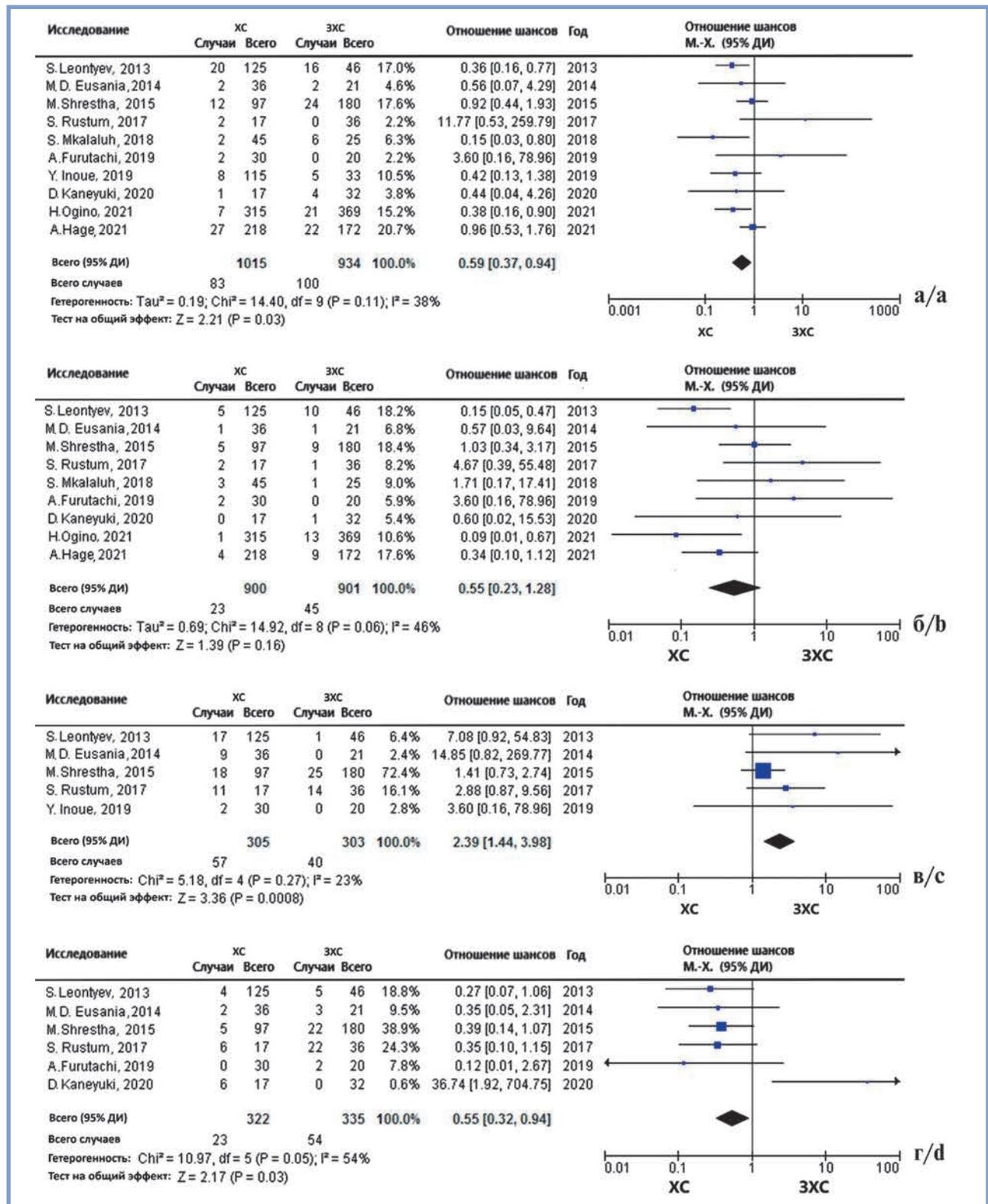


Рис. 4. Сравнение шансов наличия при операциях ХС и ЗХС: инсульта (а), ишемии позвоночника (б), открытой операции второго этапа (в), эндоваскулярного лечения второго этапа (г).

Fig. 4. Odds ratios for elephant trunk and frozen elephant trunk procedures: stroke (a), spinal ischemia (b), open surgery at the second stage (c), endovascular treatment at the second stage (d).

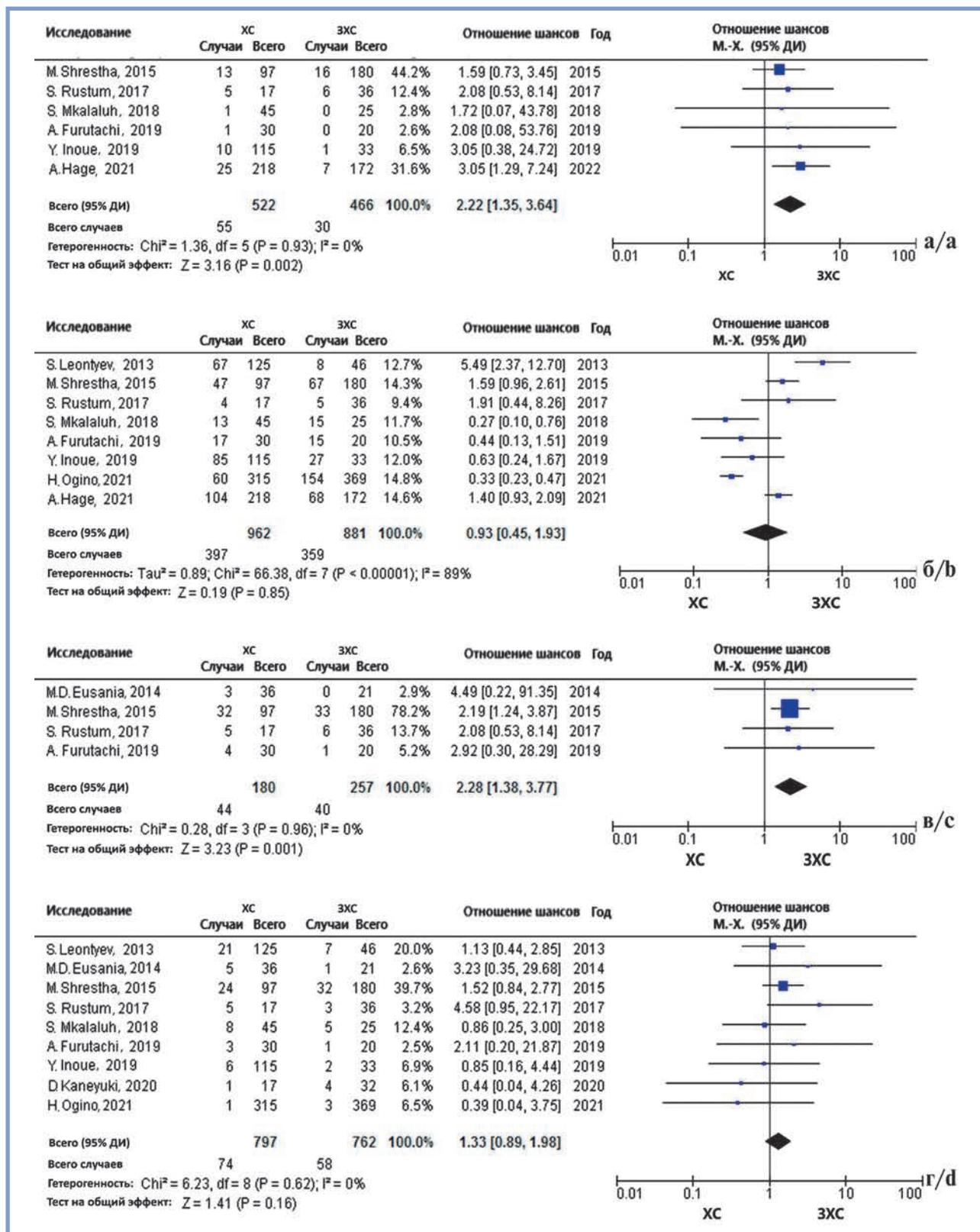


Рис. 5. Сравнение шансов наличия при операциях ХС и ЗХС: синдрома Марфана (а), острого расслоения аорты (б), параллельного вмешательства Bentall (в), 30-дневной летальности (г).

Fig. 5. Odds ratios for elephant trunk and frozen elephant trunk procedures: Marfan syndrome (a), acute aortic dissection (b), parallel Bentall-DeBono procedure (c), 30-day mortality (d).

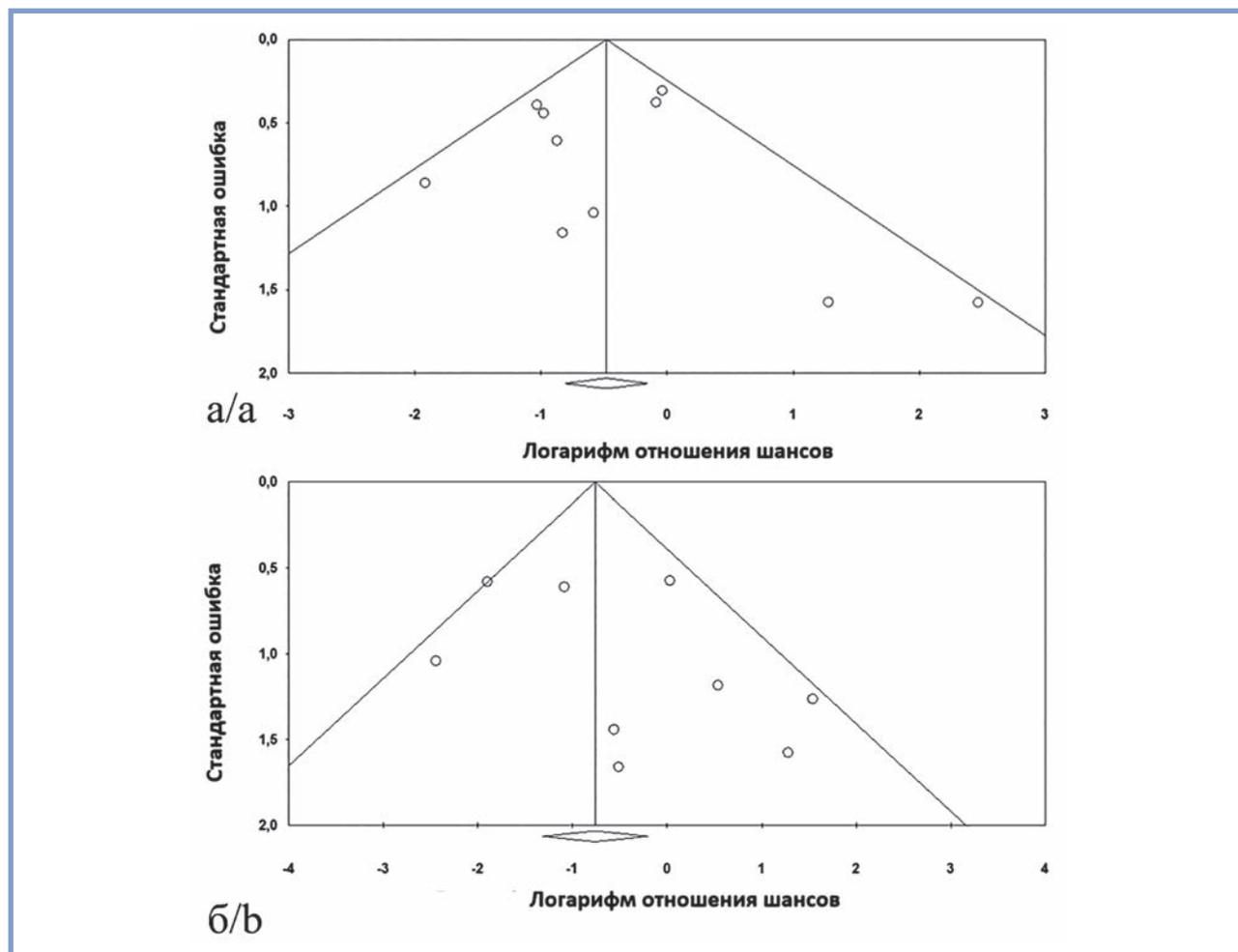


Рис. 6. Воронкообразный график распределения логарифма ОШ возникновения после операции ХС по сравнению с ЗХС инсульта (а) и ишемии спинного мозга (б) в зависимости от величины стандартной ошибки.

Fig. 6. Funnel plot of OR logarithm for postoperative stroke (a) and spinal cord ischemia (b) after both surgeries depending on standard error.

Синдром Марфана. Данные о синдроме Марфана представили 6 исследователей, общее число больных составило 988 [11–15]. Группы с ХС и ЗХС по синдрому Марфана достоверно между собой различались (ОШ 2,22; 95% ДИ 1,35–3,64; $I^2=0\%$; $p=0,002$) Достоверно реже синдром Марфана встречался в группе с ЗХС (рис. 5).

Операция Бенталла. Данные об операции Бенталла в группах представили 4 исследователя, с общим количеством больных 437 [10–12, 14]. Операция Бенталла достоверно чаще выполнялась в группе с ХС (ОШ 2,28; 95% ДИ 1,38–3,77; $I^2=0\%$; $p=0,001$) (рис. 5).

30-дневная летальность. Сведения о 30-дневной летальности в группах сравнения представили 9 исследователей, общее число больных — 1559 [9–17]. По 30-дневной летальности группы достоверно между собой не отличались (ОШ 1,33; 95% ДИ 0,89–1,98; $I^2=0\%$; $p=0,16$) (рис. 5).

Воронкообразный график для параметров «инсульт» и «ишемия спинного мозга»

Проведенный анализ публикационной ошибки с помощью воронкообразного графика для инсульта и ишемии спинного мозга демонстрирует отсутствие исследований в левой части графика с маленьким значением логарифма ОШ. Это указывает на возможную публикационную ошибку,

и есть вероятность того, что исследования с данными характеристиками могли быть не опубликованы (рис. 6).

Обсуждение

Учитывая результаты операции ХС и стентированного ХС, в 2001 г. в клинике Ганновер был разработан и имплантирован первый кустарный гибридный протез *Chavan—Haverich graft* [19]. К преимуществам процедуры ЗХС можно отнести выполнение операции за один этап, ремоделирование аорты и снижение количества повторных вмешательств на нисходящем отделе аорты [20]. В то же время предшествующие метаанализы указывают на высокий риск инсульта, ишемии спинного мозга и госпитальной летальности после данной процедуры [20, 21]. Операция ХС выполняется в 2 этапа, и при этом отмечается высокая интервальная летальность между первым и вторым вмешательством [22]. Следует отметить, что данные протезы значительно различаются между собой по стоимости (гибридный протез существенно дороже). Также для имплантации гибридных протезов необходимы гибридные операционные или отделение рентгенэндоваскулярной хирургии

в клинике. Особенность метаанализа заключается в том, что мы впервые в литературе изучили данные методики на основе сравнительных исследований классического и гибридного протеза, что дает нам возможность показать все их преимущества и недостатки.

В нашем метаанализе частота больных с синдромом Марфана для ХС и ЗХС составила 10,5 и 6,4% (см. таблицу). Это согласуется с метаанализом проведенным D.H. Tian и соавт. По данным этих авторов, частота больных с синдромом Марфана у исследователей составляла 8,6% [23]. В нашем исследовании показание к операции «аневризма» при ХС и ЗХС составило 52,0 и 48,0%. При хроническом расслоении аорты типа А хирурги преимущественно выполняли ЗХС (7 против 22%). Частота острого расслоения аорты А типа до операции в нашем метаанализе была сопоставима с хроническим расслоением аорты и составила 21,0 (ХС) и 20,0% (ЗХС) (см. таблицу). Немецкие хирурги, M. Shrestha и соавт. указывают аналогичные данные. Исследуя 251 больного после ЗХС, эти авторы сообщают, что частота больных с синдромом Марфана и хроническим расслоением аорты составляла 8,4 и 27,5%, а частота острого расслоения — 39,8% [24].

В нашем исследовании частота инсульта составила 8,1 и 11% для ХС и ЗХС. Достоверно реже данный показатель встречался в группе ХС ($p=0,003$) (рис. 3). Аналогичные данные сообщают немецкие исследователи для ЗХС. По их данным, после ЗХС, выполненной при аневризме, остром и хроническом расслоении аорты, частота инсульта составляла 13,4, 18 и 10,1% соответственно [24]. Близкие к нашим результатам данные у C.D. Etz и соавт. В исследовании этих авторов инсульт после ХС возникал с частотой 6% [25]. Согласно метаанализу, выполненному H. Hanif и соавт., достоверно реже инсульт встречался в группе ЗХС, что соответствовало нашим результатам [25]. Сопоставимые с нашими данные по ЗХС представили авторы недавнего метаанализа, выполненного O. Preventza и соавт., частота инсульта после ЗХС у исследователей составила 7,6% (95% ДИ 5,0—11,5) [26]. Однако в отличие от наших американских коллег мы включили в данное исследование только гибридные протезы.

Интересным является исследование гибридных протезов международного E-vita Open регистра. По данным этого регистра, среди 1165 больных частота ИСМ после ЗХС составляет 6% [27]. Это согласуется с результатом исследования нашего метаанализа — ИСМ для ХС и ЗХС у нас составила 2,3 и 5%. При сравнении группы достоверно между собой не различались (рис. 3). В обзоре F. Ius и соавт., исследуя результаты 1311 больных, сообщают, что частота ИСМ после первого этапа ХС составила 2% [22]. Данные, аналогичные нашим результатам, по частоте ишемии спинного мозга после ЗХС сообщают O. Preventza и соавт. Этот показатель составил 4,7% (95% ДИ 3,5—6,2) [26]. В подгрупповом анализе эти же исследователи выяснили, что частота ИСМ с и без расслоения аорты для ЗХС имела показатель 5,2% (95% ДИ 3,1—8,5) и 2,4% (95% ДИ 1,3—4,2), хотя результаты достоверно между собой не различались [26]. Похожие данные об ИСМ после ЗХС у больных с острым расслоением аорты А типа также сообщают другие авторы метаанализов [28, 29]. В нашем исследовании мы изучали влияние острого расслоения аорты на ИСМ в группах ХС и ЗХС. Достоверно чаще ИСМ отмечалась в группе с ЗХС, что говорит о существенном влиянии острого расслоения аорты А типа на ИСМ. По данным S. Leontyev и соавт., тем-

пература тела $\geq 28^{\circ}\text{C}$ и циркуляторный арест более 40 мин также являются независимыми факторами риска ИСМ [9]. Кроме того, многие исследователи сообщают, что имплантации стента на уровне Th₁ и дистальнее достоверно чаще сочетается с параличом и парепарезом [30, 31].

30-дневная летальность в группах ХС и ЗХС, по результатам нашего метаанализа, составила 10 и 8%. Показатели в группах достоверно не различались (см. рис. 4). Это соответствует данным метаанализа D.H. Tian и соавт. (госпитальная летальность составила 8,3%) [23]. Немецкие хирурги, проводившие крупные оригинальные исследования, сообщают, что госпитальная летальность после ХС и ЗХС составляла 6,4 и 11%. Летальность на госпитальном этапе после ЗХС при остром расслоении аорты типа А и без него, по данным американских исследователей, имела показатель 9,2 и 7,6% соответственно [26]. H.N. Smith и соавт. в метаанализе отмечают, что после протезирования всей дуги аорты у больных с острым расслоением аорты А типа госпитальная летальность составила 8,6% [32, 33]. По данным H. Hanif и соавт., госпитальная летальность после ХС достигает 14,5%, что существенно выше, чем наши данные и результаты других авторов. У тех же ученых летальность после ЗХС составила 7,7%, что согласуется с нашими результатами [25]. Мы связываем различие у вышеперечисленных авторов показателей летальности при ХС и ЗХС с тем, что процедура ЗХС выполняется в высокотехнологичных специализированных центрах.

В случае последующего этапа операции частота открытого вмешательства при ХС и ЗХС составила 18,6 и 13,2%. Достоверно реже данный показатель встречался в группе ЗХС (см. рис. 4). Частота эндоваскулярного вмешательства при ХС и ЗХС составила 7,1 и 16,1% (см. рис. 3). По данным C.D. Etz и соавт., частота эндоваскулярного вмешательства после ХС — 10% [25]. M. Shrestha и соавт. сообщают, что частота открытого и эндоваскулярного вмешательства после ЗХС имела показатель 9,1 и 10%. Наиболее часто второй этап вмешательства выполнялся у больных с аневризмой и хроническим расслоением аорты [24].

Ограничения данного исследования

Представленный метаанализ имеет некоторые ограничения. Многие исследователи не представили данных о таких интраоперационных параметрах, как дренаж cerebrospinalной жидкости, температурный режим и уровень гипотермии. Также мало данных о втором этапе вмешательства. Несмотря на перечисленные ограничения, представленное исследование является первым метаанализом, который сравнивает ХС и ЗХС в хирургии дуги аорты.

Заключение

В данном метаанализе мы сравнивали операцию ЗХС с применением гибридного протеза против методики ХС в хирургии дуги аорты. В ближайшем послеоперационном периоде частота инсульта была выше в группе ЗХС, остальные параметры имели сопоставимые результаты. Исходя из нашего исследования и учитывая литературные данные, можно рекомендовать ЗХС при необходимости ремоделирования аорты (при расслоении А типа), в остальных случаях предпочтительна операция ХС. Учитывая результаты

представленного метаанализа, хирург может правильно принимать конкретное клиническое решение. В перспективе метаанализ пополнит доказательную базу клинических рекомендаций. Для последующих метаанализов, необходимых для укрепления доказательной базы, следует

проводить дальнейшие оригинальные сравнительные исследования с использованием большего числа параметров.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Schepens MA. Aortic arch replacement: the conventional 'elephant trunk' technique. *Multimedia manual of cardiothoracic surgery*. 2007;2007(102):mmcts.2006.002006. <https://doi.org/10.1510/mmcts.2006.002006>
- Toda K, Taniguchi K, Masai T, Takahashi T, Kuki S, Sawa Y; Osaka Cardiac Surgery Research (OSCAR) Group. Arch aneurysm repair with long elephant trunk: a 10-year experience in 111 patients. *Annals of Thoracic Surgery*. 2009;88:16-22. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.03.092>
- Shrestha M, Martens A, Kaufeld T, Beckmann E, Bertele S, Krueger H, Neuser J, Fleissner F, Ius F, AbdAlhadi F, Hanke J, Schmitto JD, Cebotari S, Karck M, Haverich A, Chavan A. Single-centre experience with the frozen elephant trunk technique in 251 patients over 15 years. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2017;52:858-866. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx218>
- Kato M, Ohnishi K, Kaneko M, Ueda T, Kishi D, Mizushima T, Matsuda H. New graft-implanting method for thoracic aortic aneurysm or dissection with a stented graft. *Circulation*. 1996;94(9 suppl):II188-93.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Systematic Reviews*. 2021;10:89. <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01626-4>
- Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, Henry D, Altman DG, Ansari MT, Boutron I, Carpenter JR, Chan AW, Churchill R, Deeks JJ, Hróbjartsson A, Kirkham J, Jüni P, Loke YK, Pigott TD, Ramsay CR, Regidor D, Rothstein HR, Sandhu L, Santaguida PL, Schünemann HJ, Shea B, Shrier I, Tugwell P, Turner L, Valentine JC, Waddington H, Waters E, Wells GA, Whiting PF, Higgins JP. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>
- Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*. 1994;50:1088-1101
- Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder S. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315:629-34.
- Leontyev S, Borger MA, Etz CD, Moz M, Seeburger J, Bakhtiyar F, Misfeld M, Mohr FW. Experience with the conventional and frozen elephant trunk techniques: a single-centre study. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2013;44:1076-82;discussion 1083. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezt252>
- Di Eusanio M, Borger M, Petridis FD, Leontyev S, Pantaleo A, Moz M, Mohr F, Di Bartolomeo R. Conventional versus frozen elephant trunk surgery for extensive disease of the thoracic aorta. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2014;15:803-809. <https://doi.org/10.2459/JCM.0b013e328364559c>
- Shrestha M, Beckmann E, Krueger H, Fleissner F, Kaufeld T, Koigeldiyev N, Umminger J, Ius F, Haverich A, Martens A. The elephant trunk is freezing: The Hannover experience. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2015;149:1286-1293. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.01.044>
- Rustum S, Beckmann E, Wilhelm M, Krueger H, Kaufeld T, Umminger J, Haverich A, Martens A, Shrestha M. Is the frozen elephant trunk procedure superior to the conventional elephant trunk procedure for completion of the second stage? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2017;1;52:725-732. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx199>
- Mkalaluh S, Szczechowicz M, Mashhour A, Zhigalov K, Easo J, Eichstaedt HC, Ennker J, Thomas RP, Chavan A, Weymann A. Total aortic arch replacement using elephant trunk or frozen elephant trunk technique: a case-control matching study. *Journal of Thoracic Disease*. 2018;10:6192-6200. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.10.42>
- Furutachi A, Takamatsu M, Nogami E, Hamada K, Yunoki J, Itoh M, Kamohara K. Early and mid-term outcomes of total arch replacement with the frozen elephant trunk technique for type A acute aortic dissection. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2019;29:753-760. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivz154>
- Inoue Y, Matsuda H, Omura A, Seike Y, Uehara K, Sasaki H, Kobayashi J. Comparative study of the frozen elephant trunk and classical elephant trunk techniques to supplement total arch replacement for acute type A aortic dissection†. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2019;56:579-586. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezz104>
- Kaneyuki D, Mogi K, Watanabe H, Otsu M, Sakurai M, Takahara Y. The frozen elephant trunk technique for acute retrograde type A aortic dissection: preliminary results. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2020;7(31):813-819. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivaa199>
- Ogino H, Okita Y, Uchida N, Kato M, Miyamoto S, Matsuda H, Nakai M; J-Open Cardiac Aortic Arch Disease Replacement Surgical Therapy Study Investigators. Comparative study of Japanese frozen elephant trunk device for open aortic arch repairs. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2022;164(6):1681-1692.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.03.079>
- Hage A, Hage F, Dagenais F, Ouzounian M, Chung J, El-Hamamsy I, Peterson MD, Boodhwani M, Bozinovski J, Moon MC, Yamashita M, Chu MWA; Canadian Thoracic Aortic Collaborative, Cartier A, Chauvette V, Guo M, White A, Lodewyck C. Frozen Elephant Trunk for Aortic Arch Reconstruction is Associated with Reduced Mortality as Compared to Conventional Techniques. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2022;34(2):386-392. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2021.03.049>
- Shrestha M, Martens A, Kaufeld T, Beckmann E, Bertele S, Krueger H, Neuser J, Fleissner F, Ius F, AbdAlhadi F, Hanke J, Schmitto JD, Cebotari S, Karck M, Haverich A, Chavan A. Single-centre experience with the frozen elephant trunk technique in 251 patients over 15 years. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2017;5:858-866. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx218>
- Rezaei Y, Bashir M, Mousavizadeh M, Daliri M, Aljadayel HA, Mohammed I, Hosseini S. Frozen elephant trunk in total arch replacement: A systematic review and meta-analysis of outcomes and aortic proximalization. *Journal of Cardiac Surgery*. 2021;36(6):1922-1934. <https://doi.org/10.1111/jocs.15452>
- Takagi H, Umemoto T; ALICE Group. A Meta-Analysis of Total Arch Replacement With Frozen Elephant Trunk in Acute Type A Aortic Dissection. *Vascular and Endovascular Surgery*. 2016;50(1):33-46. <https://doi.org/10.1177/1538574415624767>
- Ius F, Hagl C, Haverich A, Pichlmaier M. Elephant trunk procedure 27 years after Borst: what remains and what is new? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2011;40(1):1-11. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2011.01.062>
- Tian DH, Wan B, Di Eusanio M, Black D, Yan TD. A systematic review and meta-analysis on the safety and efficacy of the frozen elephant trunk technique in aortic arch surgery. *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2013;2(5):581-591. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2225-319X.2013.09.07>
- Hanif H, Dubois L, Ouzounian M, Peterson MD, El-Hamamsy I, Dagenais F, Hassan A, Chu MWA; Canadian Thoracic Aortic Collaborative (CTAC) Investigators. Aortic Arch Reconstruction With Conventional Techniques vs Frozen Elephant Trunk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Canadian Journal of Cardiology*. 2018;34(3):262-273. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.020>
- Etz CD, Plestis KA, Kari FA, Luehr M, Bodian CA, Spielvogel D, Griep RB. Staged repair of thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysms using the elephant trunk technique: a consecutive series of 215 first stage and 120 complete repairs. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2008;34(3):605-14;discussion 614-615. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2008.04.045>

26. Preventza O, Liao JL, Olive JK, Simpson K, Critsinelis AC, Price MD, Galati M, Cornwell LD, Orozco-Sevilla V, Omer S, Jimenez E, LeMaire SA, Coselli JS. Neurologic complications after the frozen elephant trunk procedure: A meta-analysis of more than 3000 patients. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2020;160(1):20-33.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.10.031>
27. Mousavizadeh M, Daliri M, Aljadayel HA, Mohammed I, Rezaei Y, Bashir M, Hosseini S. Hypothermic circulatory arrest time affects neurological outcomes of frozen elephant trunk for acute type A aortic dissection: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Cardiac Surgery*. 2021;36:3337-3351. <https://doi.org/10.1111/jocs.15700>
28. Lin HH, Liao SF, Wu CF, Li PC, Li ML. Outcome of frozen elephant trunk technique for acute type A aortic dissection: as systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2015;94:e694. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000694>
29. Takagi H, Umemoto T; ALICE Group. A Meta-Analysis of Total Arch Replacement With Frozen Elephant Trunk in Acute Type A Aortic Dissection. *Vascular and Endovascular Surgery*. 2016;50(1):33-46. <https://doi.org/10.1177/1538574415624767>
30. Verhoye JP, Belhaj Soulami R, Fouquet O, Ruggieri VG, Kaladji A, Tomasi J, Sellin M, Farhat F, Anselmi A. Elective frozen elephant trunk procedure using the E-Vita Open Plus prosthesis in 94 patients: a multicentre French registry. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2017;52(4):733-739. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx159>
31. Flores JI, Kunihara T, Shiiya N, Yoshimoto K, Matsuzaki K, Yasuda K. Extensive deployment of the stented elephant trunk is associated with an increased risk of spinal cord injury. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2006;131(2):336-342.
32. Hoffman A, Damberg ALM, Schälte G, Mahnken AH, Raweh A, Autschbach R. Thoracic stent graft sizing for frozen elephant trunk repair in acute type A dissection. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2013;145(4):964-969.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.03.059>
33. Smith HN, Boodhwani M, Ouzounian M, Saczkowski R, Gregory AJ, Herget EJ, Appoo JJ. Classification and outcomes of extended arch repair for acute Type A aortic dissection: a systematic review and meta-analysis. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2017; 24:450-459. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivw355>

Поступила 18.12.2022

Received 18.12.2022

Принята к печати 25.04.2023

Accepted 25.04.2023

Значение показателей структурного и электрического ремоделирования предсердий для определения риска возникновения желудочковых аритмий у больных хронической сердечной недостаточностью

© Н.Н. ИЛОВ^{1,2}, О.Н. СУРИКОВА², С.А. БОЙЦОВ³, О.В. ПАЛЬНИКОВА^{1,2}, И.П. КАРИМОВ¹, А.А. НЕЧЕПУРЕНКО²

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия;

²ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Астрахань, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель работы. Оценить прогностическое значение показателей структурного и электрического ремоделирования предсердий для прогнозирования возникновения желудочковых тахикардий (ЖТ) у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 35\%$ и сохраненным синусовым ритмом.

Материал и методы. В одноцентровое проспективное исследование включено 342 больных ХСН без синкопальных состояний либо устойчивых желудочковых нарушений ритма в анамнезе, которым с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС) был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор. Пациенты подвергались стандартному общеклиническому обследованию — регистрацию поверхностной электрокардиограммы и проведение трансторакальной эхокардиографии. Изучались линейные и объемные ультразвуковые характеристики предсердий, продолжительность и изменение формы зубца Р. Пациенты наблюдались в течение 2 лет для регистрации ЖТ. Понятие включало как желудочковые тахикардии, так и трепетание/фибрилляцию желудочков. Первичной конечной точкой считали впервые возникший устойчивый пароксизм ЖТ (продолжительностью ≥ 30 с), детектированный в «мониторной» зоне, либо пароксизм ЖТ, потребовавший нанесения электротерапии.

Результаты. Первичная конечная точка была зарегистрирована у 98 (29%) больных. Сформированные в зависимости от достижения конечной точки группы оказались сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам. Для проведения многофакторного анализа были использованы 2 фактора с наибольшим прогностическим потенциалом ($p < 0,1$), связанных с возникновением исследуемой конечной точки: «продолжительность зубца Р в отведении II > 120 мс» (ОШ=3,1; 95% ДИ 1,25–7,49; $p=0,014$) и «верхне-нижний размер левого предсердия > 6 см» (ОШ=1,9; 95% ДИ 0,96–3,78; $p=0,065$). Составленная из этих факторов прогностическая модель обладала чувствительностью и специфичностью равными 14,3 и 96,7% соответственно. Установлено, что увеличение продолжительность зубца Р в отведении II > 120 мс является независимым предиктором наступления изучаемой конечной точки.

Заключение. Полученные результаты указывают на возможность использования электрокардиографических и эхокардиографических характеристик предсердий в составе многофакторных прогностических моделей для улучшения определения риска ВСС у больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, электрокардиография, трансторакальная эхокардиография, желудочковые тахикардии, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор.

Информация об авторах:

Илов И.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-1294-9646>

Сурикова О.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-1963-9758>

Бойцов С.А. — <https://orcid.org/0000-0001-6998-8406>

Пальникова О.В. — <https://orcid.org/0000-0002-4476-5174>

Каримов И.П. — <https://orcid.org/0000-0001-8326-2644>

Нечепуренко А.А. — <https://orcid.org/0000-0001-5722-9883>

Автор, ответственный за переписку: Илов И.Н. — e-mail: nikolay.ilov@gmail.com

Как цитировать:

Илов И.Н., Сурикова О.Н., Бойцов С.А., Пальникова О.В., Каримов И.П., Нечепуренко А.А. Значение показателей структурного и электрического ремоделирования предсердий для определения риска возникновения желудочковых аритмий у больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиологический вестник*. 2023;18(3):60–66. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231803160>

Indicators of structural and electrical atrial remodeling in predicting the risk of ventricular tachyarrhythmia in patients with chronic heart failure

© N.N. ILOV^{1,2}, O.N. SURIKOVA², S.A. BOYTSOV³, O.V. PALNIKOVA^{1,2}, I.R. KARIMOV¹, A.A. NECHEPURENKO²

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia;

²Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia;

³Chazov National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To estimate predictive value of indicators of structural and electrical atrial remodeling in predicting the risk of ventricular tachyarrhythmia (VT) in patients with chronic heart failure (HF), left ventricular ejection fraction (LV EF) $\leq 35\%$ and sinus rhythm.

Material and methods. A single-center prospective study included 342 HF patients without syncope or sustained VT undergoing implantation of cardioverter-defibrillator for primary prevention of sudden cardiac death (SCD). Patients underwent standard examination, including electrocardiography and transthoracic echocardiography. We analyzed linear and volumetric ultrasonic characteristics of the atria, duration and shape of P wave. Patients were followed-up for 2 years regarding VT. The last one included both ventricular tachycardia and ventricular flutter/fibrillation. The primary endpoint was either first-time sustained VT (≥ 30 seconds) detected in «monitor» area or VT with cardioversion.

Results. The primary endpoint was recorded in 98 patients (29%). All groups were comparable in major characteristics. Two factors with the highest predictive potential regarding the endpoint ($p < 0.1$) were used for multivariate analysis: «P wave duration in lead II > 120 ms» (OR 3.1; 95% CI 1.25–7.49; $p = 0.014$) and «superoinferior size of left atrium > 6 cm» (OR 1.9; 95% CI 0.96–3.78; $p = 0.065$). Appropriate predictive model had sensitivity and specificity of 14.3% and 96.7%, respectively. P wave duration in lead II > 120 ms is an independent predictor of study endpoint.

Conclusion. Our results indicate advisability of ECG and echocardiography parameters of the atria in multivariate predictive models for analysis of SCD risk in patients with HF and reduced LV EF.

Keywords: chronic heart failure, electrocardiography, transthoracic echocardiography, ventricular tachyarrhythmias, implantable cardioverter-defibrillator.

Information about the authors:

Ilov N.N. — <https://orcid.org/0000-0003-1294-9646>

Surikova O.N. — <https://orcid.org/0000-0002-1963-9758>

Boytsov S.A. — <https://orcid.org/0000-0001-6998-8406>

Palnikova O.V. — <https://orcid.org/0000-0002-4476-5174>

Karimov I.R. — <https://orcid.org/0000-0001-8326-2644>

Nechepurenko A.A. — <https://orcid.org/0000-0001-5722-9883>

Corresponding author: Ilov N.N. — email: nikolay.ilov@gmail.com

To cite this article:

Ilov NN, Surikova ON, Boytsov SA, Palnikova OV, Karimov IR, Nechepurenko AA. Indicators of structural and electrical atrial remodeling in predicting the risk of ventricular tachyarrhythmia in patients with chronic heart failure. *Russian Cardiology Bulletin*. 2023;18(3):60–66. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231803160>

Введение

Структурное и функциональное ремоделирование предсердий является важным компонентом прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН), ассоциированным с рядом неблагоприятных событий, включая госпитализацию в связи с декомпенсацией сердечной деятельности и сердечно-сосудистую летальность [1, 2]. Высказывается мнение, что такие взаимосвязи могут объясняться формированием миокардиального фиброза, вызывающего сократительную и диастолическую дисфункцию желудочков и создающего условия для электрического ремоделирования и появления проаритмогенного субстрата [3, 4]. Своевременная идентификация таких изменений может оказаться полезной для проведения пациент-ориентированной оценки аритмического риска и разработки индивидуальной тактики ведения больного ХСН, особенно при экстремальной сниженной фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Поверхностная электрокардиография (ЭКГ) и трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) обладают необходимым потенциалом для исследования структурного и электрического ремоделирования предсердий, простота и распространенность методик позволяют расценивать их в качестве эталонных для решения этой задачи. Оценка формы и продолжительности зубца Р, его дисперсии в разных отведениях ЭКГ, по мнению ряда авторов, дают возможность определить степень фиброза предсердий [5]. Сопоставимыми диагностическими возможностями может обладать величина конечной части Р волны в отведении V_1 (P-wave terminal force, $PWTFV_1$), коррелирующая с нарушением внутрипредсердной проводимости и гипертрофией левого предсердия (ЛП) [6].

Согласно ранее опубликованным собственным результатам, линейные и объемные размеры предсердий могут быть использованы не только для стратификации риска развития фибрилляции предсердий (ФП), но и для прогнозирования вероятности возникновения желудочковых

тахикардитий (ЖТ) у больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ разной этиологии, в том числе при хронической ФП [7, 8]. Известно, что атриомегалия ассоциирована с риском возникновения и персистенции ФП, в то время как ФП повышает риск ВСС у больных ХСН почти в 2 раза (ОШ 1,75; 95% ДИ 1,4–2,19; $p < 0,001$) [9]. Кроме того, имеются указания, что ЛП принимает участие в эндокринных и нейровегетативных процессах, оказывающих влияние на сердечно-сосудистую систему [10], в том числе существенно повышая вероятность манифестации ЖТ [11, 12]. Эти данные позволили нам сформулировать гипотезу, согласно которой комплексная оценка показателей структурного и электрического ремоделирования предсердий может иметь диагностическую ценность в оценке риска аритмогенного потенциала миокарда и в, частности, в прогнозировании вероятности первой манифестации ЖТ у больных ХСН с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$.

Цель работы — оценить прогностическое значение показателей структурного и электрического ремоделирования предсердий для прогнозирования возникновения ЖТ у больных ХСН с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ и сохраненным синусовым ритмом.

Материал и методы

Отбор больных

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России (Протокол №3 заседания ЛЭК от 30.12.21), представлен в публичном регистре clinicaltrials.gov (NCT05539898). Все пациенты, подвергнутые наблюдению, подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Набор больных проводился в период с 2013 по 2020 г. В качестве критериев включения в исследование выступали действующие показания к имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС) [13]: ХСН II–IV функционального класса с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$. Большинство пациентов с ХСН IV функционального класса, при отсутствии показаний к проведению сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) находились в листе ожидания на трансплантацию сердца. Обязательным условием было наличие синусового ритма на момент включения в исследование. Критерии исключения: гипертрофическая кардиомиопатия, аритмогенная дисплазия правого желудочка, верифицированные наследственные каналопатии, наличие показаний к кардиохирургическому вмешательству (реваскуляризации, коррекции клапанной недостаточности).

После проверки на соответствие критериям включения/исключения ИКД был имплантирован 394 больным. При выраженных нарушениях внутрисердечной проводимости имплантировался ИКД с функцией СРТ, остальным больным был имплантирован двухкамерный ИКД. Полный протокол послеоперационного наблюдения прошли 342 пациента, клиническая характеристика которых представлена в **табл. 1**.

Исследуемые показатели

Пациенты были подвергнуты стандартному общеклиническому обследованию, включающему регистрацию поверхностной электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях и проведение трансторакальной эхокардиографии. Протоколы регистрации и анализа ЭКГ и эхокардиограммы были подробно описаны авторами ранее [8]. Исследовались и подвергались дальнейшему статистическому анализу параметры ЭКГ: продолжительность и наличие деформации формы зубца Р, величина конечной части Р волны в отведении V_1 (P-wave terminal force, $PWTFV_1$), рассчитываемая как произведение амплитуды и продолжительности отрицательной части Р волны [14]; ультразвуковые показатели: размеры ЛП: верхненижний (ЛПдл), медиально-латеральный (ЛПшир), переднезадний (ЛПпз) и объем ЛП (VЛП), индексированный объем ЛП (иVЛП); размеры правого предсердия: верхненижний (ППдл) и медиально-латеральный (ППшир).

Послеоперационное наблюдение

Включенные в исследование пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию сердечной недостаточности и наблюдались в течение 2 лет. Протокол программирования ИКД, наблюдения и регистрации конечных точек описан авторами ранее [8]. Интерпретация эпизода аритмии проводилась, исходя из общепринятых принципов на основании анализа ЭГМ предсердного и желудочкового каналов. Анализ проводился независимо двумя опытными экспертами. В качестве первичной конечной точки выступал впервые возникший устойчивый пароксизм ЖТ (продолжительностью ≥ 30 с), детектированный в «мониторной» зоне ЖТ, либо пароксизм ЖТ, потребовавший применения электротерапии (антиахикардитической стимуляции или шоковой терапии).

Статистический анализ

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов проводилась в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2010. Статистический анализ осуществлялся с использованием программы IBM SPSS Statistics 26. Протокол статистического анализа был подробно описан авторами ранее [8].

Результаты

Первый эпизод ЖТ был зарегистрирован у 98 (29%) больных. Сформированные в зависимости от достижения конечной точки группы оказались сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам (**см. табл. 1**).

При анализе исследуемых параметров статистически достоверных различий выявлено не было (**табл. 2**).

После этого исследуемые количественные показатели были перекодированы в дихотомические переменные с пороговыми значениями соответствующими полученным ме-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

| Клинический показатель | Все больные (n=342) | Больные без ЖТ (n=244) | Больные с ЖТ (n=98) | P3—4 |
|--|------------------------|---------------------------|------------------------|-------|
| Возраст, годы | 57 (51—62) | 57 (52—61) | 58 (50—66) | 0,289 |
| Мужской пол, n (%) | 282 (82) | 196 (80) | 86 (88) | 0,248 |
| ИМТ, кг/м ² | 29 (26—33) | 29 (26—33) | 29 (26—33) | 0,838 |
| ИБС, n (%) | 180 (53) | 120 (49) | 60 (61) | 0,154 |
| ПИКС из числа больных ИБС, n (%) | 132 (39) | 90 (37) | 42 (43) | 0,468 |
| ДКМП, n (%) | 162 (47) | 124 (51) | 38 (39) | 0,343 |
| ХСН II ФК, n (%) | 82 (24) | 62 (25) | 20 (20) | 0,559 |
| ХСН III ФК, n (%) | 242 (71) | 168 (69) | 74 (76) | 0,387 |
| ХСН IV ФК, n (%) | 18 (5) | 14 (6) | 4 (4) | 0,661 |
| АГ в анамнезе, n (%) | 196 (57) | 136 (56) | 60 (61) | 0,512 |
| Сахарный диабет, n (%) | 70 (20) | 48 (20) | 22 (22) | 0,684 |
| Ожирение в анамнезе, n (%) | 126 (37) | 92 (38) | 34 (35) | 0,712 |
| Мозговой инсульт, n (%) | 22 (6) | 18 (7) | 4 (4) | 0,427 |
| ХБП, n (%) | 162 (47) | 118 (48) | 44 (45) | 0,822 |
| Анемия в анамнезе, n (%) | 22 (6) | 18 (7) | 4 (4) | 0,418 |
| ФП (пароксизмальная/персистирующая форма), n (%) | 98 (29) | 72 (30) | 26 (27) | 0,697 |
| ЖТнеуст, n (%) | 34 (10) | 20 (8) | 14 (14) | 0,229 |
| САД, мм рт.ст. | 120 (110—130) | 120 (110—130) | 120 (110—130) | 0,164 |
| ДАД, мм рт.ст. | 80 (70—80) | 80 (70—80) | 80 (70—90) | 0,329 |
| ЧСС, уд/мин. | 77 (68—88) | 76 (68—85) | 80 (70—90) | 0,156 |
| ФВ ЛЖ Simpson, % | 29 (25—33) | 29 (25—33) | 29 (26—33) | 0,700 |
| Хирургические вмешательства на сердце | | | | |
| Реваскуляризация (коронарное шунтирование либо чрескожное коронарное вмешательство), n (%) | 156 (46) | 108 (44) | 48 (49) | 0,418 |
| Коррекция клапанной недостаточности, n (%) | 70 (20) | 50 (20) | 20 (20) | 0,910 |
| Пластика ЛЖ, n (%) | 36 (11) | 26 (11) | 10 (10) | 0,997 |
| Получаемая медикаментозная терапия | | | | |
| В-адреноблокаторы, n (%) | 342 (100) | 244 (100) | 98 (100) | 0,993 |
| иАПФ/АРА II, n (%) | 234 (68) | 168 (69) | 66 (67) | 0,851 |
| АРНИ, n (%) | 108 (32) | 76 (31) | 32 (33) | 0,831 |
| Антагонисты минералокортикоидов, n (%) | 303 (89) | 215 (88) | 88 (90) | 0,154 |
| Петлевые диуретики, n (%) | 330 (96) | 234 (96) | 96 (98) | 0,912 |
| иНГКТ-2, n (%) | 28 (8) | 20 (8) | 8 (8) | 0,381 |
| Соталол, n (%) | 49 (14) | 29 (12) | 20 (20) | 0,191 |
| Амиодарон, n (%) | 115 (34) | 85 (35) | 29 (30) | 0,152 |
| Имплантированный ИКД | | | | |
| ИКД с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии, n (%) | 180 (53) | 138 (57) | 42 (43) | 0,105 |
| Двухкамерный ИКД, n (%) | 162 (47) | 106 (43) | 56 (77) | 0,105 |

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или в виде Me (Q1-Q3), если не указано иное. ИМТ — индекс массы тела; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ДКМП — дилатационная кардиомиопатия; АГ — артериальная гипертензия; ХБП — хроническая болезнь почек; ФП — фибрилляция предсердий; ЖТнеуст — неустойчивые пробежки желудочковых тахикардий; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, АРА II — антагонисты к рецепторы ангиотензина II, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, иНГКТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, ИКД — имплантированный кардиовертер-дефибриллятор. Набор больных проводился в период с 2013 по 2020 г. Действующие в этот период клинические рекомендации по ведению больных с ХСН допускали использование соталола «в случаях, если прием амиодарона по какой-то причине противопоказан».

Note. The data are presented in the form of the absolute number of patients (%) or in the form of Me (Q1-Q3), unless otherwise indicated. BMI — body mass index; CHD — ischemic heart disease; PIX — postinfarction cardiosclerosis; DCMP — dilated cardiomyopathy; AH — arterial hypertension; CKD — chronic kidney disease; AF — atrial fibrillation; ZHTNEUST — unstable runs of ventricular tachyarrhythmias; SAD — systolic blood pressure; DAD — diastolic blood pressure; heart rate — frequency heart rate; LVF — left ventricular ejection fraction; ACE inhibitors of angiotensin-converting enzyme, ARA II — antagonists to angiotensin II receptors, ARNI — angiotensin receptors and non-lysine inhibitors, iNGKT-2 — inhibitors of sodium-glucose cotransporter type 2, ICD — implanted cardioverter defibrillator. The recruitment of patients was carried out in the period from 2013 to 2020. Current clinical guidelines for the management of patients with CHF during this period allowed the use of sotalol «in cases where taking amiodarone is contraindicated for some reason».

Таблица 2. Изучаемые показатели в зависимости от достижения конечной точки

Table 2. Indicators depending on achievement of the end point

| Исследуемый показатель | Все больные (n=342) | Больные без ЖТ (n=244) | Больные с ЖТ (n=98) | P3—4 |
|---|---------------------|------------------------|---------------------|-------|
| Параметры электрического ремоделирования предсердий | | | | |
| Продолжительность зубца Р (отв. II), мс | 120 (102—120) | 118 (105—120) | 120 (104—130) | 0,193 |
| Деформация формы зубца Р, n (%) | 204 (60) | 148 (61) | 56 (57) | 0,512 |
| PWTFV ₁ , мВ·мс | 7000 (5500-10500) | 6250 (5500-12000) | 8000 (5750-10250) | 0,799 |
| Параметры структурного ремоделирования предсердий | | | | |
| ЛПдл, см | 6 (5,4—6,6) | 6 (5,5—6,6) | 6 (5,3—6,6) | 0,650 |
| ЛПшир, см | 4,6 (4,3—5,0) | 4,8 (4,3—5,2) | 4,6 (4,4—4,8) | 0,626 |
| ЛПпз, см | 4,6 (4,2—5,0) | 4,6 (4,2—5,0) | 4,6 (4,3—5,0) | 0,838 |
| ВЛП, мл | 97 (79—116) | 98 (83—120) | 100 (79—116) | 0,958 |
| иВЛП, см/м ² | 49 (40—58) | 49 (40—58) | 50 (41—57) | 0,943 |
| ППдл, см | 5,2 (4,6—5,8) | 5,3 (4,6—6,0) | 5,2 (4,6—5,9) | 0,895 |
| ППшир, см | 4,0 (3,5—4,5) | 4,0 (3,6—4,6) | 4,0 (3,4—4,5) | 0,760 |

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или в виде Me (Q1—Q3), если не указано иное. PWTFV₁ — величина конечной части Р волны в отведении V₁ (P-wave terminal force); ЛПдл — верхне-нижний размер левого предсердия; ЛПшир — медиально-латеральный размер левого предсердия; ЛПпз — передне-задний размер левого предсердия; ВЛП — объем ЛП; иВЛП — индексированный объем ЛП; ППдл — верхне-нижний размер правого предсердия; ППшир — медиально-латеральный размер правого предсердия.

Note. The data are presented in the form of the absolute number of patients (%) or in the form of Me (Q1-Q3), unless otherwise indicated. PWTFV₁ — the value of the final part of the P wave in the V₁ lead (P-wave terminal force); LPdl — upper-lower size of the left atrium; LPSHIR — medial-lateral size of the left atrium; LPpz — anterior-posterior size of the left atrium; VLP — LP volume; iVLP — indexed LP volume; PPDl — upper-the lower size of the right atrium; ppsHIR — medial-lateral size of the right atrium.

Таблица 3. Изучаемые показатели в зависимости от достижения конечной точки после преобразования в дихотомические переменные

Table 3. Indicators depending on achievement of the end point after conversion to dichotomous variables

| Исследуемый показатель | Все больные (n=342) | Больные без ЖТ (n=244) | Больные с ЖТ (n=98) | ОШ | 95% ДИ | P3—4 |
|---|---------------------|------------------------|---------------------|------|-----------|-------|
| Параметры электрического ремоделирования предсердий | | | | | | |
| Продолжительность зубца Р (отв. II) >120 мс | 48 (14) | 24 (10) | 24 (24) | 2,97 | 1,23—7,19 | 0,013 |
| PWTFV ₁ >7000 мВ·мс | 146 (43) | 100 (41) | 46 (47) | 1,27 | 0,65—2,48 | 0,477 |
| Параметры структурного ремоделирования предсердий | | | | | | |
| ЛПдл >6 см | 158 (46) | 102 (42) | 56 (57) | 1,86 | 0,95—3,63 | 0,069 |
| ЛПшир >4,6 см | 174 (51) | 128 (52) | 46 (47) | 0,8 | 0,41—1,56 | 0,514 |
| ЛПпз >4,6 см | 150 (44) | 104 (43) | 46 (47) | 1,19 | 0,61—2,31 | 0,607 |
| ВЛП >97 мл | 148 (43) | 108 (44) | 40 (41) | 0,87 | 0,44—1,7 | 0,681 |
| иВЛП >49 см/м ² | 142 (42) | 100 (41) | 42 (43) | 1,08 | 0,55—2,11 | 0,822 |
| ППдл >5,2 см | 188 (55) | 130 (53) | 58 (59) | 1,27 | 0,65—2,49 | 0,483 |
| ППшир >4 см | 172 (50) | 122 (50) | 50 (51) | 1,04 | 0,54—2,02 | 0,904 |

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%), если не указано иное. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; PWTFV₁ — величина конечной части Р волны в отведении V₁ (P-wave terminal force); ЛПдл — верхне-нижний размер левого предсердия; ЛПшир — медиально-латеральный размер левого предсердия; ЛПпз — передне-задний размер левого предсердия; ВЛП — объем ЛП; иВЛП — индексированный объем ЛП; ППдл — верхне-нижний размер правого предсердия; ППшир — медиально-латеральный размер правого предсердия.

Note. The data are presented in the form of the absolute number of patients (%), unless otherwise indicated. OSH — odds ratio; CI — confidence interval; PWTFV₁ — the value of the final part of the P wave in the V₁ (P-wave terminal force); LPdl — upper-lower left atrium size; LPSHIR — medial-lateral left atrium size; LPpz — anterior-posterior left atrium size; VLP — LP volume; iVLP — indexed LP volume; PPDl — upper-lower right atrium size; PPSHIR — medial-lateral right atrium size.

дианам в исследуемой когорте больных. Полученные переменные подвергались статистическому анализу (табл. 3).

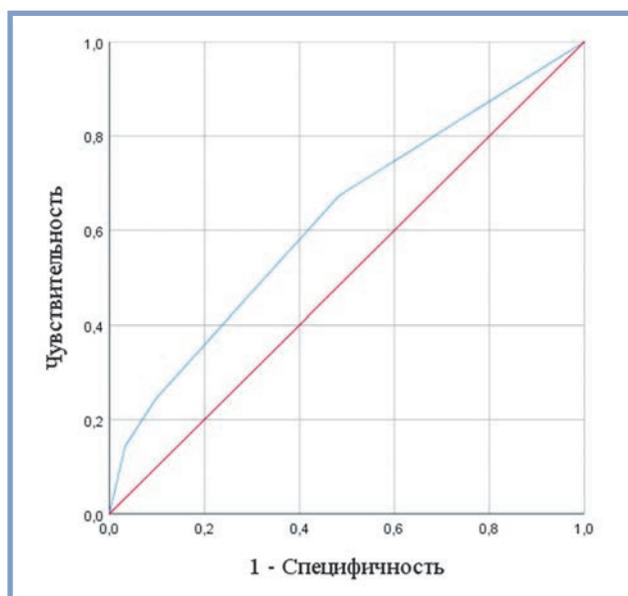
Для проведения многофакторного анализа были использованы 2 фактора с наибольшим прогностическим потенциалом ($p < 0,1$), связанных с возникновением исследуемой конечной точки: «продолжительность зубца Р в отведении II >120 мс» (ОШ=3,1; 95% ДИ 1,25—7,49; $p=0,014$) и «ЛПдл >6 см» (ОШ=1,9; 95% ДИ 0,96—3,78; $p=0,065$).

Результатом проведения бинарной логистической регрессии стало получение статистически значимой ($p=0,01$)

прогностической модели, учитывающей 7,5% факторов, определяющих вероятность возникновения ЖТ в течение 2 лет после имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза возникновения первичной конечной точки и значения регрессионной функции, составила $0,624 \pm 0,048$ с 95% ДИ 0,529—0,719 (см. рисунок).

Пороговое значение функции (1) в точке cut-off составило 0,5. Значения равные или превышающие данное значение соответствовали прогнозу возникновения ЖТ в течение



ROC-кривая, отображающая взаимосвязь между вероятностью возникновения ЖТ и значением полученного регрессионного уравнения.

ROC-curve of relationship between VT risk and value of regression equation.

ние ближайших 2 лет. Чувствительность и специфичность метода составили 14,3 и 96,7% соответственно.

Обсуждение

Актуальность изучения структуры и функциональной активности предсердий объясняется активным формированием и внедрением в практику понятия «предсердная кардиопатия» — комплекса любых изменений структуры и функций предсердий, имеющих потенциальное значение в возникновении клинически значимых событий [15, 16]. Развитие предсердной кардиопатии при ХСН, как правило, проявляется возникновением ФП и ассоциированным с ней риском кардиоэмболических осложнений. Представленные результаты свидетельствуют о наличии ассоциации между ремоделированием предсердий и вероятностью первой манифестации ЖТ у больных ХСН с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ и сохраненным синусовым ритмом. Увеличение размеров предсердий, с одной стороны, связано с диастолической дисфункцией, возникающей как результат прогрессирования миокардиального фиброза. С другой стороны, к факторам, инициирующим и поддерживающим ремоделирование предсердий, следует отнести регургитацию на атриоventрикулярных клапанах и ФП, которые, по мнению ряда исследователей, могут оказаться полезными для прогнозирования ЖТ [17, 18]. Вероятно, наличие тесной связи с этим проаритмогенными факторами может объяснять обнаруженный нами прогностический потенциал. Стоит признать, что исследуемая гипотеза фактически не рассматривалась в современной литературе. Вместе с тем объем-

ные характеристики ЛП были включены в состав некоторых предложенных прогностических моделей [16].

Известно, что ультразвуковые характеристики предсердий могут варьировать в течение относительно небольшого временного промежутка, отражая изменения гемодинамической нагрузки и эффект терапии ХСН [17]. Изучаемые в ходе исследования ЭКГ показатели, вероятно, менее подвержены нормализации и в динамике могут только увеличиваться, отражая ухудшение внутрипредсердной проводимости. Мы пришли к выводу, что электрическое ремоделирование миокарда предсердий, по всей видимости, более чувствительно к проаритмогенному потенциалу желудочков. Так, было установлено, что фактор «продолжительность зубца P > 120 мс» является независимым предиктором регистрации исследуемой конечной точки, увеличивающим вероятность ЖТ в 3 раза. S.R. Latif и соавт. при проведении магнитно-резонансной томографии сердца смогли доказать корреляцию отсроченного накопления гадолиния в предсердиях и желудочках. Авторы предположили, что фибротическое перерождение предсердий не является вторичным по отношению к структурному ремоделированию желудочков, а, напротив, может отражать единый процесс перестройки внеклеточного матрикса всего сердца [18—21].

Ограничением исследования является одноцентровый характер и относительная оператор-зависимость методов, результаты которых были подвергнуты исследованию. Эхокардиографические характеристики желудочков в схожей когорте больных исследовались авторами ранее [7, 8] и, исходя из сформулированной цели, в данной работе не включались в анализ. Важным фактом, заслуживающим внимание, является низкая чувствительность предложенной двухфакторной прогностической модели. Представленные в публикации данные являются промежуточными результатами продолжающегося одноцентрового проспективного исследования. Несомненно, получение новых данных о регистрации конечных точек и использование дополнительных клинических и инструментальных предикторов поможет повысить диагностическую эффективность будущих моделей.

Выводы

1. Структурно-функциональное состояние предсердий может отражать степень проаритмогенного ремоделирования желудочков больных ХСН с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ и сохраненным синусовым ритмом.
2. Увеличение продолжительности зубца P > 120 мс в 3 раза увеличивает вероятность первой манифестации ЖТ у больных ХСН с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$.
3. Использование электрокардиографических и эхокардиографических характеристик предсердий в составе многофакторных прогностических моделей может оказаться перспективным для улучшения определения риска ВСС у больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Takemoto Y, Rosales AG, Bailey KR, Seward JB. Prediction of risk for first age-related cardiovascular events in an elderly population: the incremental value of echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42:1199-1205. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00943-4](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00943-4)
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Vaumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021;42:3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
3. Илов Н.Н., Арнаутова К.Ш., Нечепуренко А.А., Ясенявская А.Л., Башкина О.А., Самотруева М.А. Роль внеклеточного матрикса сердца в возникновении и прогрессировании хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(2S):4362. Плов NN, Arnaudova KS, Nечepurenko AA, Yassenyavskaya AL, Bashkina OA, Samotrueva MA. Role of the cardiac extracellular matrix in the onset and progression of heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(2S):4363. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4362>
4. Shen MJ, Arora R, Jalife J. Atrial Myopathy. *JACC: Basic to Translational Science*. 2019;4:640-654. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2019.05.005>
5. Nagel C, Luongo G, Azzolin L, Schuler S, Dössel O, Loewe A. Non-Invasive and Quantitative Estimation of Left Atrial Fibrosis Based on P Waves of the 12-Lead ECG — A Large-Scale Computational Study Covering Anatomical Variability. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10:1797. <https://doi.org/10.3390/jcm10081797>
6. Andlauer R, Seemann G, Baron L, Dössel O, Kohl P, Platonov P, Loewe A. Influence of left atrial size on P-wave morphology: differential effects of dilation and hypertrophy. *Europace*. 2018;20(suppl 3):36-44. <https://doi.org/10.1093/europace/euy231>
7. Илов Н.Н., Бойцов С.А., Стомпель Д.Р., Пальникова О.В., Нечепуренко А.А. Эхокардиографические предикторы возникновения желудочковых тахикардий у больных с кардиовертером-дефибриллятором, имплантированным для первичной профилактики внезапной сердечной смерти: результаты двухлетнего проспективного наблюдения. *Кардиология*. 2022;62(11):11-18. Плов NN, Boytsov SA, Stompel DR, Pálnikova OV, Nечepurenko AA. Echocardiographic Predictors of Ventricular Tachyarrhythmias in Patients With Cardioverter-Defibrillator Implanted for Primary Prevention of Sudden Cardiac Death. Results From a two-Year Prospective Follow-up Study. *Kardiologiya*. 2022;62:11-18. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2022.11.n2122>
8. Илов Н.Н., Стомпель Д.Р., Бойцов С.А., Пальникова О.В., Нечепуренко А.А. Перспективы использования результатов трансторакальной эхокардиографии для прогнозирования желудочковых тахикардий у больных неишемической кардиомиопатией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2022;18(3):251-260. Плов NN, Stompel DR, Boytsov SA, Pálnikova O V, Nечepurenko AA. Perspectives on the Use of Transthoracic Echocardiography Results for the Prediction of Ventricular Tachyarrhythmias in Patients with Non-ischemic Cardiomyopathy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18:251-260. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-06-01>
9. Rattanawong P, Upala S, Riangwiwat T, Jaruvongvanich V, Sanguankeo A, Vutthikraivit W, Chung EH. Atrial fibrillation is associated with sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2018;51:91-104. <https://doi.org/10.1007/s10840-017-0308-9>
10. Triposkiadis F, Pieske B, Butler J, Parissis J, Giamouzis G, Skoularigis J, Brutsaert D, Boudoulas H. Global left atrial failure in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18:1307-1320. <https://doi.org/10.1002/ejhf.645>
11. Osman J, Tan SC, Lee PY, Low TY, Jamal R. Sudden Cardiac Death (SCD) — risk stratification and prediction with molecular biomarkers. *Journal of Biomedical Science*. 2019;26:39. <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0535-8>
12. Sroubek J, Matos J, Locke A, Kaplinskiy V, Levine YC, Shen C, et al. N-terminal pro — B-type natriuretic peptide is a specific predictor of appropriate device therapies in patients with primary prevention implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm*. 2021;18:71-78. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.08.014>
13. *Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти*. Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций: Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А. Председатель комитета экспертов: Ардашев А.В. 2-е издание. М.: Издательский дом «Медпрактика-М»; 2018;247. *National guidelines for determining the risk and prevention of sudden cardiac death*. Working Group on the preparation of the text of recommendations: Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Belenko Yu.N., Boytsov S.A. Chairman of the Committee of Experts: Ardashev A.V. 2nd edition. M.: Publishing house «Medpraktika-M»; 2018;247. (In Russ.)
14. Илов Н.Н., Сурикова О.Н., Бойцов С.А., Зорин Д.А., Нечепуренко А.А. Возможности прогнозирования риска возникновения желудочковых тахикардий у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка на основе анализа поверхностной электрокардиограммы. Первые результаты одноцентрового проспективного исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4661. Плов NN, Surikova ON, Boytsov SA, Zorin DA, Nечepurenko AA. Possibilities for predicting ventricular tachyarrhythmias in patients with heart failure with reduced ejection fraction based on surface electrocardiography. First results from a single-center prospective study. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26:4661. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4661>
15. Kamel H, Hunter M, Moon YP, Yaghi S, Cheung K, Di Tullio MR, Okin PM, Sacco RL, Soliman EZ, Elkind MSV. Electrocardiographic left atrial abnormality and risk of stroke: Northern Manhattan Study. *Stroke*. 2015;46:3208-3212. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009989>
16. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, Chugh SS, Corradi D, D'Avila A, Dobrev D, Fenelon G, Gonzalez M, Hatem SN, Helm R, Hindricks G, Ho SY, Hoit B, Jalife J, Kim Y-H, Lip GYH, Ma C-S, Marcus GM, Murray K, Nogami A, Sanders P, Uribe W, Van Wagoner DR, Nattel S; Document Reviewers. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: Definition, characterization, and clinical implication. *Heart Rhythm*. 2017;14:3-40. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.05.028>
17. van Wijngaarden AL, de Riva M, Hiemstra YL, van der Bijl P, Fortuni F, Bax JJ, Delgado V, Marsan NA. Parameters associated with ventricular arrhythmias in mitral valve prolapse with significant regurgitation. *Heart*. 2021;107:411-418. <https://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317451>
18. Kim YG, Choi YY, Han KD, Min K, Choi HY, Shim J, Choi J-I, Kim Y-H. Atrial fibrillation is associated with increased risk of lethal ventricular arrhythmias. *Scientific Reports*. 2021;11:18111. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97335-y>
19. Vazquez R, Bayes-Genis A, Cygankiewicz I, Pascual-Figal D, Grigorian-Shamagian L, Pavon R, Gonzalez-Juanatey JR, Cubero JM, Pastor L, Ordonez-Llanos J, Cinca J, de Luna AB; MUSIC Investigators. The MUSIC Risk score: a simple method for predicting mortality in ambulatory patients with chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2009;30(9):1088-1096. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp032>
20. Inciardi RM, Bonelli A, Biering-Sorensen T, Cameli M, Pagnesi M, Lombardi CM, Solomon SD, Metra M. Left atrial disease and left atrial reverse remodelling across different stages of heart failure development and progression: a new target for prevention and treatment. *European Journal of Heart Failure*. 2022;24:959-975. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2562>
21. Latif SR, Nguyen VQ, Peters DC, Soufer A, Henry ML, Grunseich K, Testani J, Hur DJ, Huber S, Mojibian H, Dicks D, Sinusas AJ, Meadows JL, Papoutsidakis N, Jacoby D, Baldassarre LA. Left atrial fibrosis correlates with extent of left ventricular myocardial delayed enhancement and left ventricular strain in hypertrophic cardiomyopathy. *International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2019;35:1309-1318. <https://doi.org/10.1007/s10554-019-01551-7>

Поступила 14.02.2023

Received 14.02.2023

Принята к печати 28.03.2023

Accepted 28.03.2023

Влияние сакубитрила/валсартана на переносимость нагрузок, индекс массы миокарда и диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с СНсФВ и выраженной гипертонической гипертрофией левого желудочка

© А.Д. ГВОЗДЕВА, М.С. СОБОЛЕВСКАЯ, Т.В. ШАРФ, Т.В. КУЗНЕЦОВА, В.П. МАСЕНКО, Ф.Т. АГЕЕВ, А.Г. ОВЧИННИКОВ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить влияние ингибитора неприлизина/блокатора ангиотензиновых рецепторов сакубитрила/валсартана на переносимость нагрузки, индекс массы миокарда (ИММ) левого желудочка (ЛЖ), его диастолическую функцию и уровень NT-proBNP у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) и выраженной гипертонической концентрической гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ).

Материал и методы. В исследовании приняли участие 45 пациентов со стабильной СНсФВ II—III ФК, выраженной ГЛЖ (ИММ ЛЖ ≥ 132 г/м² у мужчин или ≥ 109 г/м² у женщин) и признаками повышения давления наполнения ЛЖ в покое и/или во время диастолического стресс-теста (ДСТ). Пациенты в соотношении 2:1 были рандомизированы в группу приема сакубитрила/валсартана (100—400 мг/сут, $n=30$) и группу ранее принимаемого ингибитора АПФ/блокатора ангиотензиновых рецепторов (оптимальной медикаментозной терапии, $n=15$) сроком на 6 мес. Всем пациентам исходно и через 6 мес проводилось эхокардиографическое исследование, ДСТ, тест с 6-минутной ходьбой (6-MTX) и определение уровня биомаркеров.

Результаты. Прием сакубитрила/валсартана сопровождался увеличением дистанции 6-MTX на 20 м (95% ДИ от 12 до 28 м), улучшением качества жизни согласно Миннесотскому опроснику на 5 баллов (95% ДИ от -8 до -2 баллов), уменьшением ИММ ЛЖ на 17 г/м² (95% ДИ от -21 до -13 г/м²), максимального индексированного объема левого предсердия на 2,8 мл/м² (95% ДИ от -9,2 до -0,8 мл/м²), снижением давления наполнения ЛЖ в покое (соотношения E/e' на -1,9 (95% ДИ от -3,2 до -0,02) и при нагрузке [меньшим приростом соотношения E/e' на высоте нагрузки (-0,5, 95% ДИ от -2,7 до -0,06)], восстановлением диастолического резерва ЛЖ [увеличением прироста скорости e' при нагрузке на 1,8 (95% ДИ от 0,8 до 3,2)], а также снижением уровня NT-proBNP на 26% (95% ДИ от -53 до -2%).

Заключение. У пациентов с СНсФВ и выраженной гипертонической ГЛЖ прием сакубитрила/валсартана сопровождается улучшением переносимости нагрузки и качества жизни, уменьшением выраженности гипертрофии ЛЖ, снижением давления наполнения ЛЖ в покое и высоте нагрузки, восстановлением диастолического резерва ЛЖ.

Ключевые слова: ингибиторы неприлизина, натрийуретический пептид, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса ЛЖ.

Информация об авторах:

Гвоздева А.Д. — <https://orcid.org/0000-0002-5684-9842>

Соболевская М.С. — <https://orcid.org/0009-0006-7641-5191>

Шарф Т.В. — <https://orcid.org/0000-0003-1993-9264>

Кузнецова Т.В. — <https://orcid.org/0000-0001-5403-3885>

Масенко В.П. — <https://orcid.org/0000-0002-3840-687X>

Агеев Ф.Т. — <https://orcid.org/0000-0003-4369-1393>

Овчинников А.Г. — <https://orcid.org/0000-0003-3285-6148>

Автор, ответственный за переписку: Гвоздева А.Д. — e-mail: gvozdevaannalech@gmail.com

Как цитировать:

Гвоздева А.Д., Соболевская М.С., Шарф Т.В., Кузнецова Т.В., Масенко В.П., Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Влияние сакубитрила/валсартана на переносимость нагрузок, индекс массы миокарда и диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с СНсФВ и выраженной гипертонической гипертрофией левого желудочка. *Кардиологический вестник*. 2023;18(3):67–75.
<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231803167>

Influence of sacubitril/valsartan on exercise tolerance, left ventricular mass index and diastolic function in patients with HFpEF and left ventricular hypertrophy

© A.D. GVOZDEVA, M.S. SOBOLEVSKAYA, T.V. SHARF, T.V. KUZNETSOVA, V.P. MASENKO, F.T. AGEEV, A.G. OVCHINNIKOV

Chazov National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To assess the effect of neprilysin/angiotensin receptor inhibitor (sacubitril/valsartan, S/V) on exercise capacity, left ventricular (LV) mass index and diastolic function, serum NT-proBNP in patients with chronic HFpEF and concentric LV hypertrophy.

Material and methods. A prospective single-center trial enrolled 45 patients with chronic HFpEF NYHA class II–III, moderate/severe hypertensive concentric LV hypertrophy (LV mass index ≥ 132 g/m² for men or ≥ 109 g/m² for women) and increased LV filling pressures at rest and/or during exercise. All participants were randomly assigned in an open-label fashion to receive S/V 50–200 mg daily or to the control group (individualized therapy including ACE inhibitors or ARBs) with a ratio of 2:1 for 6 months. At baseline and after 6 months, all participants underwent echocardiography at rest and during exercise, a 6-minute walk test and laboratory testing.

Results. In the S/V group, 6MWD increased by 20 m (95% CI 12–28), quality of life improved (Minnesota Questionnaire) by 5 points (95% CI –8–2), left ventricular mass index decreased by 17 g/m² (95% CI –21–13), indexed left atrial volume decreased by 2.8 ml/m² (95% CI –9.2–0.8), E/e' ratio decreased by 1.8 (95% CI –3.2–0.02) and serum NT-proBNP decreased by 26% (95% CI –53–2%; $p < 0.05$) after 6 months compared to the control group.

Conclusion. Treatment with S/V was associated with improvement in exercise capacity and reduction of LV hypertrophy and LV filling pressure, improved diastolic reserve and decrease of serum NT-proBNP in patients with HFpEF and advanced LV hypertrophy.

Keywords: neprilysin inhibitor, natriuretic peptide, heart failure with preserved ejection fraction.

Information about the authors:

Gvozdeva A.D. — <https://orcid.org/0000-0002-5684-9842>

Sobolevskaya M.S. — <https://orcid.org/0009-0006-7641-5191>

Sharf T.V. — <https://orcid.org/0000-0003-1993-9264>

Kuznetsova T.V. — <https://orcid.org/0000-0001-5403-3885>

Masenko V.P. — <https://orcid.org/0000-0002-3840-687X>

Ageev F.T. — <https://orcid.org/0000-0003-4369-1393>

Ovchinnikov A.G. — <https://orcid.org/0000-0003-3285-6148>

Corresponding author: Gvozdeva A.D. — e-mail: gvozdevaannalech@gmail.com

To cite this article:

Gvozdeva AD, Sobolevskaya MS, Sharf TV, Kuznetsova TV, Masenko VP, Ageev FT, Ovchinnikov AG. Influence of sacubitril/valsartan on exercise tolerance, left ventricular mass index and diastolic function in patients with HFpEF and left ventricular hypertrophy.

Russian Cardiology Bulletin. 2023;18(3):67–75. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231803167>

Введение

В настоящее время более 50% больных с сердечной недостаточностью (СН) имеют сохраненную фракцию выброса левого желудочка (СНсФВ), с каждым годом распространенность СНсФВ продолжает увеличиваться [1]. Несмотря на большую значимость СНсФВ, до сих пор ни один класс препаратов не доказал эффективности в отношении улучшения прогноза этого заболевания [2]. Ограниченность терапевтических возможностей при СНсФВ во многом связана с выраженной гетерогенностью пациентов с СНсФВ с различными этиологическими и патогенетическими механизмами, из-за чего один и тот же препарат может быть высоко эффективным у одних пациентов, но неэффективным и даже небезопасным у других [3].

Одним из ключевых фенотипов СНсФВ является фенотип дефицита натрийуретических пептидов (НУП). О биодоступности мозгового натрийуретического пептида (МНП) можно судить по величине МНП в крови. В целом у пациентов с СНсФВ уровень МНП в несколько раз ниже, чем у пациентов с СН со сниженной ФВ ЛЖ (СНнФВ), главным образом, из-за концентрической гипертрофией лево-

го желудочка (кГЛЖ; что уменьшает выработку НУП) и частой встречаемости ожирения и СД 2 типа (что увеличивает элиминацию НУП) [4].

ГЛЖ часто встречается при СНсФВ [5]. Кроме того, кГЛЖ — мощный фактор риска развития СНсФВ: за время 8-летнего наблюдения за 223 бессимптомными пациентами с гипертоническим сердцем (ГС) только 13% пациентов остались бессимптомными, тем временем у 72% больных развилась СНсФВ и у 15% — СНнФВ [6].

Низкая биодоступность НУП приводит к снижению активности внутриклеточной оси цГМФ-РКГ, играющей важную роль в поддержании диастолической функции ЛЖ, способствуя улучшению расслабления и снижению жесткости ЛЖ, а также уменьшению гипертрофии и фиброза ЛЖ [7]. При СНсФВ активность этой оси существенно ниже, чем при СНнФВ [8].

Добиться повышения активности данной оси можно с помощью сакубитрила/валсартана, уменьшающего деградацию НУП и обладающего плеiotропными эффектами, необходимыми при СНсФВ: диуретическим, сосудорасширяющим, антифибротическим, антигипертрофическим, противовоспалительным [9–11].

В настоящее время доказана способность сакубитрила/валсартана улучшать прогноз при СНнФВ [12]. Однако при СНсФВ были получены более скромные результаты: в исследовании PARAGON-HF прием сакубитрила/валсартана не приводил к значимому снижению комбинированного показателя сердечно-сосудистой смертности и частоты госпитализаций по поводу СН, однако было отмечено достоверное уменьшение количества госпитализаций и улучшение качества жизни больных [13]. При этом в PARAGON-HF кГЛЖ была выявлена лишь у 12% больных, а средний ИММ ЛЖ составил 87 г/м² [14, 15]. Т.е. пациенты, возможно, не имели подходящего субстрата в лице максимально низкой биодоступности НУП для реализации всех плейотропных эффектов сакубитрила/валсартана. Согласно нашей гипотезе, максимальный эффект от терапии сакубитрилом/валсартаном следует ожидать у пациентов с СНсФВ, имеющих максимально сниженную биодоступность НУП, т.е. с кГЛЖ.

Материал и методы

Участники исследования

Настоящее исследование было выполнено в Отделе амбулаторных лечебно-диагностических технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии».

В исследовании приняли участие пациенты старше 40 лет со стабильной ХСН II—III ФК (NYHA), ФВ ЛЖ более 50%, умеренной/выраженной ГЛЖ (индекс массы ЛЖ ≥ 132 г/м² у мужчин или ≥ 109 г/м² у женщин) и признаками повышения давления наполнения ЛЖ в покое (диастолической дисфункцией (ДД) II—III ст.) или при физической нагрузке [по данным диастолического стресс-теста (ДСТ)].

В исследование не включались пациенты, которым в силу разных причин не представлялось возможным выполнить нагрузочный тест, а также пациенты с постоянной формой трепетания или фибрилляции предсердий, значимым поражением клапанов сердца (стенозом или регургитацией), признаками ишемии миокарда во время ДСТ; хронической болезнью почек (ХБП) IV—V ст.; иными причинами СНсФВ (амилоидоз и другие инфильтративные заболевания миокарда, гипертрофическая кардиомиопатия, констриктивный перикардит и др.).

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» (11/2019).

Дизайн исследования

Всего 80 последовательных пациентов с выраженной гипертрофией ЛЖ и СНсФВ, соответствующих критериям включения/невключения, были обследованы в период с декабря 2019 по октябрь 2021 г. 45 пациентов соответствовали критериям включения/невключения и вошли в окончательную когорту. Пациенты в соотношении 2:1 были рандомизированы в группу приема сакубитрила/валсартана в максимально переносимой дозе (до 400 мг/сут; $n=30$) или группу оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ), в которую включался ранее принимаемый ингибитор АПФ/блокатор ангиотензиновых рецепторов; $n=15$. Все участники исследования были проинформированы о назначенном лечении.

Помимо этого, пациенты при наличии показаний получали стандартную терапию СН (включающую диуретики, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, бета-блокаторы), которая оставалась стабильной в течение минимум 1 мес до начала исследования. Больные, распределенные в группу приема сакубитрила/валсартана, переводились с ранее принимаемых ингибиторов РААС согласно принципу эквивалентности доз. При отсутствии осложнений и хорошей переносимости сакубитрила/валсартана дозу препарата увеличивали вдвое с шагом в 2 недели. При титрации дозы сакубитрила/валсартана оценивали клиническое состояние, АД, функцию почек и уровень калия.

Всем пациентам исходно и через 6 мес проводилась оценка клинического состояния (включающая 6-минутный тест ходьбы и оценку качества жизни согласно Миннесотскому опроснику), эхокардиографическое исследование, ДСТ и определение биомаркеров.

Эхокардиографическое исследование

Эхокардиографическое исследование выполнялось с помощью ультразвуковых аппаратов Vivid S-70 и Vivid E95 «GE Healthcare».

У всех пациентов были определены структурные и функциональные показатели сердца, включавшие объемы и размеры предсердий и желудочков, сократимость левого и правого желудочков, массу миокарда ЛЖ согласно действующим рекомендациям [16]. Для повышения точности измерений усредняли значения, полученные в 3 и более сердечных циклах. Объемы и ФВ ЛЖ рассчитывали методом Симпсона. Массу миокарда ЛЖ определяли линейным методом по формуле куба. Критерием диагностики ГЛЖ являлся ИММ ЛЖ более 115 г/м² у мужчин и 95 г/м² у женщин, критерием умеренной ГЛЖ был ИММ ЛЖ более 132 г/м² у мужчин и 109 г/м² у женщин, выраженной ГЛЖ — более 148 г/м² у мужчин и 121 г/м² у женщин [16].

Для оценки диастолической функции ЛЖ определяли скорость трансмитрального кровотока в раннюю диастолу (Е), систолу предсердий (А) и их соотношение (Е/А), оценивали кровоток в легочных венах (ЛВ). С помощью тканевого доплеровского исследования оценивали скорость диастолического подъема основания ЛЖ (e') и соотношение E/e' . Оценка тяжести диастолической дисфункции ЛЖ проводилась на основании соответствующих рекомендаций [17].

Диастолическую функцию ПЖ оценивали с помощью определения скорости подъема основания ПЖ в диастолу ($e'_{ПЖ}$); трикуспидального соотношения E/A ($E/A_{ТК}$) и E/e' ($E/e'_{ТК}$); индекса максимального объема ПП.

Расчет систолического давления в легочной артерии (СДЛА) проводился с помощью определения скорости трикуспидальной регургитации (ТР) и давления в ПП, которое оценивали по диаметру НПВ и степени ее коллабирова- ния на вдохе.

Диастолический стресс-тест

Всем пациентам был выполнен ДСТ для диагностики СНсФВ, а также для оценки переносимости нагрузки и исключения стресс-индуцированной ишемии миокарда. Исследование проводилось на полулежачем велоэрго-

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов с СНсФВ и выраженной ГЛЖ

Table 1. Baseline characteristics of patients with HFpEF and severe LV hypertrophy

| Показатель | Валсартан/сакубитрил (n=30) | ОМТ (n=15) |
|---|-----------------------------|---------------|
| Возраст, лет, n (%) | 65 (8) | 65 (9) |
| Женский пол, n (%) | 17 (57%) | 9 (60%) |
| Систолическое АД, мм рт.ст., n (%) | 140 (18) | 140 (13) |
| Диастолическое АД, мм рт.ст., n (%) | 89 (11) | 85 (9) |
| ЧСС, мин ⁻¹ , n (%) | 66 (10) | 65 (9) |
| Индекс массы тела, кг/м ² , n (%) | 33 (6) | 35 (5) |
| Избыточная масса тела/ожирение, n (%) | 29 (96) | 14 (93) |
| Артериальная гипертония, n (%) | 30 (100) | 15 (100) |
| Пароксизмальная мерцательная аритмия, n (%) | 6 (20) | 3 (20) |
| Ишемическая болезнь сердца, n (%) | 12 (40) | 4 (27) |
| Сахарный диабет, n (%) | 11 (37) | 6 (40) |
| Хроническая болезнь почек, n (%) | 8 (27) | 3 (20) |
| Ингибиторы АПФ/БАР, n (%) | 30 (100) | 15 (100) |
| β-блокаторы, n (%) | 21 (70) | 10 (67) |
| Петлевые диуретики, n (%) | 16 (53) | 7 (47) |
| Спинолактон, n (%) | 10 (33) | 4 (27) |
| Антагонисты кальция, n (%) | 20 (67) | 11 (73) |
| Статины, n (%) | 28 (93) | 14 (93) |
| Фракция выброса ЛЖ, n (%) | 59 (8) | 58 (8) |
| Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ² | 121 (15) | 124 (18) |
| Индекс объема ЛП, мл/м ² | 45 (10) | 44 (12) |
| Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ² | 76 (14) | 76 (14) |
| NT-proBNP, пг/мл | 226 (186–304) | 203 (171–330) |

Примечание. * Во всех случаях различия между группами не достоверны.

Note. * In all cases, the differences between the groups are not reliable.

метре, начальная нагрузка составляла 25 Вт и увеличивалась на 25 Вт каждые 3 мин [18].

Во время теста оценивали давление наполнения ЛЖ (по соотношению E/e' и скорости TP), систолическую и диастолическую функцию левого и правого желудочков. Все указанные параметры оценивали исходно и на высоте нагрузки, а также в восстановительном периоде. Критериями положительного DST являлось увеличение митрального соотношения E/e' выше 14 и скорости TP более 2,8 м/с [18].

Конечные точки исследования. В качестве первичной конечной точки оценивали изменение дистанции 6-МТХ через 6 мес. Вторичные конечные точки включали изменение ИММ ЛЖ, максимального объема ЛП, продолжительности велоэргометрии, митрального соотношения E/e' в покое и при нагрузке, а также уровня NT-proBNP после 24 нед лечения сакубитрилом/валсартаном в сравнении с ОМТ.

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы MedCalc. Исходные характеристики пациентов представлены как среднее (стандартное отклонение) для количественных показателей при нормальном распределении, а также как медиана (межквартильный диапазон) для признаков с распределением, отличным от нормального, и сравнивались с помощью t-критерия Стьюдента и критерия Манна–Уитни, соответственно. При сравнении групп по качественному признаку приме-

няли критерий χ^2 . Статистически значимыми считали различия при значении $p < 0,05$.

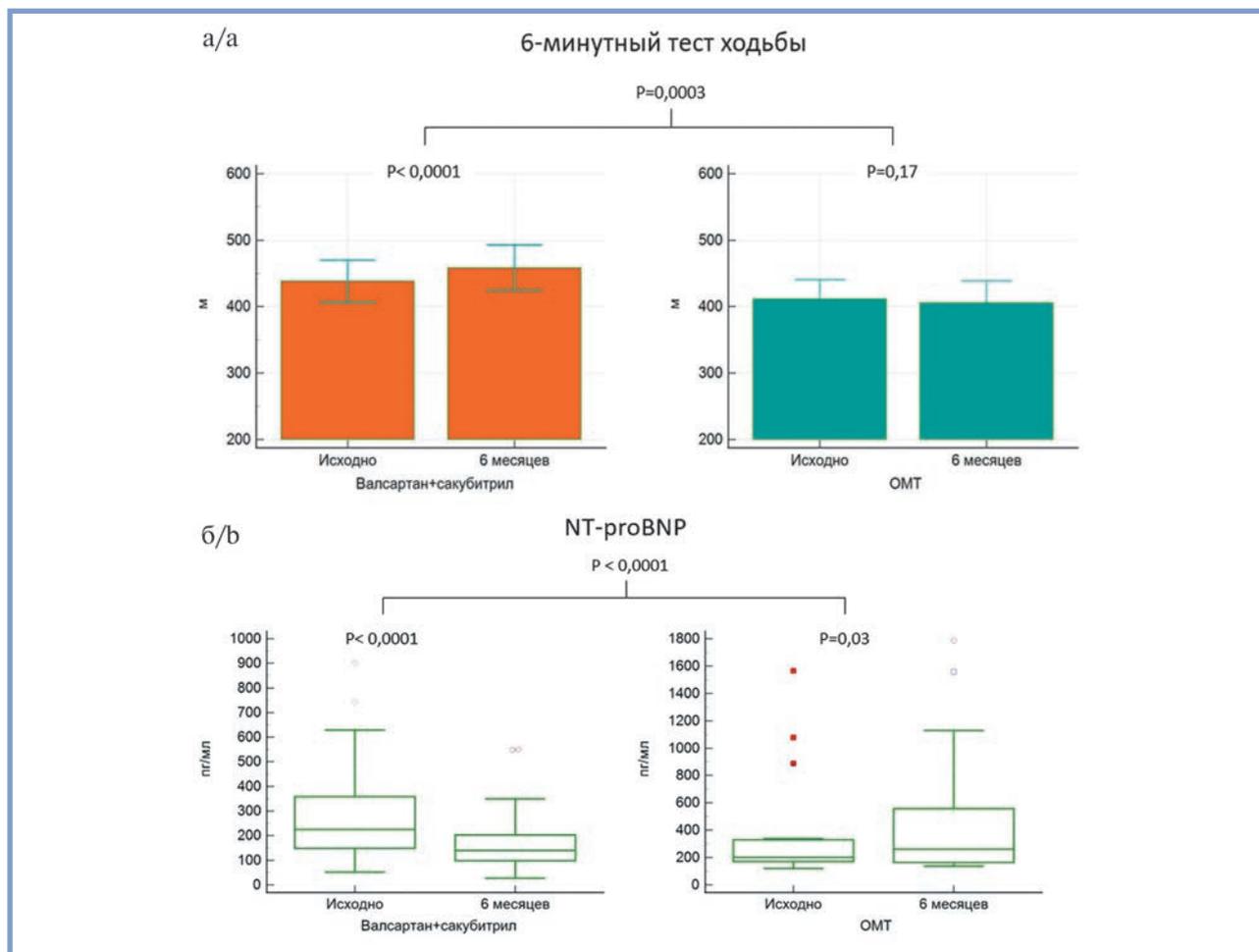
Результаты

Исходная характеристика пациентов

Средний возраст пациентов составил 66 лет, из них 58% составляли женщины. Все участники исследования страдали артериальной гипертонией (АГ), большинство участников также имело множество сопутствующих заболеваний, включающих ожирение, ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа и ХБП. Не было выявлено значимых различий в группах по уровню АД и частота сердечных сокращений, исходным эхокардиографическим параметрам, уровню NT-proBNP и принимаемой терапии (табл. 1).

За время исследования 64% пациентов из группы сакубитрила/валсартана достигли максимальной дозы препарата (400 мг), 21% — дозы 200 мг/сут, 14% пациентов — 100 мг/сут; средняя доза препарата составила 314 мг/сут. Основной причиной недостижения максимальной дозы сакубитрила/валсартана явилась тенденция к артериальной гипотонии, что, однако, не потребовало отмены препарата и позволило удерживать таких пациентов на достигнутой ранее дозе препарата или уменьшить дозу. У 2 пациентов из группы ОМТ потребовалось увеличение дозы диуретиков из-за усиления одышки.

В группе сакубитрила/валсартана отмечалось существенно более выраженное снижение как систолического,



Влияние 6-месячной терапии сакубитрилом/валсартаном и оптимальной медикаментозной терапии на дистанцию 6-минутного теста ходьбы (а) и содержание NT-проBNP в крови (б) у пациентов с выраженной ГЛЖ и СНсФВ.

Effect of 6-month sacubitril/valsartan therapy and optimal drug therapy on 6-minute walking test distance (A) and serum NT-proBNP (B) in patients with severe LV hypertrophy and HFpEF.

так и диастолического давления, причем в отношении ДАД различия оказались статистически достоверны ($p < 0,05$). За время исследования в обеих группах концентрация креатинина и калия в крови значимо не изменилась (табл. 2).

Первичная конечная точка и качество жизни. После 6 мес терапии лишь в группе сакубитрила/валсартана наблюдалось увеличение дистанции 6-минутной ходьбы (на 20 м [95% ДИ от 12 до 28] м, $p < 0,0001$), при этом было отмечено уменьшение дистанции 6-МТХ в группе ОМТ (на 6 [95% ДИ от -14 до 2] м), $p < 0,05$ при сравнении различий между группами (см. рисунок, а).

Прием сакубитрила/валсартана сопровождался достоверным улучшением качества жизни (отмечено уменьшение количества баллов по данным Миннесотского опросника, $p = 0,0023$), в то время как в группе ОМТ значимых изменений не отмечалось ($p = 0,34$; см. табл. 2).

Структурные и гемодинамические параметры сердца. Прием сакубитрила/валсартана сопровождался уменьшением ИММ ЛЖ, максимального объема ЛП и соотношения E/e' , а также увеличением АСТ_{вПЖ} (во всех случаях $p < 0,0001$ по сравнению с исходной величиной), в результате чего различия между группами по этим показателям достигли порога достоверности (во всех случаях $p < 0,05$; см. табл. 2).

Гемодинамика при физической нагрузке. Все участники исследования выполнили ДСТ. Через 6 мес продолжительность нагрузки во время велоэргометрии увеличилась на 78 (95% ДИ от 10 до 162, $p = 0,003$) и не изменилась в группе ОМТ (+5 [95% ДИ от -25 до 50] м).

Исходно в обеих группах во время нагрузки отмечалось значительное увеличение митрального соотношения E/e' и скорости ТР, что свидетельствовало о росте давления наполнения ЛЖ (табл. 3). Через 6 мес терапии лишь в группе сакубитрила/валсартана отмечалось достоверное снижение соотношения E/e' как в покое и меньший прирост E/e' на высоте нагрузки ($p < 0,05$ для различия между группами). Снижение давления наполнения ЛЖ в группе сакубитрила/валсартана сопровождалось уменьшением степени прироста СДЛА при нагрузке (оцененного по скорости ТР) и восстановлением диастолического резерва ЛЖ, о чем свидетельствует увеличение прироста скорости e' при нагрузке, в то время как в группе ОМТ этого не произошло (в обоих случаях $p < 0,05$ для различия между группами).

Биомаркеры. В группе сакубитрила/валсартана отмечалось достоверное уменьшение содержания NT-проBNP в крови на 26% от исходного уровня, в группе же ОМТ, наоборот, содержание пептида незначительно увеличилось,

Таблица 2. Влияние сакубитрила/валсартана по сравнению с ОМТ на клинические и эхокардиографические показатели в покое
Table 2. Effect of sacubitril/valsartan vs. optimal drug therapy on clinical and echocardiographic parameters at rest

| Показатель | Сакубитрил/валсартан (n=30) | | | ОМТ (n=15) | | |
|---|-----------------------------|---------------|--------------------|---------------|---------------|-------------------|
| | исходно | 6 мес | Δ (95% ДИ) | исходно | 6 мес | Δ (95% ДИ) |
| <i>Клинические показатели</i> | | | | | | |
| Систолическое АД, мм рт.ст. | 140 (18) | 127 (11) | -13 (-19; -8)* | 140 (13) | 133 (9) | -7 (-13; -1)* |
| Диастолическое АД, мм рт.ст. | 90 (11) | 81 (7) | -8 (-12; -5)* | 83 (8) | 81 (7) | -1 (-6; 4)† |
| Миннесотский опросник, баллы | 31 (19) | 26 (18) | -5 (-8; -2)* | 30 (13) | 27 (13) | -2 (-7; 2)† |
| Продолжительность нагрузки, с | 498 (212) | 579 (232) | 81 (53; 108)* | 418 (142) | 485 (180) | 67 (5; 130) |
| 6-MTX, м | 438 (85) | 458 (91) | 20 (12; 28)* | 411 (53) | 405 (60) | -6 (-14; 2)† |
| <i>Биомаркеры и биохимические показатели</i> | | | | | | |
| Калий, ммоль/л | 4,5 (0,5) | 4,6 (0,4) | 0,1 (-0,1; 0,2) | 4,4 (0,4) | 4,5 (0,4) | 0,1 (-0,1; 0,3) |
| Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ² | 76 (14) | 76 (16) | 0,0 (-3; 3) | 75 (16) | 76 (18) | 1 (-5; 8) |
| NT-proBNP, пг/мл | 226 (186–304) | 140 (121–172) | -81 (-143; -54)* | 203 (171–330) | 262 (165–554) | 49 (4; 220)† |
| AcT _{впж} , мс | 105 (26) | 128 (24) | 23 (14; 32)* | 108 (30) | 112 (24) | 4 (-10; 18)† |
| Индекс ММ ЛЖ, г/м ² | 121 (15) | 104 (17) | -17 (-21; -13)* | 124 (18) | 125 (17) | 1 (-7; 8)† |
| Индекс объема ЛП, мл/м ² | 45,1 (10,5) | 42,2 (10,6) | -2,8 (-9,2; -0,8)* | 44,1 (12,0) | 43,2 (10,4) | -0,8 (-4,2; 3,3)† |
| Базальный размер правого желудочка, см | 4,5 (0,4) | 4,4 (0,3) | -0,1 (-0,2; 0,1) | 4,4 (0,3) | 4,4 (0,3) | -0,1 (-0,2; 0,1) |
| Индекс объема правого предсердия, мл/м ² | 37,3 (11,9) | 38,4 (8,6) | 1,1 (-5,5; 7,7) | 38,0 (13,1) | 38,4 (8,0) | 0,3 (-6,5; 7,0) |
| Трикуспидальное E/e' | 5,4 (1,3) | 4,8 (1,2) | -0,6 (-1,7; 0,4) | 5,6 (1,4) | 5,8 (1,2) | 0,2 (-0,7; 1,0) |
| НПВ, см | 1,8 (0,3) | 1,8 (0,2) | 0,0 (-0,3; 0,3) | 1,8 (0,3) | 1,8 (0,2) | 0,0 (-0,3; 0,3) |
| Спадение НПВ на вдохе, % | 53 (9) | 59 (8) | 6 (0,1; 12)* | 50 (10) | 52 (8) | 2 (-3; 5) |
| TAPSE, см | 2,4 (0,6) | 2,5 (0,1) | 0,2 (-0,2; 0,4) | 2,3 (0,5) | 2,4 (0,3) | 0,1 (-0,3; 0,4) |

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с исходной величиной; † — $p < 0,05$ по сравнению с группой сакубитрила/валсартана.
Note. * — $p < 0,05$ compared to the initial value; † — $p < 0,05$ compared to the sacubitril/valsartan group.

в результате чего различия между группами оказались значимыми ($p < 0,05$; см. табл. 2, рисунок).

Обсуждение

В настоящем исследовании нами было показано, что у больных с выраженной гипертонической ГЛЖ, осложнившейся развитием СНсФВ, сакубитрил/валсартан улучшает переносимость нагрузок и качество жизни, способствует уменьшению выраженности ГЛЖ и улучшению диастолической функции ЛЖ. При этом превосходство сакубитрила/валсартана над ОМТ, включавшей в обязательном порядке тот или иной ИАПФ или БАР, по влиянию на эти показатели оказалось достоверным.

Прием сакубитрила/валсартана сопровождался увеличением дистанции 6-MTX (что рассматривалось нами в качестве первичной конечной точки). В группе сакубитрила/валсартана также отмечалось значимое улучшение качества жизни по данным Миннесотского опросника. В отличие от нашего исследования, в рандомизированном исследовании PARALLAX, не было выявлено достоверных различий в дистанции 6-MTX и качестве жизни в течение 24 нед в группе сакубитрила/валсартана и ОМТ, однако наблюдался достоверный

прирост дистанции 6-MTX среди женщин, принимавших сакубитрил/валсартан, и уменьшение — среди мужчин [19]. Принимая во внимание, что в исследовании PARAGON-HF также отмечались преимущества терапии сакубитрилом/валсартаном у женщин, требуются дальнейшие исследования для уточнения гендерных различий СНсФВ [20]. Стоит также отметить что, хотя в испытаниях PARAGON-HF и PARAMOUNT переносимость нагрузки не оценивалась с помощью каких-либо специальных тестов, прием сакубитрила/валсартана в этих исследованиях сопровождался достоверным улучшением функционального класса СН [13, 21].

Различные результаты исследований могут быть связаны с разными патофизиологическими механизмами, лежащими в основе снижения переносимости нагрузок [4]. Кроме того, пациенты в исследовании PARALLAX были старше (>80% старше 65 лет, средний возраст — 73 года) и имели более выраженные сопутствующие заболевания, также ограничивающие переносимость физических нагрузок и влияющие на качество жизни. Авторы исследования подчеркивают проблему гетерогенности популяции СНсФВ и необходимость выявления отдельных фенотипов СНсФВ, что поможет адаптировать терапию СН к конкретным подгруппам пациентов [19, 22].

Наши данные позволяют предположить, что у больных с выраженной гипертонической ГЛЖ и СНсФВ положи-

Таблица 3. Влияние сакубитрила/валсартана по сравнению с ОМТ на эхокардиографические показатели во время нагрузки

Table 3. Effect of sacubitril/valsartan vs. optimal drug therapy on echocardiographic parameters during exercise

| Показатель | Сакубитрил/валсартан (n=30) | | | | | | ОМТ (n=15) | | | | | |
|-------------------|-----------------------------|--------------|----------------------|-------------|--------------|----------------------|------------|--------------|----------------------|-------------|--------------|----------------------|
| | исходно | | | через 6 мес | | | исходно | | | через 6 мес | | |
| | покой | пик нагрузки | Δ покой-пик (95% ДИ) | покой | пик нагрузки | Δ покой-пик (95% ДИ) | покой | пик нагрузки | Δ покой-пик (95% ДИ) | покой | пик нагрузки | Δ покой-пик (95% ДИ) |
| Скорость ТР, м/с | 2,5 (0,2) | 3,7 (0,3) | 1,2 (0,9–1,4) | 2,4 (0,2) | 3,4 (0,4)* | 1,0 (0,7–1,3) | 2,5 (0,3) | 3,8 (0,3) | 1,3 (0,9–1,5) | 2,5 (0,2) | 3,9 (0,4)*† | 1,4 (0,9–1,6)† |
| Скорость e', см/с | 6,1 (1,2) | 9,3 (1,8) | 3,1 (2,3–3,9) | 6,3 (0,8) | 11,2 (1,7)* | 4,9 (3,7–6,0)* | 6,2 (1,3) | 9,4 (1,9) | 3,0 (2,4–4,0) | 6,2 (1,0) | 9,2 (1,8)† | 3,0 (2,7–4,2)† |
| Соотношение E/e' | 11,7 (3,4) | 14,0 (3,3) | 2,3 (1,0–3,6) | 9,8 (2,4)* | 11,8 (2,7)* | 1,8 (0,7–3,2) | 11,7 (3,5) | 14,2 (3,4) | 2,5 (1,1–3,7) | 12,0 (2,3)† | 14,4 (2,8)† | 2,4 (1,3–4,2)† |

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с исходной величиной; † — $p < 0,05$ по сравнению с группой сакубитрила/валсартана.
 Note. * — $p < 0,05$ compared to the initial value; † — $p < 0,05$ compared to the sacubitril/valsartan group.

тельный эффект сакубитрила/валсартана на переносимость нагрузки и качество жизни реализуется за счет уменьшения выраженности гипертрофии (достоверного снижения ИММ ЛЖ), снижения давления наполнения ЛЖ, а также восстановления диастолического резерва ЛЖ.

В экспериментальных исследованиях был отмечен антигипертрофический эффект сакубитрила/валсартана независимо от уровня снижения АД [23, 24]. По данным эхокардиографии, прием сакубитрила/валсартана сопровождался уменьшением толщины стенок ЛЖ, массы миокарда ЛЖ и конечно-систолического диаметра ЛЖ, что приводило к улучшению геометрии сердца [23, 24]. При гистологическом анализе биоптатов в группе сакубитрила/валсартана наблюдалось уменьшение размеров отдельных кардиомиоцитов по сравнению с группами, получавшими валсартан и эналаприл [23]. Однако точные молекулярные механизмы влияния на ГЛЖ с помощью сакубитрила/валсартана до конца не установлены.

Стоит отметить, что распространенность ГЛЖ в клинических исследованиях, изучавших сакубитрил/валсартан при СНсФВ, была невысокой. Например, в испытании PARAGON-HF, среди пациентов, которым было выполнено эхокардиографическое исследование, ГЛЖ имели всего 21% больных, из них 11% имели концентрический тип и 10% — эксцентрический тип, а средний ИММ ЛЖ составил $87,3 \pm 26,5$ г/м². При этом ГЛЖ являлась независимым предиктором госпитализаций по поводу СН и сердечно-сосудистой смертности [25]. В нашем исследовании средний уровень ИММЛЖ составил 121 ± 15 г/м², что позволило реализовать антигипертрофический эффект сакубитрила/валсартана.

Повышение давления наполнения ЛЖ является одним из важнейших факторов, ограничивающих переносимость нагрузок у пациентов с СНсФВ, а также ассоциируется с увеличением частоты госпитализаций по поводу СН и смертности при СНсФВ [26]. В нашем исследовании наблюдалось улучшение эхокардиографических показателей, напрямую связанных с давлением наполнения — максимального объема ЛП, соотношения E/e' в покое и высоте нагрузки.

Размер ЛП является одним из основных предикторов неблагоприятных исходов при СН, включая СНсФВ, и, кроме того, одним из наиболее надежных ультразвуковых показателей, отражающих стойкое повышение давления наполнения ЛЖ [26]. Наши результаты согласуются с данными исследования PARAMOUNT, в котором в группе сакубитрила/валсартана также наблюдалось значимое уменьшение размеров ЛП через 36 нед лечения, свидетельствующее об обратном ремоделировании ЛП [21].

В настоящем исследовании снижение давления наполнения ЛЖ на фоне приема сакубитрила/валсартана сопровождалось существенным уменьшением содержания NT-proBNP в крови. Снижение уровня NT-proBNP отмечалось во всех вышеупомянутых клинических испытаниях с участием сакубитрила/валсартана [10, 13, 27–32]. При этом, по данным исследования PARAMOUNT, у пациентов, получавших сакубитрил/валсартан, наблюдалось более быстрое снижение NT-proBNP в течение первых 4 нед, что свидетельствовало о более раннем, в сравнении с БРА, снижении давления наполнения ЛЖ [21].

Стоит отметить, что исходный средний уровень NT-proBNP в нашем исследовании был 263 пг/мл, что ниже, чем в проведенных ранее крупных испытаниях с участием сакубитрила/валсартана. Это связано с наличием у участников исследования выраженной концентрической ГЛЖ, по-

скольк диастолическое напряжение на стенки ЛЖ у таких больных ниже за счет утолщенных стенок и небольшого размера полости ЛЖ. Помимо этого, подавляющее большинство участников нашего исследования имело избыточную массу тела/ожирение (96% пациентов), что увеличивало элиминацию НУП с помощью рецепторов С-типа [4]. Доказано, что уровень НУП при СНсФВ в целом ниже, чем при СНнФВ, и может быть ниже 125 пг/мл (т. е. не превышать пороговое значение для диагностики СН). Поэтому в настоящее время в клинических рекомендациях уровень НУП не является обязательным для диагностики СНсФВ [5].

В настоящем исследовании снижение давления наполнения ЛЖ в группе сакубитрила/валсартана также сопровождалось уменьшением степени прироста СДЛА при нагрузке (оцененного по скорости ТР) и улучшением легочной гемодинамики (увеличением АсГ — показателя, обратного связанного с легочным сосудистым сопротивлением).

Поскольку переносимость нагрузки зависит не только от скорости расслабления ЛЖ в покое, но и скорости расслабления ЛЖ при нагрузке (диастолического резерва), чрезвычайно важны свойства сакубитрила/валсартана улучшать диастолический резерв сердца.

Диастолический резерв оценивают по динамике соотношения E/e' при нагрузке [18]. Доказана прогностическая значимость нарушений диастолического резерва у пациентов с СНсФВ. В исследовании W. Kosmala и соавт. нарушение диастолического и систолического резервов ЛЖ являлись независимыми предикторами неблагоприятного прогноза [27]. В исследовании T. Takagi и соавт. соотношение E/e' при нагрузке служило независимым предиктором возникновения ФП [28].

В нашем исследовании прием сакубитрила/валсартана сопровождался достоверным приростом скорости диастолического подъема основания ЛЖ (e'), характеризующей процессы расслабления при нагрузке, и снижением соотношения E/e' на высоте нагрузки.

Таким образом, скорее всего именно пациенты с выраженной ГЛЖ и СНсФВ, у которых наблюдается максимальный дефицит НУП, получают наибольшую пользу от данного класса препаратов. Тем не менее подобные результаты, полученные в ходе одноцентрового открытого исследования, должны быть подтверждены в крупных многоцентровых испытаниях.

Заключение

У больных с выраженной гипертонической ГЛЖ, осложнившейся развитием СНсФВ, сакубитрил/валсартан улучшает переносимость нагрузки и качество жизни, главным образом, за счет уменьшения выраженности гипертрофии (достоверного снижения индекса массы миокарда ЛЖ), снижения давления наполнения ЛЖ (достоверного снижения NT-proBNP, улучшения эхокардиографических показателей, тесно связанных с давлением наполнения — максимального объема ЛП, соотношения E/e' в покое и высоте нагрузки), восстановления диастолического резерва ЛЖ (увеличение прироста скорости e' при нагрузке).

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Upadhyaya B, Kitzman DW. Heart failure with preserved ejection fraction: New approaches to diagnosis and management. *Clinical Cardiology*. 2020;43(2):145-55. <https://doi.org/10.1002/clc.23321>
- Shah SJ, Borlaug BA, Kitzman DW, McCulloch AD, Blaxall BC, Agarwal R, Chirinos JA, Collins S, Deo RC, Gladwin MT, Granzier H, Hummel SL, Kass DA, Redfield MM, Sam F, Wang TJ, Desvigne-Nickens P, Adhikari BB. Research Priorities for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group Summary. *Circulation*. 2020;141(12):1001-1026. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041886>
- Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Лечение пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса: опора на клинические фенотипы. *Кардиология*. 2022;62(7):44-53. Ageev FT, Ovchinnikov AG. Treatment of patients with heart failure and preserved ejection fraction: reliance on clinical phenotypes. *Kardiologiya*. 2022;62(7):44-53. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2022.7.n2058>
- Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, van Heerebeek L, Zile MR, Kass DA, Paulus WJ. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap. *Circulation*. 2016;134(1):73-90. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021884>
- Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA—PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2019;40(40):3297-3317. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz641>
- Ovchinnikov A, Belyavskiy E, Potekhina A, Ageev F. Asymptomatic Left Ventricular Hypertrophy Is a Potent Risk Factor for the Development of HFpEF but Not HFrEF: Results of a Retrospective Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(13):3885. <https://doi.org/10.3390/jcm11133885>
- Nakamura T, Tsujita K. Current trends and future perspectives for heart failure treatment leveraging cGMP modifiers and the practical effector PKG. *Journal of Cardiology*. 2021;78(4):261-268. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2021.03.004>
- Van Heerebeek L, Hamdani N, Falcão-Pires I, Leite-Moreira AF, Begieneman MPV, Bronzwaer JGF, van der Velden J, Stienen GJM, Laarman GJ, Somsen A, Verheugt FWA, Niessen HWM, Paulus WJ. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2012;126(7):830-839. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.076075>
- Nordén ES, Bendixen BA, Andresen H, Berge KK, Espe EK, Hasic A, Hauge-Iversen IM, Veras I, Hussain RI, Sjaastad I, Christensen G, Cataliotti A. Sacubitril/valsartan ameliorates cardiac hypertrophy and preserves diastolic function in cardiac pressure overload. *ESC Heart Failure*. 2021;8(2):918-927. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13177>
- Cunningham JW, Claggett BL, O'Meara E, Prescott MF, Pfeffer MA, Shah SJ, Redfield MM, Zannad F, Chiang L-M, Rizkala AR, Shi VC, Lefkowitz MP, Rouleau J, McMurray JJV, Solomon SD, Zile MR. Effect of Sacubitril/Valsartan on Biomarkers of Extracellular Matrix Regulation in Patients With HFpEF. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(5):503-514. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.072>
- Овчинников А.Г., Гвоздева А.Д., Бланкова З.Н., Борисов А.А., Агеев Ф.Т. Роль ингибиторов неприлизина в лечении сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Кардиология*. 2020;60(11):117-127. Ovchinnikov AG, Gvozdeva AD, Blankova ZN, Borisov AA, Ageev FT. The Role of Neprilysin Inhibitors in the Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Kardiologiya*. 2020;60(11):117-127. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.11.n1352>
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF In-

- investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(11):993-1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>
13. Solomon SD, McMurray JVV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, Martinez F, Packer M, Pfeffer MA, Pieske B, Redfield MM, Rouleau JL, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Zile MR, Desai AS, Claggett B, Jhund PS, Boytsov SA, Comin-Colet J, Cleland J, Düngen H-D, Goncalvesova E, Katova T, Saraiva JFK, Lelonek M, Merkely B, Senni M, Shah SJ, Zhou J, Rizkala AR, Gong J, Shi VC, Lefkowitz MP. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(17):1609-1620. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908655>
 14. Shah AM, Cikes M, Prasad N, Li G, Getchevski S, Claggett B, Rizkala A, Lukashevich I, O'Meara E, Ryan JJ, Shah SJ, Mullens W, Zile MR, Lam CSP, McMurray JVV, Solomon SD; PARAGON-HF Investigators. Echocardiographic Features of Patients With Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(23):2858-2873. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.063>
 15. Buckley LF, Canada JM, Del Buono MG, Carbone S, Trankle CR, Billingsley H, Kadariya D, Arena R, Van Tassel BW, Abbate A. Low NT-proBNP levels in overweight and obese patients do not rule out a diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Failure*. 2018;5(2):372-378. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12235>
 16. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1-39.e14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
 17. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(4):277-314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>
 18. Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Алехин М.Н., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Галывич А.С., Гиляревский С.П., Лопатин Ю.М., Мареев В.Ю., Мареев Ю.В., Митьков В.В., Потехина А.В., Простакова Т.С., Рыбакова М.К., Саидова М.А., Хадзегова А.Б., Чернов М.Ю., Юшук Е.Н., Бойцов С.А. Диастолическая трансторакальная стресс-эхокардиография с дозированной физической нагрузкой в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: показания, методология, интерпретация результатов. Согласно мнению экспертов. *Кардиология*. 2020;60(12):48-63. Ovcinnikov AG, Ageev FT, Alekhin MN, Belenkov YuN, Vasyuk YuA, Galyavich AS, Gilyarevskiy SR, Lopatin YM, Mareev VYu, Mareev YuV, Mitykov VV, Potekhina AV, Prostakova TS, Rybakova MK, Saidova MA, Khadzegova AB, Chernov MYu, Yuschuk EN, Boytsov SA. The role of diastolic transthoracic stress echocardiography with incremental workload in the evaluation of heart failure with preserved ejection fraction: indications, methodology, interpretation. Expert consensus developed under the auspices of the National Medical Research Center of Cardiology, Society of Experts in Heart Failure (SEHF), and Russian Association of Experts in Ultrasound Diagnosis in Medicine (REUDM). *Kardiologiya*. 2020;60(12):48-63. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.12.n1219>
 19. Pieske B, Wachter R, Shah SJ, Baldrige A, Szczepoedy P, Ibram G, Shi V, Zhao Z, Cowie MR; PARALLAX Investigators and Committee members. Effect of Sacubitril/Valsartan vs Standard Medical Therapies on Plasma NT-proBNP Concentration and Submaximal Exercise Capacity in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The PARALLAX Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326(19):1919-1929. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.18463>
 20. McMurray JVV, Jackson AM, Lam CSP, Redfield MM, Anand IS, Ge J, Lefkowitz MP, Maggioni AP, Martinez F, Packer M, Pfeffer MA, Pieske B, Rizkala AR, Sabarwal SV, Shah AM, Shah SJ, Shi VC, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Zile MR, Cikes M, Goncalvesova E, Katova T, Kosztin A, Lelonek M, Sweitzer N, Vardeny O, Claggett B, Jhund PS, Solomon SD. Effects of Sacubitril-Valsartan Versus Valsartan in Women Compared With Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Insights From PARAGON-HF. *Circulation*. 2020;141(5):338-351. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044491>
 21. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, Shi V, Bransford T, Takeuchi M, Gong J, Lefkowitz M, Packer M, McMurray JJ; Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejectioN fracTion (PARAMOUNT) Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9851):1387-1395. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61227-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61227-6)
 22. Wachter R, Pieske B, Baldrige A, Ibram G, Zhao Z, Shah SJ, PARALLAX Investigators. Reduction in heart failure hospitalizations by sacubitril/valsartan; a post-hoc analysis of the PARALLAX trial. *European Heart Journal*. 2022;43(suppl 2):ehac544.791. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac544.791>
 23. Tashiro K, Kuwano T, Ideishi A, Morita H, Idemoto Y, Goto M, Suematsu Y, Miura SI. Sacubitril/Valsartan Inhibits Cardiomyocyte Hypertrophy in Angiotensin II-Induced Hypertensive Mice Independent of a Blood Pressure-Lowering Effect. *Cardiology Research*. 2020;11(6):376-385. <https://doi.org/10.14740/cr1137>
 24. Nordén ES, Bendiksen BA, Andresen H, Bergo KK, Espe EK, Hasic A, Hauge-Iversen IM, Veras I, Hussain RI, Sjaastad I, Christensen G, Cataliotti A. Sacubitril/valsartan ameliorates cardiac hypertrophy and preserves diastolic function in cardiac pressure overload. *ESC Heart Failure*. 2021;8(2):918-927. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13177>
 25. Shah AM, Cikes M, Prasad N, Li G, Getchevski S, Claggett B, Rizkala A, Lukashevich I, O'Meara E, Ryan JJ, Shah SJ, Mullens W, Zile MR, Lam CSP, McMurray JVV, Solomon SD; PARAGON-HF Investigators. Echocardiographic Features of Patients With Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(23):2858-2873. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.063>
 26. Obokata M, Reddy YNV, Borlaug BA. Diastolic Dysfunction and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Understanding Mechanisms by Using Non-invasive Methods. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2020;13(1 Pt 2):245-257. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.12.034>
 27. Kosmala W, Przewlocka-Kosmala M, Rojek A, Mysiak A, Dabrowski A, Marwick TH. Association of Abnormal Left Ventricular Functional Reserve with Outcome in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018;11(12):1737-1746. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.07.028>
 28. Takagi T, Takagi A, Yoshikawa J. Elevated left ventricular filling pressure estimated by E/E' ratio after exercise predicts development of new-onset atrial fibrillation independently of left atrial enlargement among elderly patients without obvious myocardial ischemia. *Journal of Cardiology*. 2014;63:128. <https://doi.org/10.1016/j.jicc.2013.06.019>
 29. Croteau D, Qin F, Chambers JM, Kallick E, Luptak I, Panagia M, Pimentel DR, Siwik DA, Colucci WS. Differential Effects of Sacubitril/Valsartan on Diastolic Function in Mice with Obesity-Related Metabolic Heart Disease. *JACC: Basic to Translational Science*. 2020;5(9):916-927. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2020.07.006>
 30. Nordén ES, Bendiksen BA, Andresen H, Bergo KK, Espe EK, Hasic A, Hauge-Iversen IM, Veras I, Hussain RI, Sjaastad I, Christensen G, Cataliotti A. Sacubitril/valsartan ameliorates cardiac hypertrophy and preserves diastolic function in cardiac pressure overload. *ESC Heart Failure*. 2021;8(2):918-927. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13177>
 31. Cassano V, Armentaro G, Magurno M, Aiello V, Borrello F, Miceli S, Maio R, Perticone M, Marra AM, Cittadini A, Hribal ML, Andreozzi F, Sesti G, Sciacqua A. Short-term effect of sacubitril/valsartan on endothelial dysfunction and arterial stiffness in patients with chronic heart failure. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:1069828. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1069828>
 32. Du H, Li X, Zhao W, Jiang N. The Difference between Sacubitril Valsartan and Valsartan on Vascular Endothelial Function, APN, MMP-9, and BNP Levels in Patients with Hypertension and Chronic Heart Failure. *Journal of Healthcare Engineering*. 2022;2022:9494981. <https://doi.org/10.1155/2022/9494981>

Поступила 23.05.2023

Received 23.05.2023

Принята к печати 28.06.2023

Accepted 28.06.2023

Гигантская псевдоаневризма правой коронарной артерии после успешно выполненного чрескожного коронарного вмешательства

© Н.А. БАРЫШЕВА, А.Г. ШОРМАНОВА, В.М. МИРОНОВ, М.А. САИДОВА, Г.А. ШИРЯЕВ, О.В. САПЕЛЬНИКОВ, Н.С. ЖУКОВА, И.Н. МЕРКУЛОВА, Т.С. СУХИНИНА, И.И. СТАРОВОРОВ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Псевдоаневризма коронарной артерии — редкое заболевание, наиболее часто связанное с травмой сосуда, ослабление его интимы и меди, приводящее к экстравазации крови во внепросветное пространство, ограниченное адвентицией. Клинические проявления и тактика лечения зависят, прежде всего, от локализации и размеров образований. В статье описывается случай развития гигантской псевдоаневризмы правой коронарной артерии после чрескожного коронарного вмешательства.

Ключевые слова: псевдоаневризма, инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, стент-графт, коронарная артерия.

Информация об авторах:

Барышева Н.А. — <https://orcid.org/0000-0003-0374-4497>
Шорманова А.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-6062-6481>
Миронов В.М. — <https://orcid.org/0000-0002-2323-4059>
Саидова М.А. — <https://orcid.org/0000-0002-3233-1862>
Ширяев Г.А. — <https://orcid.org/0000-0002-7883-9151>
Сапельников О.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5186-2474>
Жукова Н.С. — <https://orcid.org/0000-0002-3547-4527>
Меркулова И.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-3577-712X>
Сухинина Т.С. — <https://orcid.org/0000-0002-5509-6623>
Староверов И.И. — <https://orcid.org/0000-0002-0049-6101>
Автор, ответственный за переписку: Барышева Н.А. — e-mail: nataly-siu@mail.ru

Как цитировать:

Барышева Н.А., Шорманова А.Г., Миронов В.М., Саидова М.А., Ширяев Г.А., Сапельников О.В., Жукова Н.С., Меркулова И.Н., Сухинина Т.С., Староверов И.И. Гигантская псевдоаневризма правой коронарной артерии после успешно выполненного чрескожного коронарного вмешательства. *Кардиологический вестник*. 2023;18(3):76–81. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231803176>

Giant pseudoaneurysm of the right coronary artery after successful percutaneous coronary intervention

© N.A. BARYSHEVA, A.G. SHORMANOVA, V.M. MIRONOV, M.A. SAIDOVA, G.A. SHIRYAEV, O.V. SAPELNIKOV, N.S. ZHUKOVA, I.N. MERKULOVA, T.S. SUKHININA, I.I. STAROVEROV

Chazov National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

False coronary artery aneurysm is rare and most often associated with vascular injury, weakening of its intima and media. This complication results blood extravasation into extraluminal space limited by adventitia. Clinical manifestations and treatment depend primarily on location and dimensions of aneurysm. The authors describe a giant false aneurysm of the right coronary artery after percutaneous coronary intervention.

Keywords: false aneurysm, myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, stent graft, coronary artery.

Information about the authors:

Barysheva N.A. — <https://orcid.org/0000-0003-0374-4497>
Shormanova A.G. — <https://orcid.org/0000-0002-6062-6481>
Mironov V.M. — <https://orcid.org/0000-0002-2323-4059>
Saيدova M.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3233-1862>

Shiryaev G.A. — <https://orcid.org/0000-0002-7883-9151>
Sapelnikov O.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5186-2474>
Zhukova N.S. — <https://orcid.org/0000-0002-3547-4527>
Merkulova I.N. — <https://orcid.org/0000-0003-3577-712X>
Sukhinina T.S. — <https://orcid.org/0000-0002-5509-6623>
Staroverov I.I. — <https://orcid.org/0000-0002-0049-6101>
Corresponding author: Barysheva N.A. — e-mail: nataly-siu@mail.ru

To cite this article:

Barysheva NA, Shormanova AG, Mironov VM, Saidova MA, Shiryaev GA, Sapelnikov OV, Zhukova NS, Merkulova IN, Sukhinina TS, Staroverov II. Giant pseudoaneurysm of the right coronary artery after successful percutaneous coronary intervention. *Russian Cardiology Bulletin*. 2023;18(3):76–81. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231803176>

Введение

Псевдоаневризма (или ложная аневризма) коронарной артерии — крайне редко встречающаяся сосудистая аномалия, которая представляет локальное расширение просвета коронарной артерии за счет повреждения и ослабления артериальной стенки с формированием организованного экстравазата. В большинстве случаев псевдоаневризма имеет узкую шейку, а ее стенка состоит только из адвентиции или адвентиции и меди, в отличие от истинной аневризмы, содержащей всегда все 3 слоя сосудистой стенки. Анатомические особенности псевдоаневризмы делают ее крайне опасной, так как истонченная стенка имеет высокую вероятность разрыва с последующим развитием тампонады сердца. Ранее выявление псевдоаневризм даже небольших размеров представляется очень важной клинической задачей. В статье представлен клинический случай формирования гигантской псевдоаневризмы правой коронарной артерии (ПКА).

Клинический случай

Больной Г., 64 лет, с постинфарктным кардиосклерозом (перенесенным инфарктом миокарда нижней локализации с вовлечением правого желудочка от мая 2021 г.) был госпитализирован в ПРИТ ФГБУ «НМИЦ кардиологии» в августе того же года с атриовентрикулярной блокадой (АВ-блокадой) II степени, переходящей АВ-блокадой III степени, для решения вопроса об имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС).

Данные анамнеза

Анамнез артериальной гипертензии на протяжении длительного времени с максимальным подъемом артериального давления до 200/100 мм рт.ст., адаптирован к 120/80 мм рт.ст.

С осени 2020 г. появились приступы давящих болей в области сердца. 05.05.21 был госпитализирован с острым трансмуральным инфарктом миокарда нижней стенки левого желудочка (ЛЖ) с вовлечением правого желудочка (ПЖ). Догоспитально проведена тромболитическая терапия металлизе в дозе 8000 ЕД. Выполнена экстренная коронароангиография (КАГ), по данным которой выявлен 99% стеноз проксимальной трети и окклюзия средней трети ПКА, проведена тромбэкстракция, с последующим стентировани-

ем проксимальной и средней трети ПКА стентами Promus Premier 2,75×24 мм и Rapstrom Elite 3,5×28 мм. Вмешательство сопровождалось развитием пристеночного тромбоза ПКА, сохранявшегося после окончания процедуры. С момента поступления регистрировался пароксизм мерцательной аритмии, купированный самостоятельно на 2-е сутки. В дальнейшем течение заболевания протекало без осложнений, больной выписан на 9-е сутки.

После выписки рекомендуемую терапию бета-блокаторами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, статинами и аспирином больной принимал, однако ривароксабан и клопидогрел самостоятельно отменил, и через 3 дня после выписки был повторно госпитализирован с рецидивом инфаркта миокарда нижней локализации. Выполнена экстренная КАГ, выявлен тромбоз стента в ПКА, проведена тромбаспирация и стентирование ПКА стентом Cruz 3,00×24 мм. На 2-е сутки рецидива инфаркта у пациента развилась полная АВ-блокада с неустойчивыми пароксизмами желудочковой тахикардии (ЖТ) и приступами Морганьи—Эдемса—Стокса, был установлен временный ЭКС. На 3-и сутки развился устойчивый пароксизм ЖТ с переходом в фибрилляцию желудочков, проводилась электрическая кардиоверсия с восстановлением синусового ритма. При повторной КАГ выявлено неполное раскрытие стента в ПКА, выполнено стентирование дистальной трети ПКА стентом без лекарственного покрытия Flexinnium 3,00×20 мм. В течение последующих суток восстановилось АВ-проведение, временный ЭКС был удален, начата пероральная терапия кордароном. Течение заболевания осложнилось развитием пневмонии, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, легкого течения с минимальным поражением паренхимы легких, был переведен в ковид-госпиталь, откуда выписан через 1 нед в стабильном состоянии.

С конца июня 2021 г. больной стал отмечать прогрессирование одышки, появление отеков ног до нижней трети голени, повышение температуры тела до 38 °С, в связи с чем был госпитализирован в ведомственный многопрофильный стационар Москвы. При обследовании выявлен перикардиальный и двусторонний плевральный выпот, признаки дисфункции правого желудочка по результатам эхокардиографии (ЭхоКГ). Совокупность полученных данных интерпретирована как сочетание декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН) по большому кругу кровообращения и синдрома Дресслера. Начата терапия диуретиками, нестероидными противовоспалительными и стероидными препаратами, продолжена ранее принимаемая терапия. На этом

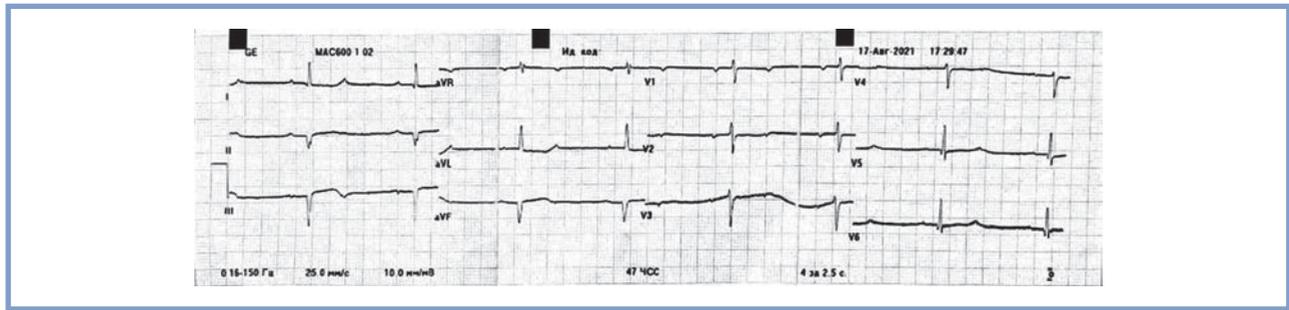


Рис. 1. ЭКГ при поступлении в палату интенсивной терапии.

АВ-блокада II степени, ЧСС 51 уд/мин.

Fig. 1. ECG upon admission to the intensive care unit.

AV block grade 2, heart rate 51 beats/min.

фоне отмечалось значительное улучшение самочувствия, температура тела нормализовалась, уменьшилась одышка и отеки нижних конечностей, также значительно уменьшилось количество выпота в плевральных полостях и перикарде. При контрольной ЭхоКГ при выписке впервые описан конгломерат размерами до 20 мм в области предсердно-желудочковой борозды перед правыми отделами сердца, интерпретации этого феномена не было. Больной выписан в стабильном состоянии.

В августе 2021 г. больной с симптомной АВ-блокадой II степени с проведением 2:1, переходящей АВ-блокадой III степени, с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 35—40 уд/мин госпитализирован в НМИЦ кардиологии для имплантации постоянного ЭКС.

Состояние при поступлении

При поступлении жалобы на одышку в покое. Отеков не отмечается, печень не увеличена. При аускультации легких хрипы не выслушиваются, сатурация на атмосферном воздухе 94%. Артериальное давление — 100/67 мм рт.ст., ЧСС — 48 уд/минуту.

На ЭКГ регистрируется АВ-блокада II степени с проведением 2:1 (рис. 1), переходящая АВ-блокада III степени с ЧСС 35—40 уд/мин.

Признаков декомпенсации сердечной недостаточности на момент поступления не выявлено.

Учитывая перенесенную в прошлом фибрилляцию желудочков на 3-и сутки инфаркта миокарда, сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса, обусловленную постинфарктным кардиосклерозом, с целью уточнения возможной индукции желудочковых нарушений ритма, а также уточнения показаний для имплантации кардиовертер-дефибрилятора, больному выполнено электрофизиологическое исследование (ЭФИ). В ходе него был индуцирован устойчивый пароксизм ЖТ с ЧСС 200 уд/мин, исходящий из передней стенки правого желудочка и сопровождающийся снижением уровня АД до 40/25 мм рт.ст. Одновременно выполнялась внутрисердечная эхокардиография, по данным которой к аритмогенной зоне прилегла полостная структура размерами около 4 см, с признаками пристеночного тромбоза и частичной компрессии передней стенки правого желудочка (рис. 2). Выполнена кардиоверсия и абляция аритмогенных зон, после чего выполнена повторная ЭФИ, аритмии не индуцировано.

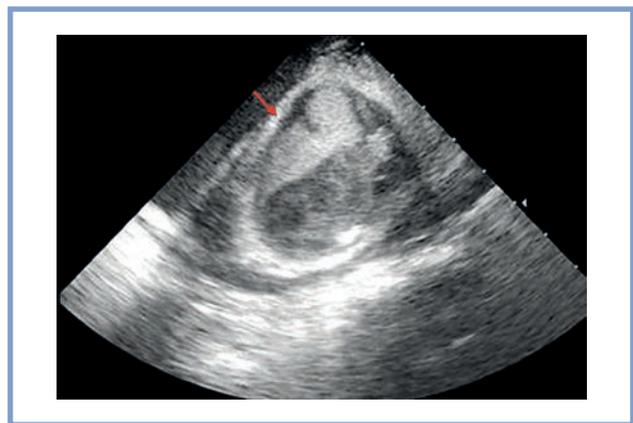


Рис. 2. Данные внутрисердечной ЭхоКГ. Видна полостная структура (стрелка) размерами около 4 см, с признаками пристеночного тромбоза и частичной компрессией передней стенки правого желудочка.

Fig. 2. Intracardiac echocardiography. A 4-cm structure (arrow) with signs of parietal thrombosis and partial compression of anterior right ventricular wall.

В ходе обследования по данным ЭхоКГ в проекции основания передней стенки трикуспидального клапана в поперечном сечении была выявлена округлая полостная структура размерами 3,0 × 3,0 см, с утолщенными стенками. Для уточнения характера образования выполнена чреспилеводная эхокардиография, по результатам которой в проекции кольца трикуспидального клапана по наружному контуру определяется округлая полостная структура с пристеночным тромбозом, размерами ~3,2 см, сообщающаяся кровотоком с проксимальным сегментом ПКА, без признаков сообщения с полостями сердца.

Также была выполнена компьютерная томография сердца, по данным которой в проксимальном сегменте ПКА выявлен надрыв интимы, а на границе средней и дистальной трети — окклюзия. Вокруг артерии определялось неправильной формы образование размерами 6,6 × 3,4 × 2,7 см, с неоднородной плотностью (30—60 HU), заполненное тромботическими массами и депозитами гемосидерина, с ровными наружными контурами и распространяющееся вдоль правого контура сердца, приводя к умеренной компрессии правых отделов.

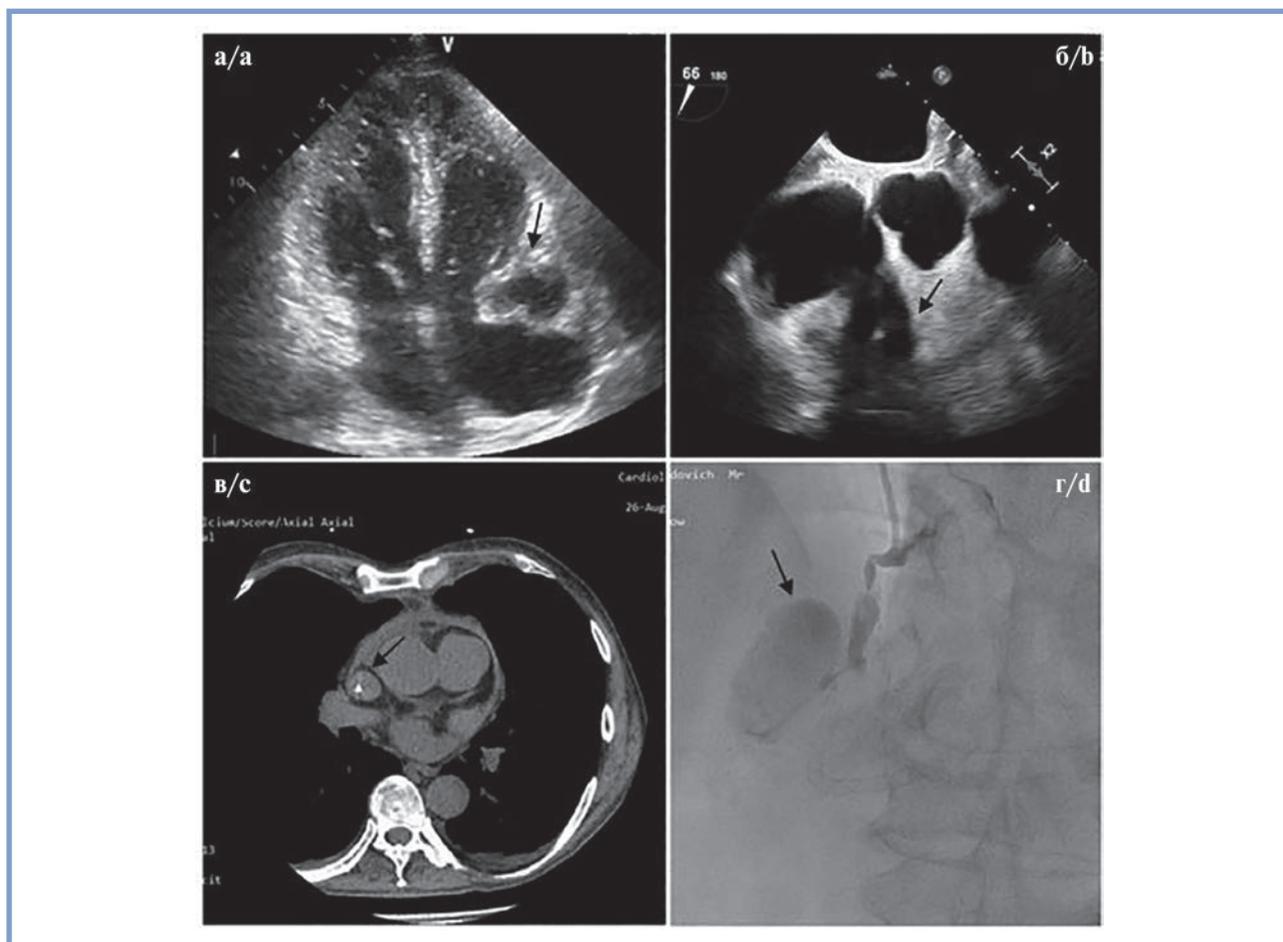


Рис. 3. Данные визуализирующих методик.

a — трансторакальная эхокардиограмма. В проекции основания передней стенки трикуспидального клапана в поперечном сечении определяется округлая полостная структура (стрелка) размерами 3,0×3,0 см, с утолщенными стенками; б — чреспищеводная эхокардиограмма. В проекции кольца трикуспидального клапана по наружному контуру видна округлая полостная структура (стрелка) с пристеночным тромбозом, размерами ~3,2 см, сообщающаяся кровотоком с проксимальным сегментом ПКА, без признаков сообщения с полостями сердца; в — компьютерная томограмма. Определяется неоднородной плотности структура, распространяющаяся вдоль ранее установленного стента в правой коронарной артерии (стрелка); г — коронароангиограмма. В проксимальном сегменте ПКА визуализируется хроническая диссекция с выраженным сбросом рентгенконтрастного вещества в инкапсулированную полость (стрелка), далее сосуд не контрастируется (функциональная или анатомическая окклюзия внутри ранее установленных стентов).

Fig. 3. Imaging data.

a — transthoracic echocardiography. A rounded structure (arrow) 3.0×3.0 cm with thickened walls is visualized in projection of the base of anterior tricuspid leaflet; b — transesophageal echocardiography. A rounded structure (arrow) ~3.2 cm in size with parietal thrombosis is visible in projection of tricuspid annulus along the outer contour. The cavity communicates with proximal RCA segment without signs of communication with cardiac chambers; c — computed tomography. Heterogeneous structure spreads along the previously installed stent in the right coronary artery (arrow); d — coronary angiography. Chronic dissection with discharge of radiopaque substance into encapsulated cavity (arrow) is visualized in proximal segment of RCA. No distal contrast enhancement (functional or anatomical occlusion inside the previously installed stents).

По данным КАГ в проксимальном сегменте ПКА визуализируется хроническая диссекция со сбросом рентгенконтрастного вещества в инкапсулированную полость, далее сосуд не контрастируется (функциональная или анатомическая окклюзия внутри ранее установленных стентов), дистальные отделы ПКА заполняются по межсистемным коллатералям. В остальных артериях без гемодинамически значимого стенозирования.

Данные всех выполненных исследований представлены на **рис. 3**.

На основании данных выполненных исследований у больного была диагностирована гигантская псевдоаневризма правой коронарной артерии.

На 6-е сутки от момента поступления пациента в стационар отмечалось полное регрессирование АВ-блокады

до уровня I степени, в связи с чем имплантация ЭКС не выполнялась.

В течение 4 дней во время госпитализации отмечалось бессимптомное повышение температуры тела до 38,5 °С, в анализах крови отмечалось повышение уровня С-реактивного белка до 151,40 мг/дл, лейкоцитоза до 16,3 пг/мл. При осмотре отмечалось развитие тромбофлебита на левом предплечье в месте установки кубитального катетера. Также выполнен безрезультатный поиск альтернативных источников инфекции (компьютерная томография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, ПЦР тест на COVID-19). Проведен курс антибиотикотерапии (цефоперазон+сульбактам 1 г 2 раза в сутки) в течение 9 дней, на фоне чего температура тела нормализовалась, явления флебита регрессировали.

Для выбора дальнейшей тактики лечения проведен консилиум в составе кардиологов, эндоваскулярных и сердечно-сосудистых хирургов. Риск развития периоперационных осложнений после открытого хирургического вмешательства оценивался как высокий, что связано, прежде всего, с недавно перенесенными инфарктами миокарда и неоднократными чрескожными коронарными вмешательствами (ЧКВ), сопровождавшимися в совокупности большим количеством осложнений, а также общим тяжелым состоянием больного и наличием железодефицитной анемии. Кроме того, из-за неоднократных эпизодов лихорадки не вполне ясного генеза с мая 2021 г., было рекомендовано отложить выполнение открытой операции минимум на 3 мес, что увеличивало риски разрыва псевдоаневризмы. Таким образом, учитывая все обстоятельства, нами принято решение об установке стент-графта в ПКА и попытку открытия окклюзии ПКА.

10.09.21 больному в проксимальный сегмент ПКА успешно установлен стент-графт Aneugraft 4,0'23 мм. Для снижения риска развития рестеноза и лучшей фиксации стент-графта к стенке ПКА, в него установлен стент Xience Xpedition 4,0'33 мм с полным перекрытием проксимального и дистального конца. Окончательный результат процедуры представлен на рис. 4.

Послеоперационный период протекал без осложнений, и пациент был выписан из стационара в стабильном состоянии.

В последующем больной наблюдался по месту жительства в течение 8 мес, более в грудной клетке, нарастания одышки и отеков нижних конечностей, перебоев в работе сердца не отмечал. Сохранялась хорошая переносимость физических нагрузок, в марте 2022 г. по месту жительства выполнена ЭхоКГ, по данным которой фракция выброса составила 58%, дополнительных образований не выявлено, по результатам холтеровского мониторирования ЭКГ значимых нарушений ритма и проводимости не зарегистрировано.

Обсуждение

Псевдоаневризмы коронарных артерий могут быть следствием развития инфекционного процесса, травмы, болезней соединительной ткани, беременности, описаны случаи спонтанных формирований псевдоаневризм вследствие разрыва сосуда [1, 2], а также семейной гиперлипидемии [3]. Однако подавляющее большинство описанных в литературе случаев [4–8] являются осложнениями эндоваскулярных вмешательств (баллонной ангиопластики и имплантации стента) вследствие перфорации стенки артерии, ее диссекции, а также нерационального использования баллонов большого размера или их перераздувания. Частота встречаемости псевдоаневризм после ЧКВ составляет от 0,2 до 10% [9], для покрытых стентов — 0,2–2,3% случаев [10].

Сроки выявления псевдоаневризм после коронарного вмешательства сильно варьируют от 1 недели до 4 лет, что определяется, прежде всего, размерами и локализацией сосудистой аномалии и, как следствие, клинической картиной.

В нашем случае вероятной причиной формирования псевдоаневризмы послужило предшествующее ЧКВ на ПКА, выполненное за 3 мес до выявления псевдоаневриз-



Рис. 4. Результат установки стент-графта в ПКА.

Псевдоаневризма полностью исключена из кровотока, ПКА проходима на всем протяжении, на момент ангиографии отмечается спазм дистального русла в связи с длительным обкрадыванием в полость псевдоаневризмы.

Fig. 4. Stent graft in the RCA.

False aneurysm is completely excluded, right coronary artery is patent. There is a spasm of distal vessel due to long-term stealing into false aneurysm.

мы. При ретроспективном анализе ангиограмм выявлено формирование начинающейся диссекции и возможно субинтимальное позиционирование первого установленного стента, что, вероятнее всего, послужило причиной последующего формирования псевдоаневризмы. Данные, полученные в июне, могут косвенно свидетельствовать о развитии аневризмы к этому времени. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование, которое могло бы уточнить характер повреждения стенки правой коронарной артерии, не проводилось в связи с большим объемом ранее выполненных лучевых методов диагностики, сопровождающихся введением контрастных препаратов.

Анализ данных литературы показывает, что подавляющее большинство клинических случаев псевдоаневризм связано с ПКА [1, 2, 5, 7, 8, 11], как и в нашем случае. А частота их встречаемости составляет 40,4, 23,4 и 32,3% для правой, огибающей и передней нисходящей артерии соответственно [12]. Истинные аневризмы также наиболее часто встречаются в ПКА (40–61% случаев), тогда как в огибающей артерии только в 15–23% случаев и примерно столько же в передней нисходящей артерии — 15–32%, а реже всего в стволе левой коронарной артерии — только в 0,1–3,5% случаев [13]. D. Wu и соавт. в работе попыталась разобраться, почему наиболее подвержена аневризматической трансформации именно стенка ПКА путем создания экспериментальной модели. На основании данных компьютерной томографии была создана компьютерная 3D-модель коронарных артерий и далее симулирован поток крови в условиях нормы и атеросклероза. Результаты работы показали, что под действием повышенного внутрисосудистого давления стенка ПКА расширяется в большей степени, чем других артерий, что еще больше усугубляется на фоне имеющегося атеросклероза, разрушающего эластические волокна. При этом единственной причиной авторы считают особенности анатомии, хода и ветвления ПКА [14].

В основе патогенеза осложнений псевдоаневризм лежит тромбоз, дистальная эмболизация, сдавление прилежащих структур и разрыв, приводящие к развитию таких клинических проявлений, как острый коронарный синдром, сердечная недостаточность и тампонада сердца. В редких случаях при длительном и медленном росте псевдоаневризма может протекать бессимптомно. Последний вариант как раз характерен для псевдоаневризм проксимальных сегментов ПКА. ПКА проходит в передней предсердно-желудочковой борозде и прилежит к малоподатливой боковой стенке правого предсердия. Эти анатомические предпосылки объясняют более медленный и менее драматичный сценарий развития симптомов. В нашем случае клиническими проявлениями псевдоаневризма стало появление АВ-блокады II степени, обусловленное обеднением кровотока и развитием окклюзии ПКА, кровоснабжающей АВ-узел, дистальнее псевдоаневризмы.

В настоящее время не существует четких клинических рекомендаций по лечению псевдоаневризм. Однако в связи с неблагоприятным прогнозом, более тонкой стенкой псевдоаневризм по сравнению с истинной аневризмой, повышающей риски ее разрыва, большинство авторов придержи-

ваются хирургической тактики, включающей 3 варианта: открытое вмешательство, установка стента в сосуд и эмболизация спиралью. В нашем случае, учитывая высокие периоперационные риски открытого хирургического вмешательства и рекомендованную отсрочку в его выполнении, больному успешно установлен стент-графт и выполнена полная реваскуляризация.

Последующий период наблюдения за нашим пациентом на протяжении 8 мес показал, что, несмотря на развитие практически всех возможных осложнений инфаркта миокарда, таких как тромбоз стента с формированием повторного инфаркта, фибрилляция желудочков, АВ-блокада III степени, синдром Дресслера, сердечная недостаточность и, наконец, образование гигантской псевдоаневризмы ПКА, выбранная нами тактика (установка стент-графта) позволила сохранить больному достойное качество жизни. Он полностью вернулся к прежнему уровню физической активности, не предъявлял жалоб, и при контрольной ЭхоКГ через 6 мес дополнительных образований в сердце не определялось.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Longobardi A, Iesu S, Baldi C, Di Maio M, Panza A, Mastrogianni G, PaoloMasiello, Itri F, Lambiase C, Bossone E, Piscione F, Di Benedetto G, Kegai S, Akanuma H, Katagiri Y. Spontaneous coronary artery rupture presenting as an acute coronary syndrome evolved in pseudoaneurysm and cardiac tamponade: Case report and literature review. *European Heart Journal — Acute Cardiovascular Care*. 2017;6(7):666-669. <https://doi.org/10.1177/2048872615617043>
2. Yang K, Zhao S-H. Giant Pseudoaneurysm Caused by Ruptured Coronary Artery Aneurysm Presenting as a Right Paracardial Mass. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2019;12(4):e008788. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.118.008788>
3. Fujiyoshi T, Kano M, Ogino H. Primary coronary artery pseudoaneurysm in a patient with familial hypercholesterolemia. *Clinical Case Reports*. 2019;7(10):1916-1918. <https://doi.org/10.1002/ccr3.2402>
4. Kegai S, Akanuma H, Katagiri Y. Giant Pseudoaneurysm Due to Coronary Rupture Caused by Stent Separation Following Percutaneous Coronary Intervention. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2021;14(13):1495-1496. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.04.040>
5. Byrnes S, Raj V, Gada KD. Right Coronary Artery Pseudoaneurysm With Hemopericardium: A Rare Complication of Percutaneous Coronary Intervention. *Cureus*. 2020;12(6):e8567. <https://doi.org/10.7759/cureus.8567>
6. Çelik O, Bekar L, Yetim M, Doğan T, Alp Ç, Kalçık M, Karavelioğlu Y. A rare complication of percutaneous coronary intervention: Coronary pseudoaneurysm formation. *Interventional Medicine and Applied Sciences*. 2017;9(4):208-211. <https://doi.org/10.1556/1646.9.2017.33>
7. Namazi MH, Khani M, Langroudi TF, Abedi F, Tabary M, Khaheshi I. Coronary pseudoaneurysm 1 week after complex percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent. *Clinical Case Reports*. 2020;8(7):1296-1298. <https://doi.org/10.1002/ccr3.2910>
8. Ojha V, Ganga K, Sinha M, Sharm A. Right Coronary Artery Pseudoaneurysm After Drug-Eluting Stent: Dilemma Solved on Dual-Source Computed Tomography. *Annals of Thoracic Surgery*. 2020;109(2):e155. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.07.038>
9. Amano T, Nakamura S. A case of percutaneous coronary intervention using a polytetrafluoroethylene-covered stent for an iatrogenic pseudoaneurysm of the left main coronary artery. *Journal of Interventional Cardiology*. 2019;11(2):53-57.
10. Aoki J, Kirtane A, Leon MB, Dangas G. Coronary artery aneurysms after drug-eluting stent implantation. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2008;1(1):14-21. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2007.10.004>
11. De Marco C, Boulet J, Aldaheri E, Grondin S, Pham M, L'Allier PL, Bouchard D, Basmadjian AJ. A Rare Case of Coronary Artery Dilatation and Giant Pseudoaneurysm. *JACC: Case Reports*. 2021;3(5):786-788. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2021.03.011>
12. Mata KM, Fernandes CR, Floriano EM, Martins AP, Rossi MA, Ramos SG. Coronary Artery Aneurysms: An Update. In book: *Novel Strategies in Ischemic Heart Disease*. <https://doi.org/10.5772/32331>
13. Diaz-Zamudio M, Bacilio-Perez U, Herrera-Zarza MC, Meave-Gonzalez A, Alexanderson-Rosas E, Zambrana-Balta GF, Kimura-Hayama ET. Coronary artery aneurysms and ectasia: Role of coronary CT angiography. *Radiographics*. 2009;29:1939-1954.
14. Wu D, Wang S, Xie J, Mao B, Li B, Jin C, Feng Y, Li G, Liu Y. Hemodynamic Mechanism of Coronary Artery Aneurysm High Occurrence on Right Coronary Artery. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:323. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00323>

Поступила 29.09.2022

Received 29.09.2022

Принята к печати 20.04.2023

Accepted 20.04.2023

Клинический случай закрытия дефекта межпредсердной перегородки у пациентки после транскатетерной пластики митрального клапана системой MitraClip NT

© И.В. КУЧИН, Д.В. САЛИЧКИН, А.Е. КОМЛЕВ, М.И. МАКЕЕВ, Д.С. МКРТЫЧЕВ, С.М. СМИРНОВ, М.Р. КАБАРДИЕВА, Т.Э. ИМАЕВ, М.А. САИДОВА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

В статье представлено клиническое наблюдение транскатетерной пластики митрального клапана край в край у пациентки с тяжелой дегенеративной митральной недостаточностью, осложнившейся развитием гемодинамически значимого сброса крови через ятрогенный дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) в отдаленном послеоперационном периоде. Впоследствии пациентке выполнено успешное окклюдерное закрытие ДМПП с удовлетворительным клиническим результатом.

Ключевые слова: *MitraClip NT, митральная недостаточность, ятрогенный дефект межпредсердной перегородки.*

Информация об авторах:

Кучин И.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7691-9185>
Саличкин Д.В. — <https://orcid.org/0000-0002-6121-3064>
Комлев А.Е. — <https://orcid.org/0000-0001-6908-7472>
Макеев М.И. — <https://orcid.org/0000-0002-4779-5088>
Мкртычев Д.С. — <https://orcid.org/0000-0001-8916-3671>
Смирнов С.М. — <https://orcid.org/0000-0003-3570-457X>
Кабардиева М.Р. — <https://orcid.org/0000-0002-7447-559X>
Имаев Т.Э. — <https://orcid.org/0000-0002-5736-5698>
Саидова М.А. — <https://orcid.org/0000-0002-3233-1862>
Автор, ответственный за переписку: Кучин И.В. — e-mail: ivankuchin@inbox.ru

Как цитировать:

Кучин И.В., Саличкин Д.В., Комлев А.Е., Макеев М.И., Мкртычев Д.С., Смирнов С.М., Кабардиева М.Р., Имаев Т.Э., Саидова М.А. Клинический случай закрытия дефекта межпредсердной перегородки у пациентки после транскатетерной пластики митрального клапана системой MitraClip NT. *Кардиологический вестник*. 2023;18(3):82–87. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231803182>

Atrial septal defect closure after transcatheter mitral valve repair with the MitraClip NT system

© I.V. KUCHIN, D.V. SALICHKIN, A.E. KOMLEV, M.I. MAKEEV, D.S. MKRTYCHEV, S.M. SMIRNOV, M.R. KABARDIEVA, T.E. IMAEV, M.A. SAIDOVA

Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

The authors report mitral transcatheter edge-to-edge repair in a patient with severe degenerative mitral insufficiency complicated by severe bypass through the iatrogenic atrial septal defect in delayed postoperative period. Subsequently, the patient underwent successful minimally invasive atrial septal defect closure with favorable clinical result.

Keywords: *MitraClip NT, mitral regurgitation, iatrogenic atrial septal defect.*

Information about the authors:

Kuchin I.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7691-9185>
Salichkin D.V. — <https://orcid.org/0000-0002-6121-3064>
Komlev A.E. — <https://orcid.org/0000-0001-6908-7472>
Makeev M.I. — <https://orcid.org/0000-0002-4779-5088>
Mkrtychev D.S. — <https://orcid.org/0000-0001-8916-3671>
Smirnov S.M. — <https://orcid.org/0000-0003-3570-457X>
Kabardieva M.R. — <https://orcid.org/0000-0002-7447-559X>
Imaev T.E. — <https://orcid.org/0000-0002-5736-5698>
Saidova M.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3233-1862>
Corresponding author: Kuchin I.V. — e-mail: ivankuchin@inbox.ru

To cite this article:

Kuchin IV, Salichkin DV, Komlev AE, Makeev MI, Mkrtychev DS, Smirnov SM, Kabardieva MR, Imaev TE, Saidova MA. Atrial septal defect closure after transcatheter mitral valve repair with the MitraClip NT system. *Russian Cardiology Bulletin*. 2023;18(3):82–87. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231803182>

Введение

Митральная регургитация (МР) — патология митрального клапана (МК), заключающаяся в ретроградном систолическом забросе крови из левого желудочка в левое предсердие (ЛП), приводящая к сердечной недостаточности или усугубляющая ее течение. Митральная недостаточность является второй из наиболее часто встречаемых клапанных патологий сердца в Европе, а ее коррекция направлена на уменьшение степени МР и снижения выраженности сердечной недостаточности как с помощью медикаментозной терапии, так и с использованием оперативного вмешательства [1, 2].

Одним из способов коррекции митральной недостаточности становится использование транскатетерного устройства MitraClip NT. Данное устройство позволяет провести эндоваскулярную пластику МК, основной смысл которой — сближение митральных створок, позволяющее снизить степень МР, при этом нивелируя основные недостатки открытых операций [3]. Несмотря на высокие показатели технического успеха и высокие показатели безопасности методики транскатетерной пластики, существуют определенные осложнения, связанные с проведением системы доставки и клипсы в полость ЛП [4]. Одним из таких осложнений является ятрогенный дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), возникающий в результате пункции МПП в качестве одного из этапов имплантации устройства.

В данном клиническом наблюдении мы описываем случай сочетания ятрогенного ДМПП у пациентки с открытым овальным окном.

Клиническое наблюдение

Пациентка, 83 года, поступила в стационар с одышкой при минимальной физической нагрузке с диагнозом: приобретенный порок сердца: дегенеративные изменения МК, пролабирование с отрывом хорд 1-го порядка задней створки МК с развитием недостаточности тяжелой степени (IV ст.), недостаточность трикуспидального клапана II–III ст. Открытое овальное окно. Ишемическая болезнь сердца. Атеросклероз аорты и коронарных артерий. Транскатетерная баллонная ангиопластика со стентированием правой коронарной артерии стентом Resolute Onyx 2,5×38 мм; транскатетерная баллонная ангиопластика со стентированием ветви тупого края стентом PutNiy 2,75×34 мм. Хроническая сердечная недостаточность, 3 функциональный класс. Нарушение ритма и проводимости сердца: персистирующая форма фибрилляция предсердий, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия II ст., риск сердечно-сосудистых осложнений очень высокий. Хроническая болезнь почек IIIa ст. (по формуле СКД-ЕП) — 48 мл/мин/1,73 м². Диффузный пневмосклероз.

Пациентка госпитализирована в плановом порядке для лечения МР IV ст. При поступлении пациентка полу-

чала медикаментозную терапию в следующем объеме: ривароксабан 15 мг в сутки, торасемид 10 мг в сутки, спиронолактон 50 мг в сутки, карведилол 12,5 мг в сутки, эмпаглифлозин 10 мг в сутки.

Лабораторные исследования: отмечается повышение Pго-BNP до 1718 пг/мл.

Электрокардиография: фибрилляция предсердий с частотой сердечных сокращений до 87 уд/мин.

Эхокардиография (см. таблицу): Дегенеративные изменения МК, пролабирование с отрывом хорд 1-го порядка задней створки МК и развитием недостаточности тяжелой степени (IV ст.) Расширение левых камер сердца. Признаки повышения систолического давления легочной артерии. Расширение правых камер сердца. Эктазия кольца, пролабирование створок трикуспидального клапана с развитием регургитации II–III ст. Открытое овальное окно.

Чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ): эктазия кольца МК, дегенеративные изменения створок с пролабированием и отрывом хорд 1-го порядка задней створки (сегмент P2-P3) и развитием регургитации МК III–IV ст.

Учитывая возраст пациентки, анамнез заболевания, наличие тяжелой степени митральной недостаточности, нарастание явлений хронической сердечной недостаточности на фоне приобретенного порока сердца, по шкале риска STS — 12,1%, по шкале EuroSCORE II — 3,08%, была выполнена транскатетерная пластика МК системой MitraClip NT.

Операция транскатетерной пластики МК проведена под общей анестезией. Под контролем флюороскопии и ЧПЭхоКГ выполнена пункция МПП (рис. 1). Позиционирование клипсы на створки МК в левом предсердии в нескольких плоскостях. Захват створок и клипирование. Оценка среднего диастолического градиента давления МК. Аналогично выполнено повторное клипирование створок МК второй системой MitraClip NT. Оценка результата: МР I–II ст. Среднее давление в ЛП до имплантации составляло 18 мм рт. ст., после имплантации — 14 мм рт.ст. Средний диастолический градиент давления МК до имплантации имел показатель 1 мм рт.ст., после имплантации — 2 мм рт.ст. Остаточный щелевидный ДМПП, размером ~1,6 см после извлечения системы доставки клипсы (рис. 2).

Послеоперационное обследование (см. таблицу). На контрольной трансторакальной и ЧПЭхо через 5 сут после вмешательства: в проекции МК на уровне центральных-медиальных сегментов определяются 2 клипсы, фиксированные к обеим створкам, глубина захвата створок удовлетворительная. Признаков стенозирования левого АВ-отверстия не выявлено. Резидуальная регургитация МК II<–III ст. При сопоставлении с дооперационными данными отмечается уменьшение размера левых камер сердца, увеличение ударного объема левого желудочка и сердечного выброса. В средне-задней части МПП определяется остаточный щелевидный дефект, размером 1,6 см и открытое овальное окно, раз-

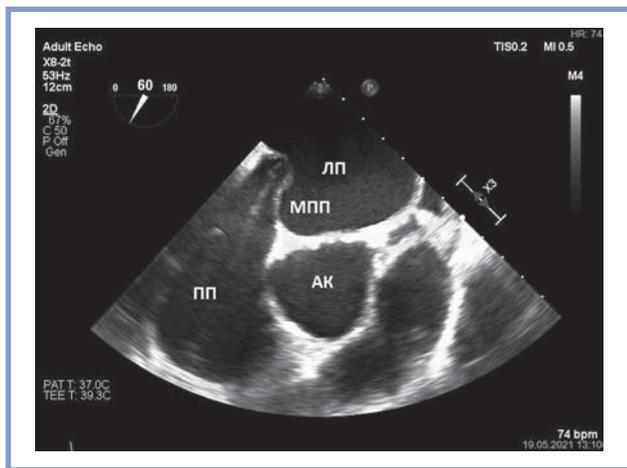


Рис. 1. Пункция межпредсердной перегородки. Интраоперационная ЧПЭхоКГ, позиция по короткой оси аортального клапана. Здесь и далее: ЛП — левое предсердие; ПП — правое предсердие; АК — аортальный клапан; МПП — межпредсердная перегородка.

Fig. 1. Puncture of the atrial septum. Intraoperative transesophageal echocardiography, position along the short axis of the aortic valve. Here and further: ЛП — left atrium; ПП — right atrium; АК — aortic valve; МПП — atrial septum.

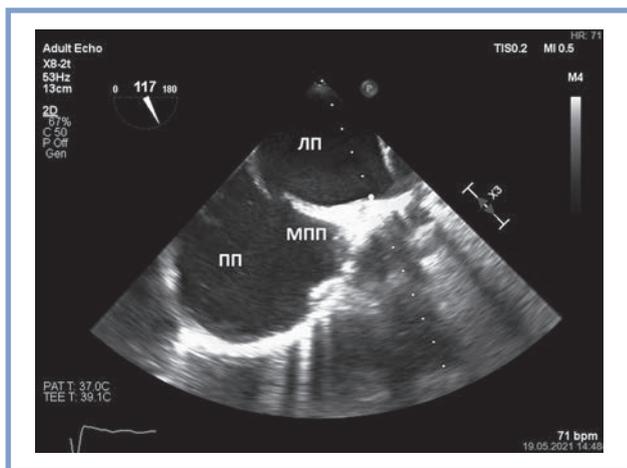


Рис. 2. Остаточный дефект после извлечения управляемого катетера и системы доставки клипсы. Интраоперационная ЧПЭхоКГ, бикавальная позиция.

Fig. 2. Residual defect after removal of catheter and clip delivery system. Intraoperative transesophageal echocardiography, bicaval position.

мером 0,3 см. В режиме цветного дуплексного картирования — сброс крови слева направо.

Пациентка выписана домой в удовлетворительном состоянии на оптимальной медикаментозной терапии: тораемид 5 мг в сутки, спиронолактон 50 мг в сутки, карведилол 12,5 мг, ривароксабан 15 мг в сутки, валсартан 40 мг в сутки, аторвастатин 20 мг в сутки.

Контрольный визит

Во время контрольного визита, спустя 4 мес после проведенного оперативного вмешательства, пациентка отме-



Рис. 3. ЧПЭхоКГ через 6 мес после оперативного вмешательства. Бикавальная позиция.

Fig. 3. Transesophageal echocardiography 6 months after surgery. Bicaaval position.

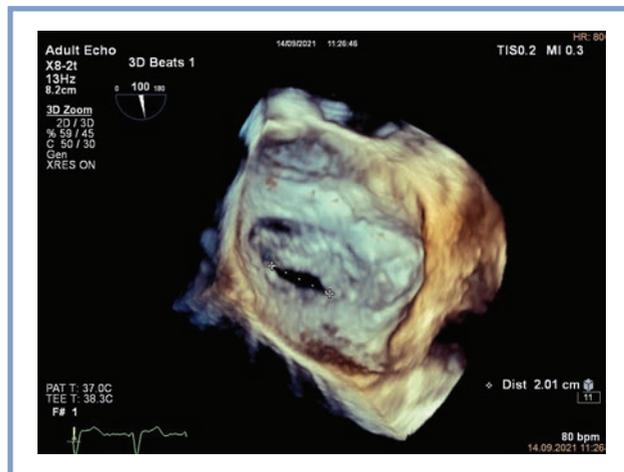


Рис. 4. Трехмерная ЧПЭхоКГ, вид из полости левого предсердия. В центральной части межпредсердной перегородки определяется дефект овальной формы, рядом визуализируется открытое овальное окно.

Fig. 4. 3D transesophageal echocardiography, view from the left atrium. An oval-shaped defect is detected in the central part of the atrial septum; patent foramen ovale is visualized nearby.

чала одышку в покое, снижение толерантности к физическим нагрузкам. Тест 6-минутной ходьбы — 315 м.

При контрольном ЭхоКГ-исследовании через 4 мес в средней трети МПП определяется дефект овальной формы, размером 2,0×0,7 см с гемодинамически значимым сбросом крови слева направо (отношение легочного кровотока к системному QP/QS=2,3) (рис. 3, 4). При сопоставлении с ранними послеоперационными данными отмечается увеличение размера дефекта, появление значимого сброса крови через МПП, расширение правых отделов сердца, полости ЛП, небольшое увеличение степени остаточной регургитации МК, повышение давления в системе легочной артерии, повышение централь-

Динамика клинико-инструментальных показателей на различных этапах лечения

Clinical and objective indicators at various stages of treatment

| Параметр | До оперативного вмешательства | Через 5 сут после оперативного вмешательства | Через 4 мес после оперативного вмешательства | После установки окклюдера | Спустя 1 год после установки окклюдера |
|------------------------|--|--|---|---|---|
| Жалобы | Одышка при минимальной физической нагрузке | Активно не предъявляет | Одышка в покое; снижение толерантности к физическим нагрузкам | Активно не предъявляет | Активно не предъявляет |
| Тест 6-минутной ходьбы | 155 м | 180 м | 315 м | 310 м | 400 м |
| ФВ | >60% | >60% | 58% | >60% | >60% |
| МР | III–IV ст. | II<-III ст. | II->III ст. | II–III ст. | II–III ст. |
| Объем регургитации | 80 мл | 42 мл | 49 мл | 45 мл | 42 мл |
| ERO | 0,63 см ² | 0,25 см ² | 0,27 см ² | 0,25 см ² | 0,25 см ² |
| КДР ЛЖ | 5,8 см | 5,3 см | 4,7 см | 4,7 см | 4,7 см |
| Объем ЛП | 158 мл | 126 мл | 157 мл | 157 мл | 156 мл |
| Площадь ПП | 30 см ² | 30 см ² | 37 см ² | 35 см ² | 30 см ² |
| ПЗР ПЖ | 3,0 см | 2,9 см | 3,1 см | 3,1 см | 3,0 см |
| СДЛА | 35 мм рт.ст.* | 30 мм рт.ст. | 50 мм рт.ст. | 38 мм рт.ст. | 35 мм рт.ст. |
| Дополнительные данные | Открытое овальное окно, размером 0,3 см | Щелевидный дефект, размером 1,6 см и открытое овальное окно, размером 0,3 см | Дефект овальной формы, размером 2,0x0,7 см и открытое овальное окно, размером 0,3 см. Соотношение легочного кровотока к системному Qp/Qs=2,3 (N=1). | В центрально-верхней части МПП визуализируется окклюдер, с наличием гемодинамически незначимого резидуального сброса крови (~0,2 см), шунтирующего слева направо. | В средней трети МПП визуализируется окклюдер, без признаков дислокации. В режиме ЦДК данных за сброс крови на уровне МПП не получено. |

Примечание. ФВ — фракция выброса; МР — митральная регургитация; ЕРО — эффективное регургитирующее отверстие; КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка; ЛП — левое предсердие; ПП — правое предсердие; ПЗР ПЖ — переднезадний размер правого желудочка; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; МПП — межпредсердная перегородка. * — уровень СДЛА оценивался на фоне оптимальной медикаментозной терапии, включая высокие дозы диуретических препаратов.

ного венозного давления. В отношении положения клипс на створках МК — без существенной динамики (см. таблицу). По данным лабораторных методов исследования, значение мозгового натрийуретического пептида (BNP) составляло 486,2 пг/мл.

С учетом нарастания явлений сердечной недостаточности у пациентки с персистирующим ятрогенным ДМПП было принято решение о его эндоваскулярном закрытии путем имплантации окклюдера Figulla Flex II ASD 27 mm.

Контрольная ЧПЭхоКГ после имплантации окклюдера: в центрально-верхней части МПП визуализируется окклюдер, с наличием гемодинамически незначимого резидуального сброса крови (~0,2 см), шунтирующего слева направо (рис. 5).

Установка окклюдера в ДМПП позволила значительно снизить степень сброса крови слева направо и, соответственно, давление в правых отделах сердца, и значительно улучшить состояние пациентки (см. таблицу). В послеоперационном периоде BNP составлял 402,3 пг/мл.

Обсуждение

МР является одним из наиболее часто встречаемых пороков сердца, а тяжелая степень митральной недостаточности ассоциирована с более высокой частотой летальности. По причинам возникновения выделяют первичную и вторичную МР. Первичная МР напрямую связана с повреждением одного или нескольких компонентов клапанного аппарата, зачастую в связи с дегенерацией створок клапана — «дегенеративная» МР. Среди вторичных (функциональных) выделяют ишемическую МР, возникающую вследствие ишемического ремоделирования полости ЛЖ и неишемическую, связанную с расширением митрального кольца и/или рестриктивного натяжения створок МК вследствие расширения полости ЛП и неишемических кардиопатий. Независимо от причины возникновения, выраженная длительно текущая МР приводит к возникновению хронической сердечной недостаточности и уменьшению продолжительности жизни пациентов с данной патологией. Именно поэтому наличие тяжелой МР является одним из наиболее часто встречаемых показаний к проведению клапанных операций [5].

При высоком хирургическом риске для коррекции данного порока МК важно использование малоинвазивных оперативных вмешательств, позволяющих снизить риск как периоперационной, так и послеоперационной летальности и улучшить дальнейший прогноз. Одним из методов, позволяющих скорректировать митральную недостаточность, является транскатетерная пластика МК с применением устройства MitraClip NT. Европейское кардиологическое общество в рекомендациях от 2021 г. описывает необходимость применения транскатетерной пластики МК у пациентов, имеющих высокий хирургический риск и не подходящих для открытого оперативного вмешательства (класс доказательности Па, В) [6]. Использование данного метода характеризуется более высоким профилем безопасности и низким процентом возникновения нежелательных явлений по сравнению с открытым оперативным вмешательством: малая травматичность, отсутствие необходимости применения аппарата искусственного кровообращения, позволяют сократить период реабилитации и быстрее активизировать пациента [3].

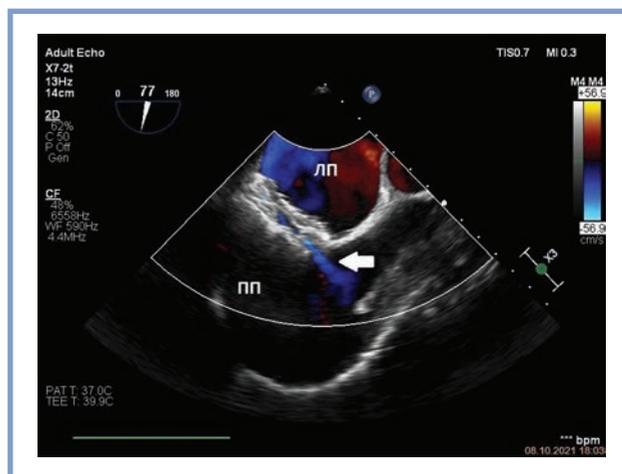


Рис. 5. Установленный в ДМПП окклюдер. Интраоперационная ЧПЭхоКГ.

Определяется остаточный гемодинамически незначимый сброс крови слева направо со стороны верхнекавальной края (обозначен стрелкой).

Fig. 5. Occluder installed in atrial septal defect. Intraoperative transesophageal echocardiography.

Residual mild left-to-right bypass from the side of the upper caval edge (arrow).

Как и при любом оперативном вмешательстве, существует определенный риск возникновения осложнений. При эндоваскулярных вмешательствах наиболее часто встречаемыми являются осложнения, связанные с сосудистым доступом (возникновение гематомы в месте пункции или стеноз сосуда и др.). Нельзя забывать также об осложнениях, связанных с применением антикоагулянтов, в том числе угрожающих кровотечениями, для предотвращения которых необходимо мониторингирование времени свертывания как интраоперационно, так и в ближайшем послеоперационном периоде.

К другим осложнениям, связанным непосредственно с имплантацией устройства MitraClip NT, может относиться развитие стенозирования левого АВ-отверстия, различные виды повреждения створок и хорд МК, отсоединение клипсы от одной или обеих створок. К данной группе осложнений необходимо также отнести перфорацию стенки сердца или крупного магистрального сосуда, возникновение псевдоаневризмы, тампонады сердца и появление гемодинамически значимого ДМПП [7].

Ятрогенный ДМПП, являющийся следствием пункции МПП при данном типе вмешательства, как правило, никак не отражается на состоянии пациента, поскольку объем сброса крови через созданное межпредсердное сообщение является незначительным. Стоит отметить, что ятрогенный ДМПП у пациентов после перенесенной транскатетерной пластики «край-в-край», имеет тенденцию к самостоятельному спонтанному закрытию: частота встречаемости ятрогенного ДМПП составляет 57, 50 и 25% спустя 1, 6 и 12 мес соответственно после проведенного вмешательства [8, 9].

Однако в некоторых случаях создание ятрогенного ДМПП сопровождается гемодинамически значимым сбросом крови из левых отделов с объемной перегрузки и дилатацией правых отделов сердца [10], а в ряде случаев, обычно при наличии исходной высокой легочной гипертензии, после транссептальной пункции развивается внутрисердечный шунт с направлением справа налево [11, 12].

У нашей пациентки наличие легочной гипертензии высокой степени при отсутствии лечения в долгосрочной перспективе закономерно привело бы к изменению направления межпредсердного шунта крови в направлении справа налево вследствие чрезмерного повышения давления в правых отделах сердца. Без предпринятого для устранения ДМПП повторного эндоваскулярного вмешательства состояние пациентки, вероятно, продолжало бы ухудшаться с развитием в конечном итоге правожелудочковой недостаточности с неблагоприятным исходом [13].

Заключение

Транскатетерная пластика МК является эффективным методом коррекции митральной недостаточности, который применяется у пациентов с высоким хирургическим

риском. Данная процедура характеризуется малой инвазивностью и крайне малым процентом тяжелых послеоперационных осложнений. У пациентов с исходно измененной морфологией МПП создание ятрогенного ДМПП может привести к увеличению размера дефекта и усилению сброса из ЛП в правое, что в конечном итоге способствует развитию сердечной недостаточности. Закрытие ятрогенного ДМПП с использованием эндоваскулярного окклюдера позволяет быстро и безопасно скорректировать данное послеоперационное осложнение. Нельзя пренебрегать необходимостью длительного контроля за данной группой пациентов в послеоперационном периоде, поскольку формирование значимого септального шунта возможно и в отдаленные сроки наблюдения.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Iung B, Delgado V, Rosenhek R, Price S, Prendergast B, Wendler O, DeBosis M, Tribouilloy C, Evangelista A, Bogachev-Prokophiev A, Apor A, Ince H, Laroche C, Popescu BA, Pierard L, Haude M, Hindricks G, Ruschitzka F, Windecker S, Bax JJ, Maggioni A, Vahanian A, EORPVHD Investigators. Contemporary presentation and management of valvular heart disease: The EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey. *Circulation*. 2019;140(14):1156-1169. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041080>
2. Cahill TJ, Prothero A, Wilson J, Kennedy A, Brubert J, Masters M, Newton JD, Dawkins S, Enriquez-Sarano M, Prendergast BD, Myerson SG. Community prevalence, mechanisms and outcome of mitral or tricuspid regurgitation. *Heart*. 2021;heartjnl-2020-318482. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-318482>
3. Feldman T, Wasserman HS, Herrmann HC, Gray W, Block PC, Whitlow P, Goar FS, Rodriguez L, Silvestry F, Schwartz A, Sanborn TA, Condado JA, Foster E. Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: Six-month results of the EVEREST phase I clinical trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(11):2134-2140. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.07.065>
4. Feldman T, Kar S, Elmariah S, Smart SC, Trento A, Siegel RJ, Apruzzese P, Fail P, Rinaldi MJ, Smalling RW, Hermiller JB, Heimansohn D, Gray WA, Grayburn PA, Mack MJ, Lim DS, Ailawadi G, Herrmann HC, Acker MA, Silvestry FE, Foster E, Wang A, Glower DD, Mauri L; EVEREST II Investigators. Randomized comparison of percutaneous repair and surgery for mitral regurgitation: 5-year results of EVEREST II. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(25):2844-2854. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.018>
5. Рабочая группа по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейской ассоциации кардио-торакальной хирургии (EACTS) рекомендации ESC/EACTS 2017 по лечению клапанной болезни сердца (текст доступен в электронной версии). *Российский кардиологический журнал*. 2018;(7):103-155. 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) 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease (text is available in electronic version). *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(7):103-155. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-103-155>
6. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock PJ, Brieke A, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Mack MJ, COAPT Investigators. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(24):2307-2318. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806640>
7. Schnitzler K, Hell M, Geyer M, Kreidel F, Münzel T, von Bardeleben RS. Complications Following MitraClip Implantation. *Current Cardiology Reports*. 2021;23(9):131. <https://doi.org/10.1007/s11886-021-01553-9>
8. Schueler R, Öztürk C, Wedekind JA, Werner N, Stöckigt F, Mellert F, Nickenig G, Hammerstingl C. Persistence of iatrogenic atrial septal defect after interventional mitral valve repair with the MitraClip system: a note of caution. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2015;8(3):450-459. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.10.024>
9. Toyama K, Rader F, Kar S, Kubo S, Shiota T, Nishioka T, et al. Iatrogenic atrial septal defect after percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system. *American Journal of Cardiology*. 2018;121(4):475-479. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.11.006>
10. Chandraprakasam S, Satpathy R. When to close iatrogenic atrial septal defect after percutaneous edge to edge repair of mitral valve regurgitation. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2016;17(6):421-423. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2016.04.005>
11. Huntgeburth M, Muller-Ehmsen J, Baldus S, Rudolph V. Postinterventional iatrogenic atrial septal defect with hemodynamically relevant left-to-right and right-to-left shunt as a complication of successful percutaneous mitral valve repair with the MitraClip. *International Journal of Cardiology*. 2013;168:e3-5. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.05.018>
12. Morikawa T, Miyasaka M, Flint N, Manabe O, Dawkins S, Cheng R et al. Right-to-Left Shunt Through Iatrogenic Atrial Septal Defect After MitraClip Procedure. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2020;13(13):1544-1553. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.03.056>
13. Комлев А.Е., Ганаев К. Г., Имаев Т. Э., Саидова М.А., Макеев М.И., Кучин И.В., Курилина Э.В., Акчурин Р.С. Синдром Такоубо и разрыв межпредсердной перегородки — редкое сочетание осложнений транскатетерной пластики митрального клапана. *Кардиологический вестник*. 2022;17(3):63-73. Komlev AE, Ganaev KG, Imaev TE, Saidova MA, Makeev MI, Makeev MI, Kurilina EV, Akchurin RS. Takotsubo syndrome and interatrial septum rupture — a rare combination of complications after transcatheter mitral valve repair. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(3):63-73. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221703163>

Поступила 24.01.2023

Received 24.01.2023

Принята к печати 22.05.2023

Accepted 22.05.2023

К юбилею профессора, д.м.н. Елизаветы Павловны Панченко, руководителя отдела клинических проблем атеротромбоза Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России

By the anniversary of E.P. Panchenko



8 августа 2023 г. отмечает свой юбилей Елизавета Павловна Панченко — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза НМИЦ Кардиологии им. академика Е.И. Чазова. Панченко Е.П. — признанный эксперт в области антитромботической терапии, широко известный в нашей стране, возглавляющий Национальное Общество по Атеротромбозу, а также Совет по тромбозам Российского Кардиологического общества.

Е.П. Панченко родилась в 1953 г. в Москве. Мать Елизаветы Павловны — проф. Валентина Михайловна Панченко — известный кардиолог, стоявший у истоков изучения проблемы антитромботической терапии в СССР. В 1976 г. Елизавета Павловна с успехом окончила 2-й МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова по специальности «лечебное дело», в 1978 г. — ор-

динатуру по специальности «внутренние болезни» на кафедре госпитальной терапии №1. Дальнейший профессиональный путь Елизаветы Павловны был связан с двумя выдающимися учеными и клиницистами — чл.-корр. РАМН Ю.Б. Белоусовым и профессором Н.А. Грацианским. Под их влиянием определилось основное направление ее научных интересов — тромбозы различных локализаций в кардиологии. В 1982 г. она защитила кандидатскую диссертацию, а в 1991 г. — диссертацию на соискание степени доктора наук на тему «Состояние гемостаза и фибринолиза при обострениях ишемической болезни сердца: впервые возникшая и нестабильная стенокардия». С 1983 г. Елизавета Павловна работает в ВКНЦ АМН СССР (в настоящее время НМИЦ Кардиологии им. академика Е.И. Чазова) сначала в должности м.н.с., а затем руководителя отдела.

Е.П. Панченко уже многие годы является признанным лидером мнений в области антитромботической терапии. В 2000 г. Елизавета Павловна возглавила первую в России лабораторию клинических проблем атеротромбоза, созданную по инициативе Е.И. Чазова, в 2017 г. трансформировавшуюся в самостоятельный отдел НМИЦ кардиологии. Особенностью созданного подразделения является совместная работа клиницистов и специалистов в области биохимии, что стало залогом неизменно высокого уровня результатов работы отдела. Е.П. Панченко стала основоположником собственной научной школы: под ее руководством защищено 12 кандидатских и 2 докторские диссертации. Профессор Панченко является автором более 500 публикаций в отечественных и зарубежных журналах, посвященных проблеме диагностики тромбозов и антитромботической терапии. Более 95% работ опубликовано в журналах, входящих в перечень ВАК; индекс Хирша в РИНЦ — 45, в Scopus — 24. Е.П. Панченко является главным редактором специализированного журнала «Атеротромбоз», входящего в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ, а также членом редколлегий журналов «Кардиология» и «Флебология». Елизавета Павловна — автор трех монографий, посвященных лечению артериальных и венозных тромбозов, профилактике инсульта у больных фибрилляцией предсердий, а также разделов, посвященных антитромботической терапии, в целом ряде изданий, в том числе в руководстве по сердечно-сосудистым заболеваниям под редакцией академика Е.И. Чазова и руководстве по ангиологии под редакцией академика А.В. Покровского.

Е.П. Панченко является инициатором организации и руководителем регистра длительной антитромботической терапии РЕГАТА, который проводится с 2003 г. Результа-

ты регистра позволили оптимизировать подходы к анти-тромботической терапии пациентов со стабильной ИБС, мультифокальным атеросклерозом, фибрилляцией предсердий, в том числе с точки зрения повышения безопасности. По результатам регистра была создана российская шкала риска желудочно-кишечных кровотечений РЕГАТА, защищенная патентом.

Под руководством Е.П. Панченко было выполнено многоцентровое рандомизированное исследование ВАРФАГЕН по сравнению фармакогенетического и стандартного подходов к подбору дозы варфарина, результаты которого продемонстрировали роль индивидуальных генетических особенностей пациента в контроле антикоагуляции. Е.П. Панченко выступала в качестве национального координатора международных регистров REACH, GARFIELD-AF и GARFIELD-VTE. Анализ российского «сегмента» пациентов этих регистров выявил ряд особенностей течения заболеваний и коморбидности в российской популяции пациентов с этими заболеваниями, а также нюансы медицинской помощи в России и позволил определить пути ее совершенствования.

Эффективное взаимодействие клинического и лабораторного сегментов отдела клинических проблем атеротромбоза под руководством Е.П. Панченко позволило провести серию исследований, позволивших выявить и оценить клиническую значимость таких лабораторных маркеров, как Д-димер, металлопротеиназа, GDF-15, фактор Виллебранда, активированный тромбином ингибитор фибринолиза, комплекс плазмин-антиплазмин у кардиологических пациентов. В течение многих лет под руководством Е.П. Панченко изучались различные методы контроля эффективности антитромбоцитарных препаратов (оптическая агрегометрия, VASP, Verify Now, носительство аллелей, ассоциированных с модификацией эффекта антиагрегантов).

Под руководством Е.П. Панченко в сотрудничестве с НПФ «ДНК-Технология» была проведена серия работ

по выявлению генетических полиморфизмов, ассоциированных с тромботическими и геморрагическими осложнениями у кардиологических пациентов, позволившая создать актуальную для РФ панель генетических факторов риска. Совместно с кафедрой факультетской хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова проводилась научная работа, результатами которой стала оптимизация подходов к антикоагулянтной терапии пациентов с венозной тромбоэмболией. Новыми направлениями научной деятельности отдела, возглавляемого Е.П. Панченко, является изучение подходов к профилактике венозных тромбоэмболических осложнений у больных с активным онкологическим заболеванием, получающих химиотерапию.

Профессор Е.П. Панченко вносит большой вклад в обучение практических врачей, являясь членом авторского коллектива по разработке национальных рекомендаций по диагностике и лечению острого коронарного синдрома, стабильной ИБС, фибрилляции предсердий, венозных тромбоэмболических осложнений, стабильных проявлений атеротромбоза, COVID-19. Е.П. Панченко является руководителем образовательной школы для врачей, посвященной проблеме тромбозов и анти тромботической терапии, организованной под эгидой Национального Общества по АТеротромбозу (НОАТ) и Российского Кардиологического Общества (РКО).

Е.П. Панченко является не только ученым, внесшим существенный вклад в отечественную кардиологию, но и прекрасным клиницистом, чье экспертное мнение позволяет разрешать самые сложные клинические ситуации.

Глубокоуважаемая Елизавета Павловна! Примите наши самые искренние и теплые поздравления! Коллектив ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России и Редколлегия журнала «Кардиологический вестник» тепло и искренне желает Вам доброго здоровья и благополучия, неиссякаемой энергии и дальнейших творческих успехов!

ПРАВИЛА

ПОДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ЖУРНАЛЕ «КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК»

Полную версию правил для авторов с примерами оформления списка литературы можно найти по адресу:
<https://www.cochrane.ru/>

Журнал «Кардиологический вестник» входит в Перечень ведущих российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, а также в международные информационные системы и базы данных, в соответствии с требованиями которых авторы должны соблюдать следующие правила:

1. Редакционная этика и конфликт интересов. Оригинальная статья должна иметь визу руководителя и сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа.

Статья должна быть подписана всеми авторами. Нельзя направлять в редакцию работы, опубликованные или ранее направленные для публикации в иных изданиях.

При представлении рукописи авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу.

При наличии спонсоров авторы должны указать их роль в определении структуры исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, а также принятии решения опубликовать полученные результаты. Если источники финансирования отсутствуют, это также следует отметить в прилагаемом бланке направления.

Информированное согласие. Запрещается публиковать любую информацию, по которой можно распознать больного (указывать его имя, инициалы, номера историй болезни на фотографиях при составлении письменных описаний и родословных), за исключением тех случаев, когда она представляет большую научную ценность и больной (его родители или опекуны) дал (дали) на это информированное письменное согласие. При получении согласия об этом следует сообщить в публикуемой статье.

Права человека и животных. Если в статье имеется описание экспериментов на человеке, необходимо указать, соответствовали ли они этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке (входящего в состав учреждения, в котором выполнялась работа, или регионального) или Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г.

При проведении экспериментов на животных следует указать, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

Автор несет ответственность за достоверность библиографических данных.

2. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать принятые работы. Датой регистрации статьи считается день поступления окончательного (переработанного в соответствии с замечаниями редколлегии или рецензента) варианта статьи.

3. Плата за публикацию рукописей не взимается.

4. Отправка статей осуществляется через сайт электронной редакции <https://www.cochrane.ru>. Для отправки статьи через электронную редакцию требуется подготовить следующие файлы:

— весь текстовый материал статьи (рисунки и таблицы с подписями, сведения о каждом авторе, участие авторов) одним файлом в формате Microsoft Word (файл doc, docx, rtf);

— рисунки отдельными файлами (все рисунки одной архивной папкой zip или rar);

— отсканированную форму направления с визой руководителя (файл pdf).

Перед отправкой статьи в связи с необходимостью сбора полных и корректных метаданных:

1) **обязательно** указывать идентификатор ORCID для автора, который подает статью, и желательно — для каждого автора статьи.

2) верификация англоязычных названий учреждений. Для корректности предоставляемых сведений рекомендуем авторам проверять англоязычное написание названия учреждения на сайте <https://grid.ac>

5. Требования к рисункам. Иллюстрации в тексте должны быть пронумерованы и иметь подрисовочные подписи. В тексте на рисунки должны быть ссылки. Нумерация рисунков сквозная. Рисунки прикладываются отдельными файлами в формате TIFF, JPEG или PNG. Иллюстрации, созданные или обработанные средствами Microsoft Office (в программах WORD, POWER POINT), прикладываются файлом соответствующего формата (файлы doc, docx, ppt). Каждый файл назван по номеру рисунка (например: Рис. 1, Рис. 2а, Рис. 2б и т.д.). Для отправки через систему электронной редакции все файлы рисунков объединяются в одну архивную папку zip или rar.

Кроме этого, подписи к рисункам и фотографиям группируются вместе в конце статьи. **Каждый рисунок** должен иметь общий заголовок и расшифровку всех сокращений. Недопустимо нанесение средствами MS WORD каких-либо элементов поверх вставленного в файл рукописи рисунка (стрелки, подписи) ввиду большого риска их потери на этапах редактирования и верстки. В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения, приводятся пояснения по каждой кривой. В подписях к микрофотографиям указываются метод окраски и увеличение. Все иллюстрации должны быть высокого качества. Фотографии должны иметь достаточное разрешение (>300 dpi), а цифровые и буквенные обозначения должны хорошо читаться при том размере, в котором иллюстрация будет напечатана в журнале. Если в рукописи приводятся рисунки, ранее опубликованные в других изданиях (даже если их элементы переведены с иностранного на русский язык), автор обязан предоставить в редакцию разрешение правообладателя на публикацию данного изображения в журнале «Кардиологический вестник», в противном случае это будет считаться плагиатом.

6. Требования к тексту статьи. Статья должна быть напечатана шрифтом Times New Roman, размер шрифта 14, с 1,5 интервалом между строками, все поля, кроме левого, шириной 2 см, левое поле — 3 см. Все страницы должны быть пронумерованы. Автоматический перенос слов использовать нельзя.

Объем статей не должен превышать 18 страниц (включая иллюстрации, таблицы, резюме и список литературы), рецензий и информационных сообщений — 3 страниц.

Титульный лист должен содержать 1) название статьи; 2) инициалы и фамилии авторов; 3) полное наименование учреждения, в котором работает автор, в именительном падеже с обязательным указанием статуса организации (аббревиатура перед названием) и ведомственной принадлежности; 4) полный адрес учреждения, город, почтовый индекс, страну; 5) колонтитул (сокращенный заголовок) для помещения сверху страниц в журнале.

Данный блок информации должен быть представлен как на русском, так и на английском языках. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях, или по системе BSI (British Standards Institution). На отдельной странице указываются дополнительные сведения о каждом авторе, необходимые для обработки журнала в Российском индексе научного цитирования: Ф.И.О. полностью на русском языке и в транслитерации, e-mail, почтовый адрес организации для контактов с авторами статьи (можно один на всех авторов). Для **корреспонденции** указать координаты ответственного автора (звание, должность, место работы, адрес электронной почты; номер мобильного телефона для редакции).

Дальнейший **план построения** оригинальных статей должен быть следующим: 1) резюме (250—300 слов, на русском и английском языках); 2) ключевые слова (3—10 слов, на русском и английском языках); 3) краткое введение, отражающее состояние вопроса к моменту написания статьи; 4) цель настоящего исследования; 5) материал и методы; 6) результаты; 7) обсуждение; 8) выводы по пунктам или заключение; 9) список литературы. Рукопись может сопровождать словарь терминов (несных, способных вызвать у читателя затруднения при прочтении).

Помимо общепринятых сокращений единиц измерения, физических, химических и математических величин и терминов (например, ДНК) допускаются аббревиатуры словосочетаний, часто повторяющихся в тексте. Все вводимые автором буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть расшифрованы в тексте при их первом упоминании. Не допускаются сокращения простых слов, даже если они часто повторяются. Дозы лекарственных средств, единицы измерения и другие численные величины должны быть указаны в системе СИ.

7. Оформление таблиц: необходимо обозначить номер таблицы и ее название. Сокращения слов в таблицах не допускаются. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте и обязательно должны быть обработаны статистически. Таблицы можно давать в тексте, не вынося на отдельные страницы.

8. Библиографические списки составляются с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (Uniform Requirements for Manuscripts Sub-

mitted to Biomedical Journals). Оформление библиографии как российских, так и зарубежных источников должно быть основано на Ванкуверском стиле в версии АМА (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>). **В оригинальных статьях допускается цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы — не более 60, в лекциях и других материалах — до 15.** Библиография должна содержать помимо основополагающих работ публикации за последние 5 лет.

В списке литературы все работы перечисляются в порядке их цитирования. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках.

Ссылки на неопубликованные работы не допускаются. В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены ВСЕ АВТОРЫ. Недопустимо сокращать названия статьи.

По новым правилам, учитывающим требования таких международных систем цитирования, как Web of Science и Scopus, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и соответственно должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Англоязычная часть библиографического описания ссылки должна находиться непосредственно после русскоязычной части. В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают DOI статьи, если таковой имеется. В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации.

Все ссылки на журнальные публикации должны содержать DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Проверять наличие DOI статьи следует на сайте <http://search.crossref.org/> или <https://www.citethisforme.com>.

Единственно правильное оформление ссылки DOI: <https://doi.org/10.5468/ogs.2016.59.1.1>

Правила подготовки библиографических описаний (References) русскоязычных источников для выгрузки в международные индексы цитирования

Журнальные статьи: фамилии и инициалы всех авторов в транслитерации (транслитерация — передача русского слова буквами латинского алфавита), а название статьи на английском языке следует приводить так, как оно дано в оригинальной публикации. Далее следует название русскоязычного журнала в транслитерации в стандарте BSI (автоматически транслитерация в стандарте BSI производится на странице <http://ru.translit.net/?account=bsi>), далее следуют выходные данные — год, том, номер, страницы. В круглые скобки помещают язык публикации (In Russ.). В конце библиографического описания помещают DOI статьи, если таковой имеется.

Не следует ссылаться на журнальные статьи, публикации которых не содержат перевода названия на английский язык.

Книги:

1. Гиляревский С.Р. *Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению*. М.: Медиа Сфера; 2008.
Gilyarevskii SR. *Miocardity: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu*. М.: Media Sfera; 2008. (In Russ.).

Часть книги:

1. *Инфекции, передаваемые половым путем*. Под ред. Аковбяна В.А., Прохоренкова В.И., Соколовского Е.В. М.: Медиа Сфера; 2007:11-33.
Infektsii, peredavaemye polovym putem. Pod red. Akovbyana VA, Prokhorenkova VI, Sokolovskogo EV. М.: Media Sfera; 2007:11-33. (In Russ.).

Пример:

Статьи:

1. Медведев Б.И., Сюндыюкова Е.Г., Сашенков С.Л. Плацентарная экспрессия эритропоэтина при преэклампсии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;15(1):4-8.
Medvedev BI, Syundyukova EG, Sashenkov SL. Placental expression of erythropoietin in preeclampsia. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2015;15(1):4-8. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/rosakush20151514-8>



МЕДИА
СФЕРА

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛЫ ИЗДАТЕЛЬСТВА

на сайте mediasphera.ru



Подписка на почте:

- онлайн, не выходя из дома: podpiska.pochta.ru
- в отделениях связи по подписным индексам (указаны на странице выходных данных)

Подписка через агентства, в том числе для юридических лиц:

- «Агентство Книга-Сервис»: акс.ru
- «Урал-Пресс»: ural-press.ru

По вопросам подписки:

- zakaz@mediasphera.ru
- +7 495 482 4329

51 МИЛЛИОН РОССИЯН ИМЕЮТ
ПОВЫШЕННОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ¹

87%

больных АГ в России находятся
в группе высокого СС-риска²



КОРРЕКЦИЯ ФАКТОРОВ РИСКА ПОЗВОЛЯЕТ СНИЗИТЬ
КАРДИОВАСКУЛЯРНУЮ СМЕРТНОСТЬ³

АГ — Артериальная гипертензия. **СС-риск** — сердечно-сосудистый риск.

1. Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Куценко В. А., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Евстифеева С. Е., Максимов С. А., Карамнова Н. С., Яровая Е. Б., Кулакова Н. В., Калачикова О. Н., Черных Т. М., Белова О. А., Артамонова Г. В., Индукаева Е. В., Гринштейн в. И., вибис Р. А., Дупляков Д. В., Ротарь О. П., Трубачева И. А., Серебрякова В. Н. Ефанов А. И., Конради А. О., Бойцов С. А., Драпкина О. М. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Вклад артериальной гипертензии и других факторов риска в выживаемость и смертность в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20(5): 3003. DOI: 10.15M29/172M-MM00-2021-3003 2. Наварова Е. К., Муфтеева Э. Т., Кобалава К. Д. Риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией: эволюция взглядов. Российский университет дружбы народов, Москва, Россия. Артериальная гипертензия. ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ, 2009; 15 (3). 3. Управляемые факторы риска, влияющие на смертность населения [Электронный ресурс] /Т. П. Сабгайда, А. Е. Иванова / под ред. Е. И. Аксеновой – Электрон. текстовые дан. – М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2022. – URL: <https://niioz.ru/moskovskaya-meditsina/izdaniya-nii/obzory>– Загл. с экрана. – 66 с. ISBN 978-5-907547-43-8

Информация предназначена исключительно для работников здравоохранения.

АО «Санофи Россия»

125009, Россия, г. Москва, ул. Тверская, д. 22

Тел.: +7 (495) 721-14-00

www.sanofi.ru