

# КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

№ 4, 2023

Том XVIII



ISSN 2077-6764

МЕДИА  СФЕРА

## Высокоселективный $\beta_1$ – адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами<sup>1</sup>



Эффективное снижение АД<sup>2</sup>



Хорошая переносимость<sup>2</sup>



Благоприятное воздействие на метаболические показатели<sup>3</sup>



- Один раз в сутки<sup>1</sup>
- Два механизма действия<sup>1</sup>

АД – артериальное давление, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

**Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Небилет<sup>®</sup>**

**Показания к применению:** артериальная гипертензия; стабильная хроническая сердечная недостаточность легкой и средней степени тяжести (в составе комбинированной терапии) у пациентов старше 70 лет. **Способ применения и дозы:** внутрь, один раз в сутки, желателен в одно и то же время, независимо от времени приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости. Средняя суточная доза для лечения артериальной гипертензии составляет 5 мг небиволола. Препарат Небилет<sup>®</sup> можно применять как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами. Лечение стабильной ХСН должно начинаться с постепенной титрации дозы небиволола до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Начальная доза при этом – 1,25 мг/сут. Далее осуществляется титрование доз до 2,5 – 5 мг/сут, а затем до 10 мг/сут (максимальная суточная доза). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к небивололу или к любому из компонентов препарата; печеночная недостаточность (класс В и С по классификации Чайлд-Пью) или нарушения функции печени; острая сердечная недостаточность; кардиогенный шок; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (требующая внутривенного введения препаратов, обладающих положительным инотропным действием); тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.); синдром слабости синусового узла, включая синоаурикулярную блокаду; атриовентрикулярная (АВ) блокада II и III степени (без электрокардиостимулятора); брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин до начала терапии); нелеченная феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов); метаболический ацидоз; бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе; тяжелые нарушения периферического кровообращения; непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность в этой возрастной группе не изучены); период грудного вскармливания; одновременное применение с флоксапином, сультопридом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **С осторожностью:** почечная недостаточность тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела); сахарный диабет; гиперфункция щитовидной железы; аллергические заболевания в анамнезе, псориаз; хроническая обструктивная болезнь легких; облитерирующие заболевания периферических сосудов (пережимающаяся хромота, синдром Рейно); атриовентрикулярная блокада I степени; стенокардия Принцметала; возраст старше 75 лет; артериальная гипотензия; феохромоцитома (при одновременном применении альфа-адреноблокаторов); хирургические вмешательства и общая анестезия; проведение десенсибилизирующей терапии; беременность. **Побочное действие** (ниже приведены часто встречающиеся нежелательные реакции). Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, парестезия. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, диарея, запор. Общие расстройства и нарушения в месте введения: отеки, повышенная утомляемость. **Более подробную информацию см. в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Небилет<sup>®</sup> от 07.10.2022.** РЕКЛАМА

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Небилет<sup>®</sup> от 07.10.2022. 2. Van Bortel L. M. et al.; Am J Cardiovasc Drugs 2008; 8 (1): 35-44. 3. Schmidt A. C. et al.; Clin Drug Invest 2007; 27 (12):841-849.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту врача. Подробная инструкция о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Небилет от 07.10.2022. RU\_NEV\_06\_2022\_V01\_print Дата утверждения 11.2022.

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 11.12.2023

Формат 60×90 1/8; тираж 5000 экз.

Усл. печ. л. 14

Заказ №483

Отпечатано в типографии «WAYprint»

# КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Том 18

№4 · 2023

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

#### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

#### ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

#### ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

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

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

#### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

К.Г. Адамян (Армения), академик НАН, профессор, д.м.н.  
В.А. Азизов (Азербайджан), профессор, д.м.н.  
А.Н. Закирова (Россия), профессор, д.м.н.  
Р.Д. Курбанов (Узбекистан), профессор, д.м.н.  
В.З. Ланкин (Россия), профессор, д.б.н.  
В.П. Масенко (Россия), профессор, д.м.н.  
А.Г. Мрочек (Белоруссия), академик НАН РБ, профессор, д.м.н.  
Ю.П. Никитин (Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.  
М.Ю. Огарков (Россия), профессор, д.м.н.  
О.Д. Остроумова (Россия), профессор, д.м.н.  
А.Ю. Постнов (Россия) д.м.н.  
А.Н. Рогоза (Россия), профессор, д.б.н.  
С.В. Шлык (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](http://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

№4' 2023

Vol. XVIII

# Russian Cardiology Bulletin

Vol. 18

No. 4 • 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 (Russia)

### DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

I.E. Chazova (Russia)

R.S. Akchurin (Russia)

E.V. Parfenova (Russia)

### EXECUTIVE SECRETARY

S.N. Nakonechnikov (Russia)

A.A. Skvortsov (Russia)

### ASSOCIATE EDITORS

F.T. Ageev (Russia)

D. Baldassarre (Italy)

O.L. Barbarash (Russia)

T.V. Byzova (USA)

A.S. Galyavich (Russia)

S.P. Golitsyn (Russia)

G.G. Hubulava (Russia)

V.I. Kapelko (Russia)

A.M. Karaskov (Russia)

R.S. Karpov (Russia)

Yu.A. Karpov (Russia)

V.V. Kuharchuk (Russia)

I.V. Medvedeva (Russia)

E.V. Oshchepkova (Russia)

A.N. Samko (Russia)

V.B. Sergienko (Russia)

V.P. Shirinskiy (Russia)

S.N. Tereshchenko (Russia)

S.K. Ternovoy (Russia)

V.A. Tkachuk (Russia)

### EDITORIAL BOARD

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

R.D. Kurbanov (Uzbekistan), V.Z. Lankin (Russia), V.P. Masenko (Russia),

A.G. Mrotchek (Belarus), Yu.P. Nikitin (Russia), M.Yu. Ogarkov (Russia),

O.D. Ostroumova (Russia), A.Yu. Postnov (Russia), A.N. Rogoza (Russia),

S.V. Shlyk (Russia), A.N. Zakirova (Russia)

**ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ***Парфенова Е.В., Дергилев К.В.*

Клеточная терапия в кардиологии: время надежд ..... 7

**ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ***Баранов А.А., Крестьянинов О.В., Бадоян А.Г., Хелимский Д.А., Манукян С.Н., Цыденова А.Ю., Найденов Р.А., Спиридонов А.А.*

Нарушения проводимости сердца после транскатетерной имплантации аортального клапана ..... 19

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ***Миленкина С.Г., Староверов И.И.*

Отдаленные результаты лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST с применением фармакоинвазивной стратегии с рекомбинантной проурокиназой в сравнении с первичным чрескожным коронарным вмешательством ..... 27

*Саидова М.А., Макеев М.И., Кучин И.В., Комлев А.Е., Имаев Т.Э., Акчурин Р.С.*

Транскатетерная пластика митрального клапана «край-в-край» у пациентов с тяжелой митральной недостаточностью. (Первый российский опыт однолетнего наблюдения) ..... 33

*Акчурин Р.С., Ширяев А.А., Имаев Т.Э., Меркулов Е.В., Латыпов Р.С., Лепилин П.М., Петровский Д.В., Задоя А.Н.*

Госпитальные результаты эндоваскулярного хирургического лечения больных аневризмой брюшной аорты в сочетании с предварительной реваскуляризацией миокарда при ишемической болезни сердца ..... 41

*Смирнова М.Д., Свирида О.Н., Бланкова З.Н., Фофанова Т.В., Вицень М.В., Агеев Ф.Т.*

Депрессия как предиктор повышения артериальной жесткости у больных с низким/умеренным риском сердечно-сосудистых осложнений ..... 49

*Погосова Н.В., Кучиев Д.Т., Попова А.Б., Аушева А.К., Жетишева Р.А., Баринаева И.В., Саидова М.А., Балахонова Т.В., Гомыранова Н.В., Рогоза А.Н., Шария М.А., Галаева М.А., Балащина А.Г., Стукалова О.В., Погорелова О.А., Трипотень М.И., Палеев Ф.Н., Бойцов С.А.*

Последствия COVID-19 на отдаленном этапе после госпитализации по данным клинико-инструментальных и лабораторных методов исследования ..... 56

*Бадалян С.С., Комаров Р.Н., Бабакулова Н.М., Исмаилбаев А.М.*

Качество жизни и функциональный статус пациентов после протезирования аортального клапана аутоперикардом ..... 67

*Хачиров М.Р., Черкашин Д.И., Сапельников О.В., Ускач Т.М.*

Радиочастотная катетерная абляция устойчивых форм желудочковой тахикардии у пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью с систолической дисфункцией левого желудочка. (Результаты годового наблюдения) ..... 76

*Ксанаев И.И., Певзнер А.В., Литвин А.Ю., Елфимова Е.М., Михайлова О.О., Киктев В.Г., Шлевков Н.Б., Хеймец Г.И.*

Дыхательные нарушения во время сна у больных с имплантированными кардиовертер-дефибрилляторами ..... 85

*Бубнов Д.С., Атанесян Р.В., Карданахшвили З.Б., Шамрина Н.С., Матчин Ю.Г.*

Сравнение результатов ангиокорегистрации моментального резерва кровотока с «виртуальным стентированием» и фактического стентирования при диффузном и многоуровневом поражении коронарных артерий ..... 92

**КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ**

*Галяутдинов Д.М., Власова Э.Е., Ширяев А.А., Васильев В.П., Курбанов С.К., Балахонова Т.В.,  
Погорелова О.А., Федотенков И.С., Веселова Т.Н., Акчури Р.С.*

Роль мультиспиральной компьютерной томографии и ультразвукового дуплексного сканирования  
в выборе хирургической тактики при тандемном стенозе общей и внутренней сонных артерий  
у «коронарного» пациента. ....102

**ЮБИЛЕЙ**

К юбилею Евгения Вениаминовича Арзамасцева. ....108

**ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ** .....110

**FRONT-PAGE ARTICLE**

*Parfyonova Ye.V., Dergilev K.V.*  
Cell therapy in cardiology: a time for hope .....7

**REVIEW ARTICLES**

*Baranov A.A., Krestyaninov O.V., Badoyan A.G., Khelimskii D.A., Manukyan S.N., Cydenova A.Yu., Naydenov R.A., Spiridonov A.A.*  
Conduction disturbances after transcatheter aortic valve implantation .....19

**ORIGINAL ARTICLES**

*Milenkina S.G., Staroverov I.I.*  
Long-term results of ST-segment elevation myocardial infarction management using recombinant prourokinase or primary percutaneous coronary intervention .....27

*Saidova M.A., Makeev M.I., Kuchin I.V., Komlev A.E., Imaev T.E., Akchurin R.S.*  
Transcatheter edge-to-edge mitral valve repair in patients with severe mitral regurgitation. (The first Russian experience of one-year follow-up) .....33

*Akchurin R.S., Shiryayev A.A., Imaev T.E., Merkulov E.V., Latypov R.S., Lepilin P.M., Petrovskii D.V., Zadoia A.N.*  
In-hospital outcomes of endovascular abdominal aortic aneurysm repair after previous myocardial revascularization for coronary artery disease .....41

*Smirnova M.D., Svirida O.N., Blankova Z.N., Fofanova T.V., Vitsenya M.V., Ageev F.T.*  
Depression as a predictor of high arterial stiffness in patients with low/moderate risk of cardiovascular complications .....49

*Pogosova N.V., Kuchiev D.T., Popova A.B., Ausheva A.K., Zhetisheva R.A., Barinova I.V., Saidova M.A., Balakhonova T.V., Gomyranova N.V., Rogoza A.N., Shariya M.A., Galaeva M.A., Balatsina A.G., Stukalova O.V., Pogorelova O.A., Tripoten M.I., Paleev F.N., Boytsov S.A.*  
Clinical, instrumental and laboratory data on consequences of COVID-19 in delayed period after admission. ....56

*Badalyan S.S., Komarov R.N., Babakulova N.M., Ismailbaev A.M.*  
Quality of life and functional status of patients after autologous pericardial aortic valve reconstruction .....67

*Khachirov M.R., Cherkashin D.I., Sapelnikov O.V., Uskach T.M.*  
Radiofrequency catheter ablation of sustained ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease and chronic heart failure with left ventricular systolic dysfunction. (One-year follow-up results) .....76

*Ksanaev I.I., Pevzner A.V., Litvin A.Yu., Elfimova E.M., Mikhailova O.O., Kiktev V.G., Shlevkov N.B., Kheimets G.I.*  
Sleep-related breathing disorders in patients with implanted cardioverter-defibrillators .....85

*Bubnov D.S., Atanesyan R.V., Kardanakhshvili Z.B., Shamrina N.S., Matchin Yu.G.*  
Angiocoregistration of instantaneous wave-free ratio using «virtual stenting» and results of real stenting in patients with coronary artery disease and diffuse coronary artery lesions .....92

**CLINICAL CASES**

*Galyautdinov D.M., Vlasova E.E., Shiryayev A.A., Vasiliev V.P., Kurbanov S.K., Balakhonova T.V., Pogorelova O.A., Fedotenkov I.S., Veselova T.N., Akchurin R.S.*  
Computed tomography and Doppler ultrasound in choosing surgical strategy for tandem stenosis of common and internal carotid arteries in a patient with coronary artery disease .....102

**ANNIVERSARY**

By the anniversary of E.V. Arzamastsev .....108

**INSTRUCTION FOR AUTHORS** .....110

## Клеточная терапия в кардиологии: время надежд

© Е.В. ПАРФЕНОВА, К.В. ДЕРГИЛЕВ

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

### Резюме

Более полувека сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одной из ведущих причин смертности и заболеваемости во всем мире, несмотря на прогресс в методах лечения, что диктует необходимость поиска новых терапевтических подходов. Относительно недавно таким альтернативным подходом к лечению ССЗ явилась клеточная терапия, использующая разные типы клеток. Данный обзор посвящен анализу применения в кардиологии современных терапевтических стратегий, базирующихся на использовании стволовых клеток. Обсуждаются проблемы, связанные с использованием клеточной терапии, и пути их преодоления, которые могли бы способствовать повышению эффективности этого метода лечения при заболеваниях сердца. Приводится новый взгляд на механизмы, регулирующие функции стволовых клеток с акцентом на роль микроокружения в поддержании жизнеспособности клеток и их регенеративного потенциала после трансплантации; обсуждается, как это может реализоваться в осуществимых способах доставки клеток. В качестве нового поколения клеточной регенеративной терапии предлагаются тканеинженерные конструкции в виде клеточных пластов. Обсуждаются перспективы «клеточной терапии без клеток» на основе использования экзосом стволовых клеток и развития регенеративных технологий в кардиологии на основе использования кардиомиоцитов, полученных из индуцированных плюрипотентных клеток и методами прямого репрограммирования.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, сердечная недостаточность, клеточная терапия, мезенхимные стромальные клетки, клинические исследования, экзосомы, плюрипотентные стволовые клетки, прямое репрограммирование, кардиомиоциты.

### Информация об авторах:

Парфенова Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-0969-5780>

Дергилев К.В. — <https://orcid.org/0000-0003-2712-4997>

Автор, ответственный за переписку: Парфенова Е.В. — e-mail: [yeparfyon@mail.ru](mailto:yeparfyon@mail.ru)

### Как цитировать:

Парфенова Е.В., Дергилев К.В. Клеточная терапия в кардиологии: время надежд. *Кардиологический вестник*. 2023;18(4):7–18. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2023180417>

## Cell therapy in cardiology: a time for a hope

© Ye.V. PARFYONOVA, K.V. DERGILEV

Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russia

### Abstract

Cardiovascular diseases (CVDs) are a major cause of mortality and morbidity worldwide for more than half of century despite significant advances in treatment. Therefore, we still need for novel therapeutic options. Cell therapy has recently become an alternative therapy for CVDs. This review is devoted to current therapeutic strategies based on stem cells in cardiology. We discuss some challenges arising in stem cell therapy and propose approaches that could increase efficacy of cell therapy for cardiac diseases. We focus on some new insights onto the mechanisms regulating stem cell function highlighting the role of microenvironment in maintaining stem cell viability and regenerative potential after transplantation. Cell sheets and cell patches are considered as a new generational cell-based regenerative therapy. We discuss the prospects of stem cell secretome and extracellular vesicles (exosomes) as “cell therapy without the cells” and development of cardiac regenerative medicine using human iPSC-derived cardiomyocytes and direct reprogramming.

**Keywords:** cardiovascular diseases; heart failure; cell therapy; mesenchymal stem cells; clinical trials; exosomes; pluripotent stem cells; direct cardiac reprogramming, cardiomyocytes.

### Information about the authors:

Parfyonova Ye.V. — <https://orcid.org/0000-0002-0969-5780>

Dergilev K.V. — <https://orcid.org/0000-0003-2712-4997>

Corresponding author: Parfyonova Ye.V. — e-mail: [yeparfyon@mail.ru](mailto:yeparfyon@mail.ru)

**To cite this article:**

Parfyonova YeV, Dergilev KV. Cell therapy in cardiology: a time for hope. *Russian Cardiology Bulletin*. 2023;18(4):7–18. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2023180417>

## Введение

Наряду с генной терапией, тканевой инженерией и регенеративной фармакологией клеточная терапия составляет одно из важнейших направлений новой еще развивающейся области медицины — регенеративной медицины. Хотя экспериментальные доклинические исследования по клеточной терапии в кардиологии начались еще в последнее десятилетие XX века [1, 2], интенсивное развитие это направление получило уже в XXI веке, что делает его еще очень молодым научным и медицинским направлением. Данный обзор включает мнения ведущих мировых ученых и авторов на проблемы и перспективы развития клеточной терапии в кардиологии, основываясь на последних достижениях фундаментальных исследований механизмов участия стволовых клеток в регенеративных процессах, и не сосредоточен на детальном анализе результатов клинических испытаний, который представлен в нескольких недавних обзорах [3, 4].

### История и первое поколение клеточной терапии

Клинические исследования по клеточной терапии в кардиологии начались в 2001 г. с работ французского ученого Филиппа Менаша, который использовал внутримиекардиальное введение больным с тяжелой постинфарктной сердечной недостаточностью скелетных миоцитов — клеток, регенерирующих скелетные мышцы [5]. Введенные миоциты дифференцировались в сердце в поперечно-полосатые мышечные волокна, которые механически интегрировались в миокард, препятствуя ремоделированию левого желудочка, однако не интегрировались электрически, так как поперечно-полосатые мышечные волокна не экспрессировали коннексин-43. Это было причиной жизнеугрожающих желудочковых аритмий и требовало постановки имплантируемого кардиовертер-дефибрилятора. Метод не оказался достаточно эффективным для увеличения фракции выброса, но уменьшал постинфарктное ремоделирование левого желудочка [6]. Не получив широкого распространения, метод тем не менее дал импульс целому ряду других работ, связанных уже с клетками костного мозга. Этому также способствовали и значительные успехи клеточной терапии в гематологии. Еще в 1960-е годы было показано, что трансплантация всего одной гематопозитической стволовой клетки может восстанавливать весь гемопоэз [7], и это положило начало клеточной терапии в гематологии. Позже по аналогии стали полагать, что клетки костного мозга обладают универсальными регенеративными свойствами, в том числе способны дифференцироваться в кардиомиоциты и восстанавливать миокард. В пользу этой гипотезы свидетельствовали ранние экспериментальные работы с трансгенными животными, у которых клетки костного мозга были помечены флуоресцентным белком. При моделировании у них инфаркта и мобилизации клеток костного мозга в сердце

обнаруживались кардиомиоциты с этой меткой [8, 9], что трактовалось как дифференцировка клеток костного мозга в кардиомиоциты. Способствовало этим взглядам и изучение такого явления, как химеризм донорского сердца, когда при пересадке мужчине сердца женщины в нем обнаруживали клетки с у-хромосомой, что могло свидетельствовать об участии внесердечных клеток реципиента в регенеративных процессах в пересаженном сердце [10]. Эти работы очень быстро инициировали многочисленные небольшие клинические исследования так называемого первого поколения клеточной терапии нефракционированными моноклеарными клеткам костного мозга (МНККМ). Первые работы по внутрикоронарной трансплантации МНККМ больным с острым инфарктом в Германии действительно показали весьма обнадеживающие результаты по уменьшению размера инфаркта, улучшению сократительной функции и перфузии миокарда [11], что инициировало более крупные контролируемые исследования. Однако их результаты у больных с инфарктом миокарда оказались уже менее оптимистичными [12, 13]. Нефракционированные МНККМ также не были эффективными у больных с сердечной недостаточностью как ишемического [14], так и неишемического генеза [15] в контролируемых исследованиях. Результаты самого большого метаанализа контролируемых исследований применения МНККМ оказались более чем скромными прежде всего в плане влияния на функцию сердца [16]. Это породило большое разочарование в возможностях клеточной терапии заболеваний сердца, причиной которого было не только отсутствие значимого улучшения функции сердца, но и нереалистичные ожидания, обусловленные бурной рекламной кампанией в масс-медиа в начале 2000-х годов, недостаточная изученность механизмов действия стволовых клеток при трансплантации и жесткая ориентированность на тканезамещение за счет дифференцировки трансплантированных клеток в кардиомиоциты и клетки сосудов, а также недостаточная разработка на доклиническом этапе протоколов трансплантации.

### Следующее поколение клеточной терапии

Второе поколение клеточной терапии включало использование клеток, получение которых требовало определенного процессинга в лабораторных условиях (рис. 1). К ним относились, прежде всего, мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (МСК), получаемые из костного мозга, жировой ткани, пупочной вены. Также к этому поколению относится фракция CD34+ клеток периферической крови, извлекаемая при мобилизации из костного мозга при введении G-CSF и клетки из ткани сердца: кардиосфер и *c-kit*-позитивные прогениторные клетки сердца. Результаты клинических исследований со всеми этими клетками подробно описаны в обзоре 2022 г. Роберто Болли с соавт. [3]. Кратко останавливаясь на результатах клинических исследований по второму поколению клеточной



**Рис. 1. Эволюция клеточной терапии в кардиологии.**

МСК — мезенхимные стромальные клетки; ПКС — прогениторные клетки сердца; КМЦ — кардиомиоциты; iPСК — индуцированные плюрипотентные стволовые клетки; ЭСК — эмбриональные стволовые клетки; ФБ — фибробласты.

**Fig. 1. Evolution of cell therapy in cardiology.**

MSC — mesenchymal stromal cells; PCC — progenitor heart cells; CMC — cardiomyocytes; iPSC — induced pluripotent stem cells; ESC — embryonic stem cells; FB — fibroblasts.

терапии необходимо отметить, что наиболее перспективные результаты были получены при трансплантации мультипотентных МСК больным с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). МСК являются крайне привлекательным типом постнатальных прогениторных клеток для клеточной терапии благодаря присущим им прорегенеративным свойствам. Помимо костного мозга МСК присутствуют во всех тканях и органах, занимая периваскулярный компартмент и формируя периваскулярную клеточную нишу. Они выполняют множество регуляторных функций, включая регуляцию ангиогенеза, воспаления и иммунных реакций, фибротических процессов, опосредуют регуляторное влияние нервной системы на тканевые компартменты резидентных стволовых клеток [17]. Основными характеристиками МСК являются специфический набор поверхностных маркеров (CD105<sup>+</sup>, CD90<sup>+</sup>, CD73<sup>+</sup>) при отсутствии гематопоэтических маркеров, хорошая адгезия к пластику и способность к мезодермальной дифференцировке в остеобласты, адипоциты, хондроциты и фибробласты [18]. Но особая привлекательность МСК как инструмента клеточной терапии, в частности в кардиологии, обусловлена несколькими свойствами, включающими относительную легкость выделения из тканей и экспансии в культуре, их противовоспалительные и иммуносупрессивные свойства, дающие возможность использования аллогенных клеток, полученных от молодых здоровых доноров, выраженные ангиогенные и антифибротические свойства [19]. Несмотря на то что в нескольких ранних работах была показана способность МСК дифференцироваться в эндотелиальные клетки, скелетные миоциты и кардиомиоциты [20, 21], четкого подтверждения эти свойства МСК не получили [19] и основным механизмом их регенеративных эффектов

сегодня признается паракринная активность и высвобождение внеклеточных везикул, что будет обсуждаться далее.

Весьма обнадеживающие и перспективные результаты были получены при трансэндокардиальной трансплантации МСК костного мозга в нескольких контролируемых клинических исследованиях у больных с ХСН. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование MSC-HF [22, 23] явилось первым хорошо организованным контролируемым исследованием, обеспечившем доказательства эффективности трансэндокардиальной (внутримиокардиальной) трансплантации МСК костного мозга при ишемической ХСН. Через 1 год после трансплантации была достигнута первичная конечная точка — значительное улучшение конечного систолического объема в сравнении с плацебо, помимо этого достоверно увеличилась фракция выброса (ФВ) и улучшалось качество жизни [22], а через 4 года наблюдения отмечено значительное снижение случаев возникновения стенокардии в сравнении с группой плацебо [23]. В этом исследовании впервые была продемонстрирована прямая связь между эффектом и количеством введенных клеток и убедительно доказана большая эффективность более высоких доз. Это было отчасти подтверждено и в исследовании TRIDENT [24] при трансплантации аллогенных МСК костного мозга больным с ишемической кардиомиопатией, что позволило рекомендовать использование для трансэндокардиальной трансплантации не менее 100—150 млн клеток.

Следующий важный результат был получен в сравнительном исследовании эффективности аутологичных и аллогенных МСК костного мозга при ишемической (исследование POSEIDON) [25] и дилатационной кардиомиопатии (POSEIDON-DCM) [26]). В обоих исследованиях

аллогенные МСК костного мозга, полученные от молодых здоровых доноров, оказались более эффективными, чем аутологичные клетки пациентов по таким параметрам, как уменьшение конечного диастолического объема, увеличение ФВ и дистанции 6-минутной ходьбы, улучшение качества жизни, уменьшение количества госпитализаций и случаев смерти, а также выраженности снижения уровня фактора некроза опухоли в крови. Эти результаты подчеркивают необходимость тщательного выбора как целевой группы пациентов, так и типа клеток и дозы. Самыми большими клиническими исследованиями по клеточной терапии ХСН явились контролируемые исследования II-III фазы ixCELL-DCM [27], CONCERT-HF [28] и DREAM-HF [29], в которых изучалась эффективность трансэндокардиальной внутримиекардиальной трансплантации клеток. В исследовании ixCELL-DCM у 109 пациентов с ишемической кардиомиопатией изучалась эффективность специфической фракции аутологичных мононуклеарных клеток костного мозга, содержащих МСК и макрофаги. В мультицентровом исследовании CONCERT-HF у 125 больных с ишемической ХСН оценивалась эффективность аутологичных МСК костного мозга, c-kit + прогениторных клеток сердца и комбинации этих клеток. И, наконец, в самом большом на сегодня мультицентровом исследовании DREAM-HF, включившем 537 пациентов с ишемической и неишемической ХСН в 55 североамериканских медицинских центрах, оценивалась эффективность трансплантации аллогенных МСК костного мозга. Во всех трех исследованиях, несмотря на различия в дизайне и клеточном материале, были получены весьма похожие результаты: отмечалось существенное уменьшение значительных сердечно-сосудистых событий (MACE) (сердечно-сосудистая и общая смертность, инфаркт миокарда, инсульт, госпитализации) с небольшими различиями по составу MACE, при отсутствии достоверного улучшения функции сердца. Результаты исследования DREAM-HF еще полностью не опубликованы и, возможно, будут предоставлены новые данные, которые повысят интерес медицинского сообщества к развитию технологий клеточной терапии заболеваний сердца. Одним из важнейших результатов этого исследования является длительность эффекта (30 мес) после однократной внутримиекардиальной трансплантации МСК костного мозга.

Что касается гематопозитических клеток костного мозга, то нельзя не упомянуть контролируемые исследования (фаза I, фаза II ACT-34, ACT-34 extension, фаза III RE-NEW) [30], показавшие эффективность трансэндокардиальной трансплантации селективной фракции аутологичных CD34+ клеток, получаемых путем афереза из периферической крови после мобилизации мононуклеарных клеток при введении G-CSF. Значительное увеличение общего времени нагрузки, уменьшение частоты стенокардии по сравнению с плацебо отмечено через 1 год, а через 2 года — снижение смертности и значительных сердечно-сосудистых событий (MACE). Представляя резюме основных результатов клинических исследований по клеточной терапии в кардиологии Роберто Болли с соавт. [3] констатируют следующее: все работы показали безопасность клеточной терапии; при остром инфаркте миокарда большинство исследований показали негативные результаты; наиболее перспективным типом клеток для лечения ХСН являются МСК из различных источников, причем эффекты могут сохраняться длительно даже после однократного введения клеток, более эффективными являются аллогенные

клетки молодых здоровых доноров; наилучшая конечная точка для исследований по ХСН еще не определена и разные исследования показали улучшение по различным конечным точкам (функция ЛЖ, MACE, качество жизни); необходимы хорошо организованные исследования III фазы как для подтверждения эффективности, так и для определения наилучших конечных точек.

#### Механизм действия клеточной терапии и «клеточная терапия без клеток»

За последние 20 лет произошли существенные изменения взглядов на механизмы терапевтического действия клеточной терапии в сердце, и не только в сердце. Интенсивные экспериментальные исследования показали, что при применении стволовых или прогениторных клеток взрослого организма ни о каком тканезамещении введенными клетками речь идти не может просто в силу того, что используемые клетки не способны эффективно дифференцироваться в кардиомиоциты и включаться в структуру миокарда. Более того, они полностью исчезли через несколько недель после трансплантации [31, 32]. В качестве основного регенеративного механизма постнатальных стволовых клеток в сердце на первый план выходит паракринная активность, под которой первоначально понимали только секрецию широкого спектра биологически активных факторов [33, 34]. И, действительно, многочисленные исследования секрета постнатальных стволовых/прогениторных клеток показали наличие в нем широчайшего набора факторов, непосредственно участвующих в репаративных процессах в сердце, включая факторы роста, цитокины, интерлейкины, биоактивные липиды, протеазы, широкий спектр белков внеклеточного матрикса [35—37]. В ряде работ показана возможность воспроизведения регенеративных эффектов клеток, используемых для трансплантации, просто путем введения продуктов их секреции [38, 39]. Однако позже становится ясно, что регенеративные эффекты клеточной терапии связаны не только с секрецией растворимых факторов, но и со способностью клеток высвобождать внеклеточные везикулы, в частности, нановезикулы — экзосомы, осуществляющие горизонтальный перенос генетической информации между клетками [40, 41]. Открытие внеклеточных везикул как нового механизма обмена информацией, включая генетическую — одно из важнейших открытий последних десятилетий, за которое была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине 2013 г. Это открытие позволило совершенно по-новому взглянуть и на механизмы регенеративных эффектов постнатальных стволовых клеток, рассматривая их не только, а в ряде случаев и не столько как непосредственных участников восстановления тканей за счет дифференцировки в ее клетки и интеграции в ткань, сколько как важнейших регуляторов и организаторов участия других клеток ткани в регенеративных процессах. Экзосомы стволовых клеток содержат широкий набор регуляторных молекул, включающий транскрипционные факторы, матричные РНК и регуляторные микроРНК, длинные некодирующие РНК, которые отвечают за регуляцию важнейших клеточных процессов. Перенос экзосом в клетки поврежденной ткани, включая резидентные прогениторные клетки, может запускать в них регенеративную программу: стимулировать пролиферацию, дифференцировку, подавлять апоптоз,

модулировать иммунные реакции, фибротические процессы, секреторную активность [42, 43]. Так потенциально за счет высвобождения внеклеточных везикул, в частности нановезикул экзосом, стволовые клетки могут воздействовать на процессы, приводящие к истончению стенки левого желудочка и патологическому ремоделированию: подавлять излишнее воспаление, препятствовать развитию фиброза, подавлять апоптоз кардиомиоцитов, уменьшать митохондриальную дисфункцию и оксидативный стресс, уменьшать нарушение кальциевого метаболизма кардиомиоцитов и активировать эндогенные процессы регенерации. Это делает экзосомы стволовых клеток крайне привлекательным инструментом так называемой «клеточной терапии без клеток» [44, 45]. Как инструмент терапии, экзосомы даже более привлекательны, чем высвобождающие их клетки за счет целого ряда свойств. Они окружены мембраной, аналогичной клеточной, защищающей их содержимое от разрушения ферментами; присутствуют во всех жидкостях организма, проникают через все биологические барьеры, поэтому могут переносить свое содержимое на большие расстояния; продуцируются практически всеми клетками, низкоиммуногенны, что создает возможность аллогенного применения; могут длительно храниться, не теряют свойств при замораживании и размораживании; содержат широкий набор прорегенеративных молекул и могут легко модифицироваться под определенную цель (перенос лекарственного соединения, микроРНК, белковых молекул); могут использоваться для адресной доставки путем нацеливания на определенные клетки при модификации мембранных молекул; представляют собой «продукт с полки», готовый к использованию.

В недавних наиболее полных обзорах, посвященных исследованиям внеклеточных везикул при сердечно-сосудистых заболеваниях [46, 47], проанализировано 50 доклинических работ. Из них 46 на грызунах и 4 на крупных животных мини-свиньях и приматах по внутримиекардиальной трансплантации внеклеточных везикул стволовых клеток на моделях ИМ и ишемии-реперфузии. Внеклеточные везикулы получали от различных стволовых клеток, но в большинстве исследований от различных МСК, в том числе гипоксических и модифицированных АКТ, сиртуин-1, HIF-1 $\alpha$ , SDF-1, нагруженных различными микроРНК и длинными некодирующими РНК. Обращает на себя внимание, что во всех работах как на мелких животных, так и на крупных были получены практически одинаковые результаты: увеличение фракции выброса и фракционного укорочения, уменьшение постинфарктного ремоделирования, стимуляция ангиогенеза, уменьшение размера инфаркта и постинфарктного фиброза, уменьшение апоптоза КМЦ, повышение пролиферации кардиомиоцитов, уменьшение воспаления.

Особо хотелось бы отметить две недавние работы, открывающие перспективы более широкого клинического использования экзосом. В исследовании J. Yao и соавт. [48] разработан минимально инвазивный способ введения экзосом МСК в фибриновом спрее в полость перикарда прямо на эпикард. Такой способ доставки экзосом оказался более эффективным в сравнении с внутримиекардиальными инъекциями как в отношении эффективности доставки экзосом в сердце, так и восстановления функции сердца, предотвращения постинфарктного ремоделирования, сохранения жизнеспособного миокарда и уменьшения размера инфаркта, что было продемонстрировано и на модели

у мыши и у мини-свиньи. В другой работе внутривенное введение экзосом иммортализованных клеток кардиосферы крысам с моделью фиброза миокарда и недостаточностью с сохраненной фракцией выброса приводило к реверсии фиброза, уменьшению воспаления и значительно снижало процент индуцированной фибрилляции предсердий [49]. Учитывая возможность малоинвазивной доставки, технология использования экзосом стволовых и прогениторных клеток в качестве инструмента регенеративной терапии в кардиологии представляется крайне перспективной. Здесь хотелось бы привести цитату (перевод с англ.) из обзора Silvestre and Menasche [50] о том, что «эволюция теории участия стволовых клеток в регенерации сердца может закончиться с разработкой бесклеточных технологий с множественными клеточными мишенями, включая кардиомиоциты», в чем, несомненно, есть доля правды. Однако эффективность применения препаратов на основе продуктов секреции и внеклеточных везикул прогениторных клеток еще необходимо доказать в клинических испытаниях. Хотя технология использования экзосом уже шагнула в клинические исследования, в кардиологии таких исследований пока крайне мало по сравнению с онкологией. На *ClinicalTrials.gov* зарегистрировано 2 исследования: Safety Evaluation of Intracoronary Infusion of Extracellular Vesicles Following Coronary Stent Implantation NCT04327635, США; и Treatment of Non-ischemic Cardiomyopathies by Intravenous Extracellular Vesicles of Cardiovascular Progenitor Cells (SECRET-HF) NCT05774509, Франция, которые завершаются в 2025—2026 гг.

#### **Повышение выживаемости клеток. Доставка с помощью тканеинженерных конструкций**

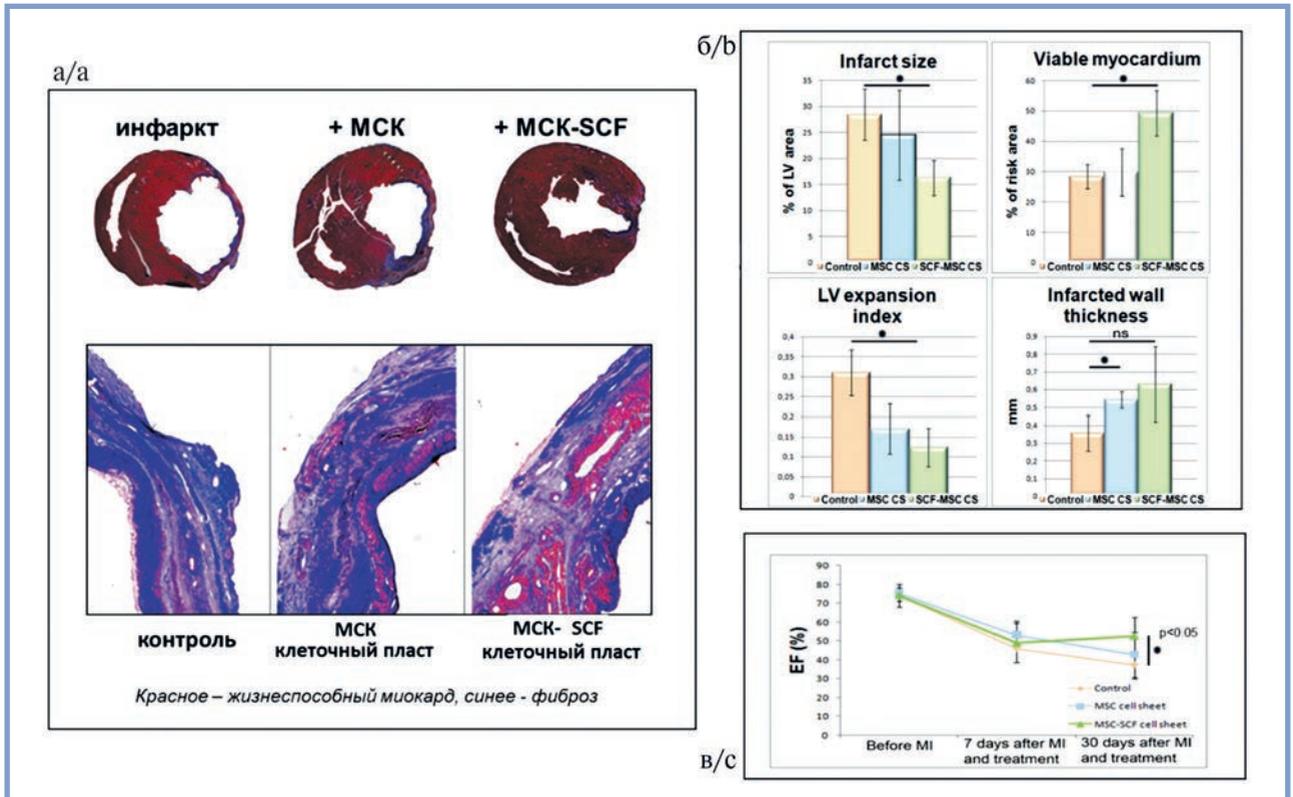
Если продукты секреции и экзосомы стволовых клеток отвечают за регенеративные эффекты клеток, то возникает естественный вопрос: почему же весь этот паракринный регенеративный потенциал не был в достаточной мере реализован, особенно в первом поколении клеточной терапии, иными словами, что мешает трансплантированным стволовым клеткам оказывать эффекты за счет секреции биологически активных факторов и высвобождения экзосом? Одна из основных причин — гибель большей части клеток при трансплантации их в виде клеточной суспензии через иглу, что использовалось во всех исследованиях по клеточной терапии. В ряде экспериментальных работ было убедительно показано, что количество клеток в миокарде падает в несколько раз уже через день после трансплантации и единичные проценты остаются через несколько дней при внутрикорономарном способе введения; несколько лучше ситуация при внутримиекардиальном введении, но через неделю в миокарде остается менее 8% от введенных клеток [51]. В то же время восстановление функции сердца после экспериментального инфаркта напрямую зависит от количества оставшихся в миокарде клеток [52]. Это отчасти объясняет и зависимость эффективности клеточной терапии ХСН от количества введенных МСК, показанную в клиническом исследовании MSC-HF [22, 23]. Другим подходом к повышению выживаемости и эффективности клеточной терапии может быть использование альтернативного способа трансплантации клеток — не в виде суспензии, а в виде различного рода тканеинженерных конструкций, сохраняющих поддерживающее жизнеспособность кле-

ток микроокружение. Еще в конце 70-х годов прошлого века Реймондом Шоффилдом была сформулирована концепция ниши стволовой клетки [53], развитая в последующем во многих работах [54—56], показавших, что стволовые клетки не автономны, что они функционируют только в специальном микроокружении — клеточных нишах, которые контролируют, направляют и поддерживают жизнь и функционирование стволовых клеток за счет контактов с другими клетками и с внеклеточным матриксом, паракринными сигналами и везикулами окружающих клеток, метаболическими воздействиями. Перевод клеток в суспензию при трансплантации нарушает все эти сигналы и способствует уходу клеток в апоптоз (аноиксис), дополнительное повреждение оказывает введение через иглу и, наконец, провоспалительное окружение в ткани поврежденного сердца не дает им необходимого для реализации регенеративных свойств рецептивного микроокружения. Для решения этой проблемы используется трансплантация клеток в составе гелей [57], вместе с другими типами прогениторных клеток [27, 28] или в составе тканеинженерных конструкций различной сложности, хотя бы отчасти моделирующих микроокружение клеточной ниши [58]. Мы использовали трансплантацию клеток в виде простых тканеинженерных конструкций — так называемых клеточных пластов (cell sheets), — образованных несколькими слоями клеток (МСК и/или васкулогенными прогениторными клетками сердца) и наработанным ими же внеклеточным матриксом. Пласты получали в специальных условиях культивирования на чашках, покрытых термочувствительным полимером [59]. Это позволяло эффективно без повреждений откреплять клеточные пласты просто при изменении температуры. В таких пластах клетки сохраняют контакты друг с другом через коннексыны, пролиферируют, практически не уходят в апоптоз, вступают в дифференцировку в кардиоваскулярном направлении и активно синтезируют белки внеклеточного матрикса коллагены 1 и 3 типов и фибронектин [60]. Более того, в пластах значительно возрастает паракринная активность клеток [61]. При формировании конструкций из разных типов прогениторных клеток — МСК и васкулогенных прогениторных клеток сердца (ПКС) — мы наблюдали взаимное влияние клеток, отчасти моделирующее взаимоотношение в периваскулярной клеточной нише [62]. Так, МСК в составе комбинированной конструкции повышали пролиферацию и выживаемость ПКС за счет как паракринной активности, так и прямого межклеточного взаимодействия путем связывания лигандов системы Notch сигналинга — Jagged 1 и DLL4, располагающихся на поверхности МСК, с рецепторами Notch на поверхности ПКС. Это способствовало инициации дифференцировки ПКС в эндотелиальном направлении. Таким образом, в пластах хотя бы частично сохраняется привычное клеточное микроокружение, поддерживающее их жизнеспособность и регенеративные свойства. При трансплантации клеток в виде таких пластов на эпикардиальную поверхность сердца крысы с моделью инфаркта выживает в течение 2—3 нед не менее 70% клеток, сохраняющих паракринную активность [63]. В зоне миокарда под трансплантатом наблюдается стимуляция ангиогенеза и пролиферации кардиомиоцитов за счет паракринной активности клеток пласта. Избирательно увеличивая паракринную активность за счет генетической модификации клеток, можно получать пласты с нужными свойствами [64], например, с ангиогенной активностью для стимуляции ангиоге-

неза в ишемизированных тканях. Так, в нашей совместной работе с коллегами из университета Тайпея мы получили пласты, гиперпродуцирующие активатор ангиогенеза VEGF. Эпикардиальная трансплантация таких пластов на область инфаркта у кролика позволила значительно улучшить фракцию выброса [65]). В другой работе мы получили пласты для стимуляции эндогенных регенеративных процессов, для чего модифицировали их вирусом, содержащим ген фактора стволовых клеток, который стимулирует хемотаксис эндогенных стволовых клеток [66]. Эпикардиальная трансплантация таких пластов на область инфаркта у крысы вызывала накопление эндогенных стволовых клеток в перинфарктной зоне и значительно стимулировала ангиогенез. Через месяц в опытной группе наблюдалось значительное увеличение зоны жизнеспособного миокарда в области левого желудочка, уменьшение индекса дилатации и увеличение толщины его стенки в области инфаркта. При этом фракция выброса достоверно возросла, тогда как в контрольных группах этого не наблюдалось [66] (рис. 2). Столь существенное увеличение зоны жизнеспособного миокарда может быть следствием активации регенеративных процессов и подавления апоптоза кардиомиоцитов под влиянием паракринных сигналов из трансплантата. Если говорить о перспективах клинического применения этой технологии, то она уже сделала небольшой шаг в клинику: подобные пласты из прогениторных клеток сердца, полученных из эмбриональных стволовых клеток, были трансплантированы во время аортокоронарного шунтирования пациентам с тяжелой постинфарктной сердечной недостаточностью и фракцией выброса менее 30% [67]. Исследование показало выполнимость и безопасность такой трансплантации и тенденцию к улучшению функции сердца. Таким образом, эпикардиальная трансплантация стволовых и прогениторных клеток в виде клеточных пластов может представлять рациональную альтернативу введению клеточной суспензии, обеспечивая выживаемость клеток и их регенеративные эффекты за счет длительной паракринной активности и высвобождения везикул.

#### **Замещение утраченных кардиомиоцитов: получение кардиомиоцитов из плюрипотентных стволовых клеток и методами прямого репрограммирования фибробластов**

Кардинальное решение проблемы сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса возможно только с помощью технологий восполнения утраченных кардиомиоцитов. Что же есть сегодня в этой области? Прежде всего сейчас совершенно ясно, что ни один из видов постнатальных стволовых клеток не способен дифференцироваться в полноценные функциональные кардиомиоциты. Более или менее зрелые кардиомиоциты могут быть получены путем дифференцировки только из плюрипотентных клеток, каковыми являются эмбриональные стволовые клетки, получаемые из внутренней массы бластоциты, и пациент-специфические индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК), получаемые из соматических клеток пациента (фибробластов, мононуклеарных клеток крови) путем экспрессии в них транскрипционных факторов или микроРНК, экспрессированных в эмбриональных стволовых клетках [68] (рис. 3). Кардиомиоциты, образованные в результате дифференцировки ИПСК, являются



**Рис. 2.** Эпикариальная трансплантация MCK-SCF клеточного пласта из генетически модифицированные MCK, гиперпродуцирующих фактор стволовых клеток (SCF), уменьшает постинфарктное ремоделирование сердца крысы.

а — срезы сердца, окрашенные по Маллори. Красное — жизнеспособный миокард. Синее — коллаген (фиброз). Группы: инфаркт (контрольная группа) — моделирование инфаркта без трансплантации клеточного пласта; +MCK — инфаркт с трансплантацией клеточного пласта из MCK; +MCK-SCF — инфаркт с трансплантацией клеточного пласта из MCK, гиперпродуцирующих SCF; б — количественный анализ морфометрических параметров левого желудочка: размер инфаркта; процент жизнеспособного миокарда; индекс расширения левого желудочка; толщина стенки в области инфаркта. Данные представлены как среднее + стандартное отклонение; (Mann—Whitney *U*-test). «\*» указывают статистически значимые различия между группами; в — динамика фракции выброса левого желудочка (ЭхоКГ) до моделирования инфаркта, через 7 и 30 дней после инфаркта. «\*» указывает достоверное различие между контрольной группой и группой с трансплантацией клеточного пласта из MCK, гиперпродуцирующих SCF;  $p=0,037$ . В группах по 7—10 животных. Рисунок заимствован их статьи К. Dergilev и соавт. [66].

**Fig. 2.** Epicardial transplantation of MSCs-SCF cell layer from genetically modified MSCs hyperproducing stem cell factor (SCF) reduces postinfarction remodeling of rat heart.

а — sections of the heart, colored by Mallory. Red is a viable myocardium. The blue one is collagen (fibrosis). Groups: infarction (control group) — modeling of infarction without cell layer transplantation; +MSCs — infarction with cell layer transplantation from MSCs; +MSCs-SCF — infarction with cell layer transplantation from MSCs hyperproducing SCF; б — quantitative analysis of morphometric parameters of the left ventricle: infarction size; percentage of viable myocardium; expansion index left ventricle; wall thickness in the infarction area. The data is presented as mean + standard deviation; (Mann—Whitney *U*-test). Asterisks indicate statistically significant differences between the groups; в — dynamics of the left ventricular ejection fraction (EchoCG) before the heart attack simulation, 7 and 30 days after the heart attack. The asterisk indicates a significant difference between the control group and the group with cell layer transplantation from MSCs hyperproducing SCF;  $p=0.037$ . In groups of 7—10 animals. The figure is borrowed from their article by K. Dergilev, et al. [66].

пациент-специфическими и не подвергаются отторжению, в отличие от кардиомиоцитов, которые получены из эмбриональных стволовых клеток, требующих иммуносупрессивной терапии. Сегодня получение индуцированных плюрипотентных клеток проводится почти рутинно во многих лабораториях мира; разработаны достаточно эффективные протоколы дифференцировки в различные типы кардиомиоцитов, включая пейсмейкерные клетки, которые могут быть использованы для создания биологических пейсмейкеров [68—70]. Кардиомиоциты, получаемые из плюрипотентных клеток, широко используются в эксперименте для трансплантации в сердце и получения тканеинженерных конструкций, в том числе и конструкций в виде клеточных пластов [71, 72]. Эффективность восстановления функции сердца при трансплантации кардиомиоцитов, полученных из эмбриональных стволовых клеток (ЭСК) и ИПСК человека, была продемонстрирована на моделях

инфаркта у нечеловекообразных приматов и мини-свиней. Графт из кардиомиоцитов, полученных из ЭСК человека, хорошо интегрировался в миокард примата, сопрягался электрически и механически с миокардом реципиента и не вызывал фатальных аритмий [72]. Клеточный пласт, полученный из кардиомиоцитов, дифференцированных из ИПСК человека, эффективно восстанавливал функцию сердца при трансплантации на зону инфаркта у свиньи [71]. Внутримиокардиальная трансплантация в желатиновом геле сфероидов, образованных кардиомиоцитами, полученными из ИПСК человека в сердце свиньи с моделью инфаркта не вызывали каких либо осложнений и эффективно восстанавливала функцию сердца [73]. Эффективность кардиомиоцитов, полученных из ИПСК и ЭСК, уже исследуется в клинике.

В настоящее время инициировано 8 клинических исследований 1—2-й фазы по трансплантации кардиомио-

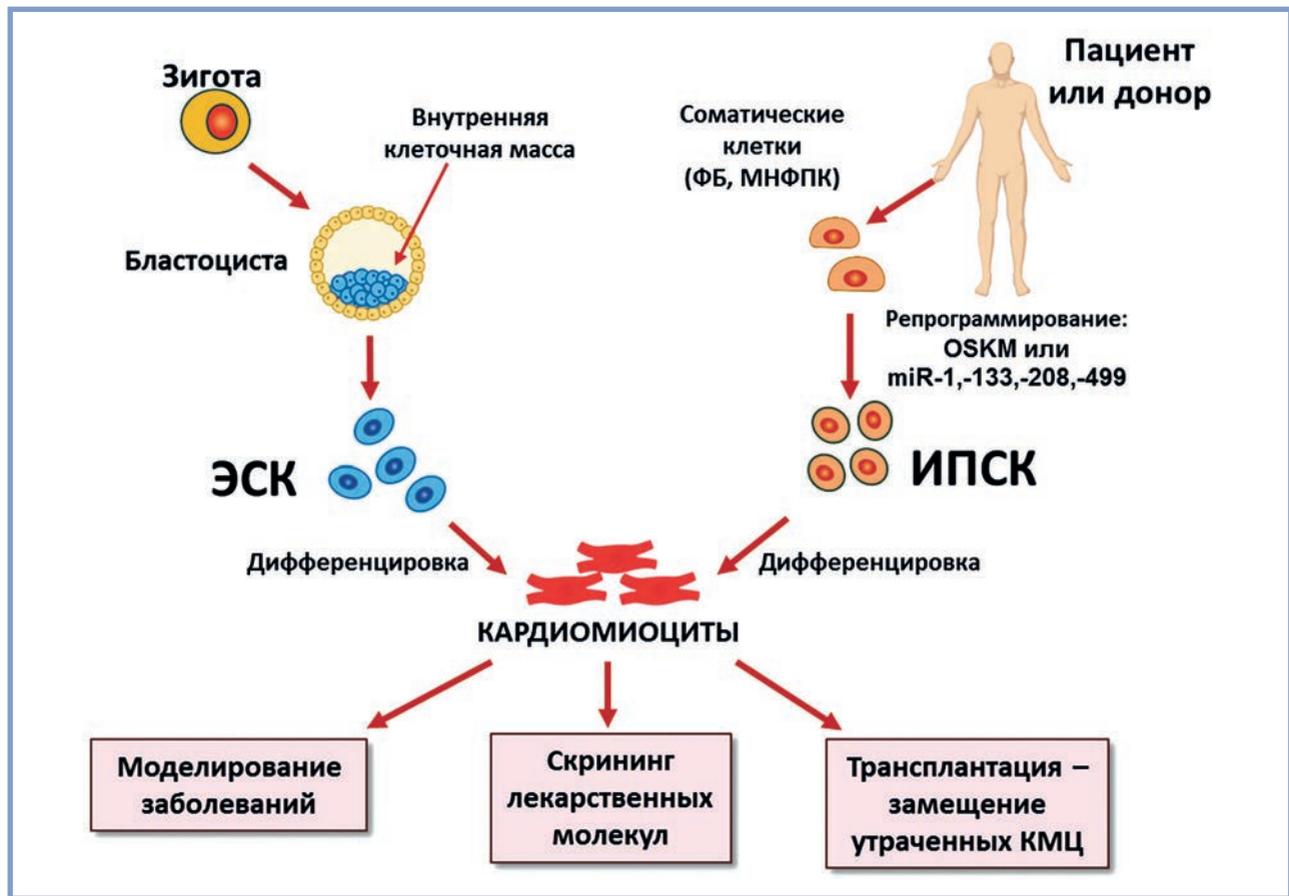


Рис. 3. Кардиомиоциты *in vitro* могут быть получены из плюрипотентных клеток.  
Fig. 3. Cardiomyocytes *in vitro* can be obtained from pluripotent cells.

цитов, полученных из плюрипотентных клеток больным с ХСН (A Study of iPS Cell-derived Cardiomyocyte Spheroids (HS-001) in Patients With Heart Failure (LAPiS Study) (LAPiS) NCT04945018, Japan; IPS Differentiated Cardiomyocytes Vein Transplantation for Chronic Heart Failure (IDCVTCHF) NCT03759405, China; Treating Heart Failure With hPSC-CMs (HEAL-CHF) NCT03763136, China; Treating Heart Failure With hiPSC-CMs NCT05223894, China; Allogeneic iPSC-derived Cardiomyocyte Therapy in Patients With Worsening Ischemic Heart Failure. NCT05566600, China; Human Embryonic Stem Cell-Derived Cardiomyocyte Therapy for Chronic Ischemic Left Ventricular Dysfunction (HECTOR). NCT05068674, USA; Clinical Trial of Human (Allogeneic) iPSC Cell-derived Cardiomyocytes Sheet for Ischemic Cardiomyopathy. NCT04696328, Japan; Treating Congestive HF With hiPSC-CMs Through Endocardial Injection. NCT04982081, China). Вполне вероятно, что в ближайшем будущем мы будем иметь данные о возможности эффективного замещения утраченных кардиомиоцитов.

Другой способ получения кардиомиоцитов основан технологией прямого репрограммирования (трансдифференцировки) фибробластов в кардиомиоциты (минуя стадию плюрипотентных клеток) путем введения в них транскрипционных факторов или микроРНК, активных на более поздних этапах эмбриогенеза — в период активного кардиогенеза. Такая попытка была успешно предпринята в 2010 г. в Калифорнии [74]. С помощью вирусной экспрессии

трех транскрипционных факторов, экспрессированных в эмбриональном сердце в период активного кардиогенеза, удалось из фибробластов сразу получить кардиомиоциты, названные индуцированными кардиомиоцитами. Несмотря на то что для прямого репрограммирования было разработано много репрограммирующих коктейлей, его эффективность в получении более зрелых кардиомиоцитов была недостаточно высокой [75, 76]. Работами последних лет эффективность прямого репрограммирования фибробластов в кардиомиоциты удалось повысить в сравнении с эффективностью репрограммирования первых работ с помощью сложных репрограммирующих коктейлей, включающих помимо транскрипционных факторов и микроРНК, малые молекулы, эпигенетические модификаторы, противовоспалительные препараты (диклофенак) [77, 78]. Это дает надежды на разработку в обозримом будущем эффективной и безопасной технологии получения пациент-специфических кардиомиоцитов из фибробластов, минуя стадию плюрипотентных клеток. Но наиболее привлекательной является возможность перепрограммировать фибробласты сердца в кардиомиоциты *in vivo* прямо в формирующемся рубце с помощью прямого введения в сердце в вирусном векторе тех же транскрипционных факторов или микроРНК [79, 80]. Неожиданно эффективность репрограммирования *in vivo* оказалась существенно выше, чем *in vitro*: отмечено образование новых кардиомиоцитов, сокращение размера постинфарктного фиброза

на 50%, улучшение функции сердца (ФВ) на 14%, что регистрировалось даже через 1 год. Вероятно, естественное микроокружение ткани сердца наряду с механическими воздействиями способствовали более эффективному перепрограммированию эндогенных фибробластов рубца в кардиомиоциты. Определенный шаг в сторону трансляции этой технологии в клинику был сделан в относительно недавних работах, показавших возможность перепрограммирования фибробластов рубца в кардиомиоциты с помощью неинтегрирующихся вирусов, которые в отличие от ранее используемых ретровирусов могут применяться в клинике [81]. Оставался открытым вопрос о возможности репрограммирования фибробластов в кардиомиоциты не в формирующемся постинфарктном рубце, а в старом, уже давно сформированном рубце. Ответ на этот вопрос был получен совсем недавно. В работе Н. Тани с соавт., опубликованной в *Circulation* в январе 2023 г. [82], была убедительно продемонстрирована возможность репрограммирования фибробластов в кардиомиоциты в старом рубце. Авторы использовали трансгенных мышей, у которых можно было вызвать гиперэкспрессию репрограммирующих факторов на этапе сформированного постинфарктного фиброза путем введения тамоксифена. Было показано репрограммирование примерно 2% фибробластов в рубце в кардиомиоциты, что позволило существенно увеличить ФВ и уменьшить фиброз за счет конверсии профибротических фибробластов в неактивные фибробласты. Антифибротический эффект прямого репрограммирования был обусловлен супрессией транскрипционного фактора Meox1, ключевого регулятора активации фибробластов. По своему потенциалу технология прямого репрограммирования фибробластов в кардиомиоциты *in vivo* способна привести к революционным изменениям в лечении больных с сердечной недостаточностью, однако эти исследования пока находятся на экспериментальной стадии и еще слишком много вопросов остаются открытыми, требующими дальнейших экспериментальных исследований.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Marelli D, Desrosiers C, el-Alfy M, Kao RL, Chiu RC. Cell transplantation for myocardial repair: an experimental approach. *Cell Transplantation*. 1992;1(6):383-390. <https://doi.org/10.1177/096368979200100602>
2. Reinlib L, Field L. Cell transplantation as future therapy for cardiovascular disease? A workshop of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2000;101(18):E182-187. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.18.e182>
3. Bolli R, Solankhi M, Tang XL, Kahlon A. Cell therapy in patients with heart failure: a comprehensive review and emerging concepts. *Cardiovascular Research*. 2022;118(4):951-976. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab135>
4. Braunwald E. Cell-Based Therapy in Cardiac Regeneration: An Overview. *Circulation Research*. 2018;123(2):132-137. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.313484>
5. Menasché P, Hagege AA, Scorsin M, Pouzet B, Desnos M, Duboc D, Schwartz K, Vilquin JT, Marolleau JP. Myoblast transplantation for heart failure. *Lancet*. 2001;357(9252):279-280. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)03617-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)03617-5)
6. Menasché P, Alfieri O, Janssens S, McKenna W, Reichenspurner H, Trinquart L, Vilquin JT, Marolleau JP, Seymour B, Larghero J, Lake S, Chatellier G, Solomon S, Desnos M, Hagege AA. The Myoblast Autologous Grafting in Ischemic Cardiomyopathy (MAGIC) trial: first randomized placebo-controlled study of myoblast transplantation. *Circulation*. 2008;117:1189-1200. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.107.734103>
7. Becker AJ, McCulloch EA, Till JE. Cytological demonstration of the clonal nature of spleen colonies derived from transplanted mouse marrow cells. *Nature*. 1963;197:452-454. <https://doi.org/10.1038/197452a0>
8. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, Pickel J, McKay R, Nadal-Ginard B, Bodine DM, Leri A, Anversa P. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature*. 2001;410(6829):701-705. <https://doi.org/10.1038/35070587>
9. Mitsuhiro Kudo Yigang Wang, Maqsood A Wani, Meifeng Xu, Ahmar Ayub, Muhammad Ashraf Implantation of bone marrow stem cells reduces the infarction and fibrosis in ischemic mouse heart. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2003;35(9):1113-1119. [https://doi.org/10.1016/s0022-2828\(03\)00211-6](https://doi.org/10.1016/s0022-2828(03)00211-6)
10. Quaini F, Urbanek K, Beltrami AP, Finato N, Beltrami CA, Nadal-Ginard B, Kajstura J, Leri A, Anversa P. Chimerism of the transplanted heart. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(1):5-15. <https://doi.org/10.1056/nejmoa012081>
11. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Gattermann N, Hernandez A, Sorg RV, Kögler G, Wernet P. Intrakoronare, humane autologe Stammzelltransplantation zur Myokardregeneration nach Herzinfarkt [Intracoronary, human autologous stem cell transplantation for myocardial regeneration following

## Закключение

Обобщая все вышеизложенное, следует подчеркнуть, что сегодня клеточная терапия занимает важное место среди развивающихся регенеративных технологий. Перспективы этой технологии в лечении заболеваний сердца связаны с разработкой способов трансплантации клеток, сохраняющих их жизнеспособность и регенеративные свойства (**см. рис. 1**). Это и трансплантация клеток в составе различных матриц, в клеточных пластах, комбинаций нескольких типов клеток, поддерживающих друг друга паракринными механизмами, это и использование продуктов паракринной активности клеток — их секрета, экзосом, специально нагруженных целевыми микроРНК, и, наконец, использование кардиомиоцитов, полученных из плюрипотентных клеток для замещения утраченных кардиомиоцитов. Несомненно, перспективы эффективного восстановления функции сердца и утраченного миокарда связаны с развитием технологии тканевой инженерии сердца, связанной с использованием тканеинженерных конструкций из кардиомиоцитов, полученных из ИПСК, а также с развитием технологии прямого репрограммирования, особенно репрограммирования *in vivo*, хотя это уже не клеточная, а генная терапия.

## Источник финансирования

Работа поддержана грантом РФФИ №19-15-00384 «Исследование механизмов активации эпикарда при повреждении сердца и возможности стимулировать репаративный ангиогенез и репарацию миокарда после ишемического повреждения путем активирующих воздействий на эпикард» (рук. Е.В. Парфенова).

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

- myocardial infarction]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2001;126(34-35):932-998. German. <https://doi.org/10.1055/s-2001-16579-2>
12. Schächinger V, Assmus B, Britten MB, Honold J, Lehmann R, Teupe C, Abolmaali ND, Vogl TJ, Hofmann WK, Martin H, Dimmeler S, Zeiher AM. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(8):1690-1699. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.08.014>
  13. Schächinger V, Erbs S, Elsässer A, Haberbosch W, Hambrecht R, Hölscher-mann H, Yu J, Corti R, Mathey DG, Hamm CW, Süselbeck T, Werner N, Haase J, Neuzner J, Germing A, Mark B, Assmus B, Tonn T, Dimmeler S, Zeiher AM; REPAIR-AMI Investigators. Improved clinical outcome after intracoronary administration of bone-marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction: final 1-year results of the REPAIR-AMI trial. *European Heart Journal*. 2006;27(23):2775-2783. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl388>
  14. Perin EC, Willerson JT, Pepine CJ, Henry TD, Ellis SG, Zhao DX, Silva GV, Lai D, Thomas JD, Kronenberg MW, Martin AD, Anderson RD, Traverse JH, Penn MS, Anwaruddin S, Hatzopoulos AK, Gee AP, Taylor DA, Cogle CR, Smith D, Westbrook L, Chen J, Handberg E, Olson RE, Geither C, Bowman S, Francescon J, Baraniuk S, Piller LB, Simpson LM, Loghin C, Aguilar D, Richman S, Zierold C, Bettencourt J, Sayre SL, Vojvodic RW, Skarlatos SI, Gordon DJ, Ebert RF, Kwak M, Moye LA, Simari RD; Cardiovascular Cell Therapy Research Network (CCTRN). Effect of transendocardial delivery of autologous bone marrow mononuclear cells on functional capacity, left ventricular function, and perfusion in chronic heart failure: the FOCUS-CCTRN trial. *JAMA*. 2012;307(16):1717-1726. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.418>
  15. Xiao W, Guo S, Gao C, Dai G, Gao Y, Li M, Wang X, Hu D. A Randomized Comparative Study on the Efficacy of Intracoronary Infusion of Autologous Bone Marrow Mononuclear Cells and Mesenchymal Stem Cells in Patients With Dilated Cardiomyopathy. *International Heart Journal*. 2017;58(2):238-144. <https://doi.org/10.1536/ihj.16-328>
  16. Afzal MR, Samanta A, Shah ZI, Jeevanantham V, Abdel-Latif A, Zuba-Surma EK, Dawn B. Adult Bone Marrow Cell Therapy for Ischemic Heart Disease: Evidence and Insights From Randomized Controlled Trials. *Circulation Research*. 2015;117(6):558-575. <https://doi.org/10.1161/circresaha.114.304792>
  17. Naji A, Eitoku M, Favier B, Deschaseaux F, Rouas-Freiss N, Suganuma N. Biological functions of mesenchymal stem cells and clinical implications. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2019;76(17):3323-3348. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03125-1>
  18. Dominici M, Le Blanc K, Mueller J, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, Deans R, Keating A, Prockop DJ, Horwitz E. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8(4):315-317. <https://doi.org/10.1080/14653240600855905>
  19. Williams AR, Hare JM. Mesenchymal stem cells: biology, pathophysiology, translational findings, and therapeutic implications for cardiac disease. *Circulation Research*. 2011;109(8):923-940. <https://doi.org/10.1161/circresaha.111.243147>
  20. Toma C, Pittenger MF, Cahill KS, Byrne BJ, Kessler PD. Human mesenchymal stem cells differentiate to a cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart. *Circulation*. 2002;105(1):93-98. <https://doi.org/10.1161/hc10102.101442>
  21. Silva GV, Litovsky S, Assad JA, Sousa AL, Martin BJ, Vela D, Coulter SC, Lin J, Ober J, Vaughn WK, Branco RV, Oliveira EM, He R, Geng YJ, Willerson JT, Perin EC. Mesenchymal stem cells differentiate into an endothelial phenotype, enhance vascular density, and improve heart function in a canine chronic ischemia model. *Circulation*. 2005;111(2):150-156. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000151812.86142.45>
  22. Mathiasen AB, Qayyum AA, Jørgensen E, Helqvist S, Fischer-Nielsen A, Kofoed KF, Haack-Sørensen M, Eklund A, Kastrup J. Bone marrow-derived mesenchymal stromal cell treatment in patients with severe ischaemic heart failure: a randomized placebo-controlled trial (MSC-HF trial). *European Heart Journal*. 2015;36(27):1744-1753. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv136>
  23. Mathiasen AB, Qayyum AA, Jørgensen E, Helqvist S, Kofoed KF, Haack-Sørensen M, Eklund A, Kastrup J. Bone marrow-derived mesenchymal stromal cell treatment in patients with ischaemic heart failure: final 4-year follow-up of the MSC-HF trial. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(5):884-892. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1700>
  24. Florea V, Rieger AC, DiFede DL, El-Khorazaty J, Natsumeda M, Banerjee VN, Tompkins BA, Khan A, Schulman IH, Landin AM, Mushtaq M, Golpanian S, Lowery MH, Byrnes JJ, Hendel RC, Cohen MG, Valasak
  - ki K, Pujol MV, Ghersin E, Miki R, Delgado C, Abuzeid F, Vidro-Casiano M, Saltzman RG, DaFonseca D, Caceres LV, Ramdas KN, Mendizabal A, Heldman AW, Mitrani RD, Hare JM. Dose Comparison Study of Allogeneic Mesenchymal Stem Cells in Patients With Ischemic Cardiomyopathy (The TRIDENT Study). *Circulation Research*. 2017;121(11):1279-1290. <https://doi.org/10.1161/circresaha.117.311827>
  25. Hare JM, Fishman JE, Gerstenblith G, DiFede Velazquez DL, Zambrano JP, Suncion VY, Tracy M, Ghersin E, Johnston PV, Brinker JA, Breton E, Davis-Sproul J, Schulman IH, Byrnes J, Mendizabal AM, Lowery MH, Rouy D, Altman P, Wong Po Foo C, Ruiz P, Amador A, Da Silva J, McNiece IK, Heldman AW, George R, Lardo A. Comparison of allogeneic vs autologous bone marrow — derived mesenchymal stem cells delivered by transendocardial injection in patients with ischemic cardiomyopathy: the POSEIDON randomized trial. *JAMA*. 2012;308(22):2369-2379. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.25321>
  26. Hare JM, DiFede DL, Rieger AC, Florea V, Landin AM, El-Khorazaty J, Khan A, Mushtaq M, Lowery MH, Byrnes JJ, Hendel RC, Cohen MG, Alfonso CE, Valasak K, Pujol MV, Golpanian S, Ghersin E, Fishman JE, Pattany P, Gomes SA, Delgado C, Miki R, Abuzeid F, Vidro-Casiano M, Premer C, Medina A, Porras V, Hatzistergos KE, Anderson E, Mendizabal A, Mitrani R, Heldman AW. Randomized Comparison of Allogeneic Versus Autologous Mesenchymal Stem Cells for Nonischemic Dilated Cardiomyopathy: POSEIDON-DCM Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(5):526-537. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.009>
  27. Patel AN, Henry TD, Quyyumi AA, Schaefer GL, Anderson RD, Toma C, East C, Remmers AE, Goodrich J, Desai AS, Recker D, DeMaria A; ixCELL-DCM Investigators. Ixmyelocel-T for patients with ischaemic heart failure: a prospective randomised double-blind trial. *Lancet*. 2016;387(10036):2412-2421. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30137-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30137-4)
  28. Bolli R, Mitrani RD, Hare JM, Pepine CJ, Perin EC, Willerson JT, Traverse JH, Henry TD, Yang PC, Murphy MP, March KL, Schulman IH, Ikram S, Lee DP, O'Brien C, Lima JA, Ostovaneh MR, Ambale-Venkatesh B, Lewis G, Khan A, Bacallao K, Valasak K, Longsomboon B, Gee AP, Richman S, Taylor DA, Lai D, Sayre SL, Bettencourt J, Vojvodic RW, Cohen ML, Simpson L, Aguilar D, Loghin C, Moye L, Ebert RF, Davis B, Simari RD; Cardiovascular Cell Therapy Research Network (CCTRN). A Phase II study of autologous mesenchymal stromal cells and c-kit positive cardiac cells, alone or in combination, in patients with ischaemic heart failure: the CCTRN CONCERT-HF trial. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(4):661-674. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2178>
  29. Mesoblast the regenerative medicine company, REXLEMESTROCEL-L for Cardiovascular Diseases — Heart Failure Phase 3 Trial Top Line Results. <https://investor.media.mesoblast.com/static-files/4e34db52-9d78-414f-904b-5b733aee8b6a>
  30. Henry TD, Losordo DW, Traverse JH, Schatz RA, Jolicœur EM, Schaefer GL, Clare R, Chiswell K, White CJ, Fortuin FD, Kereiakes DJ, Zeiher AM, Sherman W, Hunt AS, Povic TJ. Autologous CD34+ cell therapy improves exercise capacity, angina frequency and reduces mortality in no-option refractory angina: a patient-level pooled analysis of randomized double-blind trials. *European Heart Journal*. 2018;39(23):2208-2216. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx764>
  31. Tang XL, Li Q, Rokosh G, Sanganalmath SK, Chen N, Ou Q, Stowers H, Hunt G, Bolli R. Long-term outcome of administration of c-kit (POS) cardiac progenitor cells after acute myocardial infarction: transplanted cells do not become cardiomyocytes, but structural and functional improvement and proliferation of endogenous cells persist for at least one year. *Circulation Research*. 2016;118:1091-1105. <https://doi.org/10.1161/circresaha.115.307647>
  32. Fernández-Avilés F, Sanz-Ruiz R, Climent AM, Badimon L, Bolli R, Charon D, Fuster V, Janssens S, Kastrup J, Kim HS, Lüscher TF, Martin JF, Menasché P, Simari RD, Stone GW, Terzic A, Willerson JT, Wu JC; TACTICS (Transnational Alliance for Regenerative Therapies in Cardiovascular Syndromes) Writing Group; Authors/Task Force Members. Chairpersons; Basic Research Subcommittee; Translational Research Subcommittee; Challenges of Cardiovascular Regenerative Medicine Subcommittee; Tissue Engineering Subcommittee; Delivery, Navigation, Tracking and Assessment Subcommittee; Clinical Trials Subcommittee; Regulatory and funding strategies subcommittee; Delivery, Navigation, Tracking and Assessment Subcommittee. Global position paper on cardiovascular regenerative medicine. *European Heart Journal*. 2017;38(33):2532-2546. Erratum in: Corrigendum to: Global position paper on cardiovascular regenerative medicine. *European Heart Journal*. 2018;39(19):1723. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx599>
  33. Kinnaid T, Stabile E, Burnett MS, Shou M, Lee CW, Barr S, Fuchs S, Epstein SE. Local delivery of marrow-derived stromal cells augments collateral perfusion through paracrine mechanisms. *Circulation*. 2004;109:1543-1549. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000124062.31102.57>

34. Gnechhi M, He H, Liang OD, Melo LG, Morello F, Mu H, Noiseux N, Zhang L, Pratt RE, Ingwall JS, Dzau VJ. Paracrine action accounts for marked protection of ischemic heart by Akt-modified mesenchymal stem cells. *Nature Medicine*. 2005;11:367-368. <https://doi.org/10.1038/nm0405-367>
35. Kalinina NI, Sysoeva VY, Rubina KA, Parfenova YV, Tkachuk VA. Mesenchymal stem cells in tissue growth and repair. *Acta Naturae*. 2011;3(4):30-37. <https://doi.org/10.32607/20758251-2011-3-4-30-37>
36. Romanov YA, Volgina NE, Vtorushina VV, Romanov AY, Dugina TN, Kabayeva NV, Sukhikh GT. Comparative Analysis of Secretome of Human Umbilical Cord- and Bone Marrow-Derived Multipotent Mesenchymal Stromal Cells. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019;166(4):535-540. <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04388-1>
37. Harrell CR, Fellabaum C, Jovicic N, Djonov V, Arsenijevic N, Volarevic V. Molecular Mechanisms Responsible for Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cell-Derived Secretome. *Cells*. 2019;8(5):467. <https://doi.org/10.3390/cells8050467>
38. Ranganath SH, Levy O, Inamdar MS, Karp JM. Harnessing the mesenchymal stem cell secretome for the treatment of cardiovascular disease. *Cell Stem Cell*. 2012;10(3):244-258. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2012.02.005>
39. Bogatcheva NV, Coleman ME. Conditioned Medium of Mesenchymal Stromal Cells: A New Class of Therapeutics. *Biochemistry (Moscow)*. 2019;84(11):1375-1389. <https://doi.org/10.1134/s0006297919110129>
40. Tkach M, Théry C. Communication by Extracellular Vesicles: Where We Are and Where We Need to Go. *Cell*. 2016;164(6):1226-1232. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.01.043>
41. Abels ER, Breakefield XO. Introduction to Extracellular Vesicles: Biogenesis, RNA Cargo Selection, Content, Release, and Uptake. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2016;36(3):301-312. <https://doi.org/10.1007/s10571-016-0366-z>
42. Zhang B, Tian X, Hao J, Xu G, Zhang W. Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles in Tissue Regeneration. *Cell Transplantation*. 2020;29:963689720908500. <https://doi.org/10.1177/0963689720908500>
43. Terriaca S, Fiorelli E, Sciolini MG, Fabbri G, Storti G, Cervelli V, Orlandi A. Endothelial Progenitor Cell-Derived Extracellular Vesicles: Potential Therapeutic Application in Tissue Repair and Regeneration. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(12):6375. <https://doi.org/10.3390/ijms22126375>
44. Wiklander OPB, Brennan MA, Lötvall J, Breakefield XO, El Andaloussi S. Advances in therapeutic applications of extracellular vesicles. *Science Translational Medicine*. 2019;11(492):eaav8521. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aav8521>
45. Pan Z, Sun W, Chen Y, Tang H, Lin W, Chen J, Chen C. Extracellular Vesicles in Tissue Engineering: Biology and Engineered Strategy. *Advanced Healthcare Materials*. 2022;11(21):e2201384. <https://doi.org/10.1002/adhm.202201384>
46. Han C, Yang J, Sun J, Qin G. Extracellular vesicles in Cardiovascular Disease: Biological Function and Therapeutic Implication. *Pharmacology & Therapeutics*. 2022;233:108025. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.108025>
47. Meng H, Cheng W, Wang L, Chen S, Teng Y, Lu Z, Li Y, Zhao M. Mesenchymal Stem Cell Exosomes in the Treatment of Myocardial Infarction: a Systematic Review of Preclinical In Vivo Studies. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2022;15(2):317-339. <https://doi.org/10.1007/s12265-021-10168-y>
48. Yao J, Huang K, Zhu D, Chen T, Jiang Y, Zhang J, Mi L, Xuan H, Hu S, Li J, Zhou Y, Cheng K. A Minimally Invasive Exosome Spray Repairs Heart after Myocardial Infarction. *ACS Nano*. 2021;15(7):11099-11111. <https://doi.org/10.1021/acsnano.1c00628>
49. Zhang R, Mesquita T, Cho JH, Li C, Sanchez L, Holm K, Akhmerov A, Liu W, Li Y, Ibrahim AG, Cingolani E. Systemic Delivery of Extracellular Vesicles Attenuates Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2023;9(2):147-158. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2022.09.012>
50. Silvestre JS, Menasché P. The evolution of the stem cell theory for heart failure. *EBioMedicine*. 2015;2:1871-1879. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.11.010>
51. Hong KU, Guo Y, Li QH, Cao P, Al-Maqtari T, Vajravelu BN, Du J, Book MJ, Zhu X, Nong Y, Bhatnagar A, Bolli R. c-kit+ Cardiac stem cells alleviate post-myocardial infarction left ventricular dysfunction despite poor engraftment and negligible retention in the recipient heart. *PLoS One*. 2014;9(5):e96725. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096725>
52. Chen IY, Wu JC. Molecular imaging: the key to advancing cardiac stem cell therapy. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2013;23(6):201-210. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2012.12.003>
53. Schofield R. The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell. *Blood Cells*. 1978;4(1-2):7-25. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/747780/>
54. Chacón-Martínez CA, Koester J, Wickström SA. Signaling in the stem cell niche: regulating cell fate, function and plasticity. *Development*. 2018;145(15):dev165399. <https://doi.org/10.1242/dev.165399>
55. Khlusov IA, Litvinova LS, Khlusova MY, Yurova KA. Concept of Hematopoietic and Stromal Niches for Cell-Based Diagnostics and Regenerative Medicine (a Review). *Current Pharmaceutical Design*. 2018;24(26):3034-3054. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180829154119>
56. Dergilev KV, Stepanova VV, Beloglazova IB, Tsokolayev ZI, Parfenova EV. Multifaceted Roles of the Urokinase System in the Regulation of Stem Cell Niches. *Acta Naturae*. 2018;10(4):19-32. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6351041/>
57. Yao Y, Dong Z, Liao Y, Zhang P, Ma J, Gao J, Lu F. Adipose Extracellular Matrix/Stromal Vascular Fraction Gel: A Novel Adipose Tissue-Derived Injectable for Stem Cell Therapy. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2017;139(4):867-879. <https://doi.org/10.1097/prs.0000000000003214>
58. Sekine H, Okano T. Tubular Cardiac Tissue Bioengineered from Multi-Layered Cell Sheets for Use in the Treatment of Heart Failure. *Methods in Molecular Biology*. 2022;2485:227-242. [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2261-2\\_15](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2261-2_15)
59. Dergilev KV, Makarevich PI, Tsokolaeva ZI, Boldyreva MA, Beloglazova IB, Zubkova ES, Menshikov MY, Parfyonova YeV. Comparison of cardiac stem cell sheets detached by Versene solution and from thermoresponsive dishes reveals similar properties of constructs. *Tissue and Cell*. 2017;49(1):64-71. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2016.12.001>
60. Dergilev K, Tsokolaeva Z, Makarevich P, Beloglazova I, Zubkova E, Boldyreva M, Ratner E, Dzykanov D, Menshikov M, Ovchinnikov A, Ageev F, Parfyonova Ye. C-Kit Cardiac Progenitor Cell Based Cell Sheet Improves Vascularization and Attenuates Cardiac Remodeling following Myocardial Infarction in Rats. *BioMed Research International*. 2018;2018:3536854. <https://doi.org/10.1155/2018/3536854>
61. Aleksandrushkina NA, Danilova NV, Grigorieva OA, Mal'kov PG, Popov VS, Efimenko AY, Makarevich PI. Cell Sheets of Mesenchymal Stromal Cells Effectively Stimulate Healing of Deep Soft Tissue Defects. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019;167(1):159-163. <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04482-4>
62. Shevchenko EK, Dergilev KV, Tsokolaeva ZI, Beloglazova IB, Molokotina YD, Parfenova EV, Men'shikov MY. Combination of Mesenchymal Stromal Cells and Cardiac Stem Cells in a Multilayer Cell Construct Promotes Activation of Notch Signaling and Initiation of Endothelial Differentiation. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019;166(4):548-552. <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04390-7>
63. Дергилев К.В., Цоколаева З.И., Белоглазова И.Б., Ратнер Е.И., Парфенова Е.В. Сравнительная эффективность эпикардальной трансплантации прогениторных клеток сердца в виде клеточных пластов и интрамиокардиальных инъекций при стимуляции регенеративных процессов в постинфарктном сердце. *Кардиология*. 2019;59(5):53-60. Dergilev KV, Tsokolaeva ZI, Beloglazova IB, Ratner EI, Parfyonova EV. Epicardial Transplantation of Cardiac Progenitor Cells Based Cells Sheets is More Promising Method for Stimulation of Myocardial Regeneration, Than Conventional Cell Injections. *Kardiologiya*. 2019;59(5):53-60. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.5.2597>
64. Makarevich PI, Boldyreva MA, Gluhanyuk EV, Efimenko AY, Dergilev KV, Shevchenko EK, Sharonov GV, Gallinger JO, Rodina PA, Sarkisyan SS, Hu YC, Parfyonova YV. Enhanced angiogenesis in ischemic skeletal muscle after transplantation of cell sheets from baculovirus-transduced adipose-derived stromal cells expressing VEGF165. *Stem Cell Research & Therapy*. 2015;6:204. <https://doi.org/10.1186/s13287-015-0199-6>
65. Yeh TS, Fang YH, Lu CH, Chiu SC, Yeh CL, Yen TC, Parfyonova Y, Hu YC. Baculovirus-transduced, VEGF-expressing adipose-derived stem cell sheet for the treatment of myocardium infarction. *Biomaterials*. 2014;35(1):174-184. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.09.080>
66. Dergilev KV, Shevchenko EK, Tsokolaeva ZI, Beloglazova IB, Zubkova ES, Boldyreva MA, Menshikov MY, Ratner EI, Penkov D, Parfyonova YV. Cell Sheet Comprised of Mesenchymal Stromal Cells Overexpressing Stem Cell Factor Promotes Epicardium Activation and Heart Function Improvement

- in a Rat Model of Myocardium Infarction. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(24):9603. <https://doi.org/10.3390/ijms21249603>
67. Menasché P, Vanneau V, Hagege A, Bel A, Cholley B, Parouchev A, Cacciapuoti I, Al-Daccak R, Benhamouda N, Blons H, Agbulut O, Tosca L, Trouvin JH, Fabreguettes JR, Bellamy V, Charron D, Tartour E, Tachdjian G, Desnos M, Larghero J. Transplantation of Human Embryonic Stem Cell-Derived Cardiovascular Progenitors for Severe Ischemic Left Ventricular Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(4):429-438. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.047>
  68. Yoshida Y, Yamanaka S. Induced Pluripotent Stem Cells 10 Years Later: For Cardiac Applications. *Circulation Research*. 2017;120(12):1958-1968. <https://doi.org/10.1161/circresaha.117.311080>
  69. Kim YJ, Tamadon A, Kim YY, Kang BC, Ku SY. Epigenetic Regulation of Cardiomyocyte Differentiation from Embryonic and Induced Pluripotent Stem Cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(16):8599. <https://doi.org/10.3390/ijms22168599>
  70. Nakanishi-Koakutsu M, Takaki T, Miki K, Yoshida Y. Characterization of Ventricular and Atrial Cardiomyocyte Subtypes from Human-Induced Pluripotent Stem Cells. *Methods in Molecular Biology*. 2021;2320:135-149. [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1484-6\\_14](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1484-6_14)
  71. Ishigami M, Masumoto H, Ikuno T, Aoki T, Kawatou M, Minakata K, Ikeda T, Sakata R, Yamashita JK, Minatoya K. Human iPS cell-derived cardiac tissue sheets for functional restoration of infarcted porcine hearts. *PLoS One*. 2018;13(8):e0201650. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201650>
  72. Chong JJ, Yang X, Don CW, Minami E, Liu YW, Weyers JJ, Mahoney WM, Van Biber B, Cook SM, Palpant NJ, Gantz JA, Fugate JA, Muskheli V, Gough GM, Vogel KW, Astley CA, Hotchkiss CE, Baldessari A, Pabon L, Reinecke H, Gill EA, Nelson V, Kiem HP, Laflamme MA, Murry CE. Human embryonic-stem-cell-derived cardiomyocytes regenerate non-human primate hearts. *Nature*. 2014;510(7504):273-277. <https://doi.org/10.1038/nature13233>
  73. Kawaguchi S, Soma Y, Nakajima K, Kanazawa H, Tohyama Sh, Tabei R, Hirano A, Handa N, Yamada Y, Okuda Sh, Hishikawa Sh, Teratani T, Kunita S, Kishino Y, Okada M, Tanosaki S, Someya Sh, Morita Y, Tani H, Kawai Y, Yamazaki M, Ito A, Shibata R, Murohara T, Tabata Y, Kobayashi E, Shimizu H, Fukuda K, Fujita J. Intramyocardial Transplantation of Human iPS Cell-Derived Cardiac Spheroids Improves Cardiac Function in Heart Failure Animals. *JACC: Basic to Translational Science*. 2021;6(3):239-254. <https://doi.org/10.1016/j.jacbt.2020.11.017>
  74. Ieda M, Fu JD, Delgado-Olguin P, Vedantham V, Hayashi Y, Bruneau BG, Srivastava D. Direct reprogramming of fibroblasts into functional cardiomyocytes by defined factors. *Cell*. 2010;142(3):375-386. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.07.002>
  75. Jayawardena TM, Egemnazarov B, Finch EA, Zhang L, Payne JA, Pandya K, Zhang Z, Rosenberg P, Mirosou M, Dzau VJ. MicroRNA-mediated in vitro and in vivo direct reprogramming of cardiac fibroblasts to cardiomyocytes. *Circulation Research*. 2012;110(11):1465-1473. <https://doi.org/10.1161/circresaha.112.269035>
  76. Cao N, Huang Y, Zheng J, Spencer CI, Zhang Y, Fu JD, Nie B, Xie M, Zhang M, Wang H, Ma T, Xu T, Shi G, Srivastava D, Ding S. Conversion of human fibroblasts into functional cardiomyocytes by small molecules. *Science*. 2016;352(6290):1216-1220. <https://doi.org/10.1126/science.aaf1502>
  77. Yamakawa H, Ieda M. Cardiac regeneration by direct reprogramming in this decade and beyond. *Inflammation and Regeneration*. 2021;41(1):20. <https://doi.org/10.1186/s41232-021-00168-5>
  78. Garry GA, Bassel-Duby R, Olson EN. Direct reprogramming as a route to cardiac repair. *Seminars in Cell and Developmental Biology*. 2022;122:3-13. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2021.05.019>
  79. Qian L, Huang Y, Spencer CI, Foley A, Vedantham V, Liu L, Conway SJ, Fu JD, Srivastava D. In vivo reprogramming of murine cardiac fibroblasts into induced cardiomyocytes. *Nature*. 2012;485(7400):593-598. <https://doi.org/10.1038/nature11044>
  80. Jayawardena TM, Finch EA, Zhang L, Zhang H, Hodgkinson CP, Pratt RE, Rosenberg PB, Mirosou M, Dzau VJ. MicroRNA induced cardiac reprogramming in vivo: evidence for mature cardiac myocytes and improved cardiac function. *Circulation Research*. 2015;116(3):418-424. <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.304510>
  81. Miyamoto K, Akiyama M, Tamura F, Isomi M, Yamakawa H, Sadahiro T, Muraoka N, Kojima H, Haginiwa S, Kurotsu S, Tani H, Wang L, Qian L, Inoue M, Ide Y, Kurokawa J, Yamamoto T, Seki T, Aeba R, Yamagishi H, Fukuda K, Ieda M. Direct In Vivo Reprogramming with Sendai Virus Vectors Improves Cardiac Function after Myocardial Infarction. *Cell Stem Cell*. 2018;22(1):91-103.e5. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2017.11.010>
  82. Tani H, Sadahiro T, Yamada Y, Isomi M, Yamakawa H, Fujita R, Abe Y, Akiyama T, Nakano K, Kuze Y, Seki M, Suzuki Y, Fujisawa M, Sakata-Yanagimoto M, Chiba S, Fukuda K, Ieda M. Direct Reprogramming Improves Cardiac Function and Reverses Fibrosis in Chronic Myocardial Infarction. *Circulation*. 2023;147(3):223-238. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.121.058655>

Поступила 10.10.2023

Received 10.10.2023

Принята к публикации 12.10.2023

Accepted 12.10.2023

## Нарушения проводимости сердца после транскатетерной имплантации аортального клапана

© А.А. БАРАНОВ, О.В. КРЕСТЬЯНИНОВ, А.Г. БАДОЯН, Д.А. ХЕЛИМСКИЙ, С.Н. МАНУКЯН, А.Ю. ЦЫДЕНОВА, Р.А. НАЙДЕНОВ, А.А. СПИРИДОНОВ

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

### Резюме

Аортальный стеноз (АС) является наиболее распространенной клапанной патологией в развитых странах. Транскатетерная имплантация аортального клапана (ТИАК) зарекомендовала себя эффективной и безопасной процедурой в лечении выраженного АС с относительно низким риском процедурных осложнений. Действительно, накопление хирургического опыта позволило значительно сократить число процедурных осложнений, однако по-прежнему одной из актуальных проблем остается высокая частота послеоперационных нарушений атриовентрикулярной (АВ) проводимости. Учитывая тенденцию к расширению показаний ТИАК для более молодых пациентов, эта тема приобретает еще более важное значение. В представленном литературном обзоре отражены наиболее актуальные данные, касающиеся нарушений АВ-проводимости после ТИАК, а также отмечены основные подходы к снижению частоты названного вида осложнений.

**Ключевые слова:** аортальный стеноз, транскатетерная имплантация аортального клапана, проводящая система сердца, нарушение атриовентрикулярной проводимости, атриовентрикулярная блокада, электрокардиостимулятор.

### Информация об авторах:

Баранов А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-2320-2233>  
Крестьянинов О.В. — <https://orcid.org/0000-0001-5214-8996>  
Бадоян А.Г. — <https://orcid.org/0000-0003-4480-2585>  
Хелимский Д.А. — <https://orcid.org/0000-0001-5419-913X>  
Манукян С.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-7083-2297>  
Цыденова А.Ю. — <https://orcid.org/0000-0003-4010-7518>  
Найденов Р.А. — <https://orcid.org/0000-0002-1384-7185>  
Спиридонов А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-3224-1103>  
Автор, ответственный за переписку: Баранов А.А. — e-mail: [ivrach@icloud.com](mailto:ivrach@icloud.com)

### Как цитировать:

Баранов А.А., Крестьянинов О.В., Бадоян А.Г., Хелимский Д.А., Манукян С.Н., Цыденова А.Ю., Найденов Р.А., Спиридонов А.А. Нарушения проводимости сердца после транскатетерной имплантации аортального клапана. *Кардиологический вестник*. 2023;18(4):19–26. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231804119>

## Conduction disturbances after transcatheter aortic valve implantation

© А.А. BARANOV, O.V. KRESTYANINOV, A.G. BADOYAN, D.A. KHELIMSKII, S.N. MANUKYAN, A.YU. CYDENOVA, R.A. NAYDENOV, A.A. SPIRIDONOV

Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia

### Abstract

Aortic stenosis (AS) is the most common valvular disease in developed countries. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is an efficient and safe procedure in the treatment of severe aortic stenosis with low risk of procedural complications. Indeed, accumulation of surgical experience has significantly reduced the incidence of procedural complications. However, high incidence of postoperative disorders of atrioventricular (AV) conduction is still a serious problem. This issue becomes even more important considering expansion of indications for TAVI in younger patients. This review is devoted to modern data on AV conduction disorders after TAVI and approaches to reducing the incidence of these complications.

**Keywords:** aortic stenosis, transcatheter aortic valve implantation, cardiac conduction system, atrioventricular conduction disorder, atrioventricular blockade, pacemaker.

### Information about the authors:

Baranov A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-2320-2233>  
Krestyaninov O.V. — <https://orcid.org/0000-0001-5214-8996>  
Badoyan A.G. — <https://orcid.org/0000-0003-4480-2585>

Khelinskii D.A. — <https://orcid.org/0000-0001-5419-913X>

Manukyan S.N. — <https://orcid.org/0000-0002-7083-2297>

Cydenova A.Yu. — <https://orcid.org/0000-0003-4010-7518>

Naydenov R.A. — <https://orcid.org/0000-0002-1384-7185>

Spiridonov A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3224-1103>

**Corresponding author:** Baranov A.A. — e-mail: [ivrach@icloud.com](mailto:ivrach@icloud.com)

#### To cite this article:

Baranov AA, Krestyaninov OV, Badoyan AG, Khelinskii DA, Manukyan SN, Cydenova AYU, Naydenov RA, Spiridonov AA. Conduction disturbances after transcatheter aortic valve implantation. *Russian Cardiology Bulletin*. 2023;18(4):19–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231804119>

## Введение

Аортальный стеноз (АС) является наиболее распространенной клапанной патологией в развитых странах [1]. В настоящее время у лиц старше 75 лет встречаемость АС составляет 12,4%, при этом в 3,4% случаев порок имеет выраженную степень тяжести [2]. Прогресс медицинских технологий, разработка новых классов лекарственных препаратов, внедрение более эффективных профилактических подходов позволили существенно увеличить среднюю продолжительность жизни населения. Данный факт становится одним из определяющих в потенциальном увеличении частоты АС в ближайшем будущем [3]. На сегодняшний день транскатетерная имплантация аортального клапана (ТИАК) считается эффективным и безопасным методом лечения АС. Длительное время технология ТИАК являлась единственной альтернативой открытой хирургии у неоперабельных пациентов высокого хирургического риска [4–6]. Однако усовершенствование эндоваскулярной методики имплантации аортального клапана (АК) позволило поставить под сомнение первоначальную парадигму в лечении этой группы пациентов: результаты ряда крупных исследований продемонстрировали сопоставимые с открытой хирургией результаты ТИАК у больных промежуточного и низкого хирургического риска [7–10]. Накопление хирургического опыта позволило значительно сократить число процедурных осложнений, однако по-прежнему одной из актуальных проблем остается высокая частота послеоперационных нарушений атриовентрикулярной (АВ) проводимости [11]. Учитывая тенденцию к расширению показаний ТИАК для более молодых пациентов, такая тема приобретает еще более важное значение. В представленном литературном обзоре отражены наиболее актуальные данные, касающиеся нарушений АВ-проводимости после ТИАК, а также отмечены основные подходы к снижению частоты этого вида осложнений.

### Нарушения АВ-проводимости после ТИАК. Полная блокада левой ножки пучка Гиса

#### Частота развития

Полная блокада левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ) после ТИАК является достаточно распространенным явлением, что обусловлено в первую очередь анатомической близостью данного элемента проводящей системы сердца к каркасу имплантированного биопротеза

(левая половина межжелудочковой перегородки). Само повреждение левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ) при этом является результатом сложного взаимодействия пациент-ассоциированных параметров (исходные нарушения АВ-проводимости, длина мембранозной перегородки, выраженность кальциноза корня аорты) с процедурными факторами (тип биопротеза, глубина имплантации, пре- или постдилатация).

Частота возникновения ПБЛНПГ после ТИАК варьирует в различных исследованиях. Так, впервые возникшая ПБЛНПГ после ТИАК отмечалась примерно в одной четверти случаев при использовании биопротезов первого поколения [12, 13]. При этом наиболее часто развитие ПБЛНПГ наблюдалось при использовании саморасширяемых транскатетерных биопротезов CoreValve (Medtronic Inc., США) и составляло от 18 до 65% в сравнении с баллонорасширяемыми биопротезами Edwards SAPIEN/SAPIEN XT (Edwards Lifesciences, США), где этот показатель составлял от 4 до 30% [14]. Частота развития ПБЛНПГ при использовании механически расширяемого клапана Lotus первого поколения была еще выше и составляла от 50 до более чем 75% [15]. Данные о возникновении ПБЛНПГ при использовании биопротезов нового поколения достаточно ограничены. Сообщалось о частоте развития ПБЛНПГ от 12 до 22% после имплантации клапана Edwards SAPIEN 3 [16, 17]. Аналогичные результаты были получены при использовании саморасширяющегося биопротеза Portico (St. Jude Medical, США) и биопротезов нового поколения Evolut R и Evolut R Pro (Medtronic Inc., США) с частотой новой ПБЛНПГ от 18 до 28% [18, 19].

#### Время возникновения

Безусловно, большинство нарушений АВ-проводимости после ТИАК возникает в раннем послеоперационном периоде и часто носит транзиторный характер [20]. Важно, что развитие нарушений проводимости по ЛНПГ может фактически возникнуть еще до имплантации биопротеза и быть связано с манипуляциями проводником или баллонной вальвулопластикой (БВ) [21]. Как и большинство нарушений АВ-проводимости, ПБЛНПГ развивается преимущественно в перипроцедурный период (85–94% случаев) и сохраняется при выписке или в течение 30 дней приблизительно у половины пациентов [13]. У небольшой части пациентов (2–8,6%) формируется подострая ПБЛНПГ (от 24 часов после ТИАК до выписки) [22]. Возникновение ПБЛНПГ в более поздний период (от выписки до 12 мес) кажется маловероятным и составляет от 0 до 2,5% [23].

С другой стороны, самостоятельное разрешение ПБЛНПГ в более поздние периоды (спустя 30 дней) также является весьма сомнительным [24]. Таким образом, впервые возникшая ПБЛНПГ, сохраняющаяся до 30 дней, по-видимому, становится хронической.

### Клиническое значение

Долгосрочное влияние впервые возникшей ПБЛНПГ на клиническое течение и прогноз у пациентов, перенесших ТИАК, активно обсуждается, а различные исследования демонстрируют достаточно противоречивые результаты.

Несколько ранних обсервационных исследований выявили связь впервые возникшей ПБЛНПГ с долгосрочной (>1 года) смертностью как от всех причин, так и от сердечно-сосудистых событий [25, 26], в то время как в других исследованиях такую связь выявить не удалось [27, 28]. Несопоставимые результаты представленных исследований могут быть связаны с различиями в определениях ПБЛНПГ, неадекватной продолжительностью наблюдения и включением в исследования пациентов преимущественно высокого хирургического риска с высокой общей смертностью и множеством конкурирующих факторов риска. Однако по мере детального изучения этого вопроса становится более очевидным, что развитие новой ПБЛНПГ после ТИАК связано с неблагоприятными долгосрочными исходами, включая общую смертность.

Так, результаты недавно опубликованного крупного метаанализа, включавшего почти 8 тыс. пациентов, продемонстрировали, что впервые возникшая ПБЛНПГ после ТИАК была связана с повышенным риском смертности от всех причин [отношение рисков (ОР) 1,32;  $p < 0,001$ ], от сердечно-сосудистых событий (ОР 1,46;  $p < 0,001$ ), а также с более частой госпитализацией по поводу сердечной недостаточности (ОР 1,35;  $p = 0,02$ ) через 1 год наблюдения [27]. Проанализировав крупный регистр пациентов промежуточного хирургического риска PARTNER II ( $n = 2032$ ), Т.М. Nazif и соавт. аналогичным образом продемонстрировали тесную связь впервые возникшей ПБЛНПГ после ТИАК с более высокой смертностью (как от всех причин, так и от сердечно-сосудистых), а также более медленной динамикой восстановления сократительной функции левого желудочка (ЛЖ) после 2 лет наблюдения [29]. Таким образом, вновь возникшая ПБЛНПГ после процедуры ТИАК, вероятно, останется предметом растущей озабоченности, учитывая тенденцию к расширению показаний ТИАК для более молодых пациентов и пациентов низкого хирургического риска с большей ожидаемой продолжительностью жизни.

Особый интерес представляет потенциальная возможность прогрессирования ПБЛНПГ до АВ-блокад высокой градации — АВ-блокады II степени Мобитц-2, полной атриовентрикулярной блокады (ПАВБ) — в краткосрочном и отдаленном периодах после эндопротезирования АК. Показательными являются данные проспективного регистра MARE, в котором у 130 пациентов с впервые возникшей ПБЛНПГ на протяжении 2 лет проводилась амбулаторная оценка ритма посредством подкожной имплантации кардиомониторов (Reveal XT, Reveal Linq) непосредственно перед выпиской пациента из стационара. По результатам исследования, нарушения проводимости по ЛНПГ частично

или полностью разрешились примерно у одной трети пациентов в течение 1 года наблюдения (в основном в течение первых 30 дней после ТИАК). При этом за двухлетний срок наблюдения 15% пациентам был имплантирован постоянный электрокардиостимулятор (ЭКС) вследствие выраженных нарушений АВ-проводимости. Стоит отметить, что имплантация постоянного ЭКС преобладала на ранней стадии послеоперационного периода (среднее время от ТИАК до ЭКС составило 42 дня), имплантация постоянного ЭКС в срок более 1 года при этом потребовалась лишь в 5 (5%) случаях [30].

Конкретные механизмы, с помощью которых ПБЛНПГ после ТИАК увеличивает общую смертность, остаются неясными. Наиболее очевидной потенциальной причиной считается упомянутая ранее возможность прогрессирования ПБЛНПГ до АВ-блокад высокой градации. Так, один клинический анализ показал, что развитие новой ПБЛНПГ (особенно с шириной комплекса QRS более 160 мс) явилось независимым предиктором внезапной сердечной смерти [31]. Однако в исследовании MARE у 103 пациентов с впервые возникшей ПБЛНПГ был только один эпизод внезапной сердечной смерти, который произошел у пациента без какой-либо зарегистрированной брадиаритмии. Другим потенциальным механизмом повышения смертности у данной группы пациентов становится неуклонное прогрессирование сердечной недостаточности, в основе которой лежит желудочковая диссинхрония и динамическое снижение систолической функции ЛЖ [29, 32]. Кроме того, было показано, что внутрижелудочковая десинхрония — важный фактор аритмогенеза и выраженной диастолической дисфункции [33]. Сложная взаимосвязь между представленными механизмами развития неблагоприятных исходов у пациентов с впервые возникшей ПБЛНПГ после ТИАК усложняет принятие терапевтических решений, что подчеркивает важность текущих исследований, посвященных этой проблеме.

### Нарушения АВ-проводимости, требующие имплантации постоянного ЭКС

#### Частота встречаемости

С момента внедрения процедуры ТИАК в мировую медицину стало очевидно, что частота имплантации постоянного ЭКС после эндоваскулярных вмешательств значительно выше в сравнении с хирургическим протезированием (с высокой вариабельностью данного показателя в зависимости от используемой системы транскатетерной имплантации). Так, метаанализ, включавший более 11 тыс. пациентов, которые перенесли ТИАК с использованием биопротезов первого поколения, показал, что средняя частота имплантации постоянного ЭКС составляла от 13 до 17% [34]. Потребность в постоянном ЭКС при этом была ниже (6%) при использовании баллонорасширяемого клапана SAPIEN (Edwards Lifesciences, USA) и значительно выше (25—28%) при применении саморасширяемого биопротеза CoreValve (Medtronic, США). Использование механического протеза первого поколения Lotus (Boston Scientific, США) было связано с еще более высоким уровнем постоянной электрокардиостимуляции (более 30%) [35]. Разнообразную частоту потребности в постоянном ЭКС можно объяснить как различными

механизмами раскрытия биопротезов, так и свойствами самих металлических каркасов, радиальной силой, а также различной глубиной имплантации биопротезов относительно фиброзного кольца АК.

Разработка и внедрение биопротезов нового поколения, усовершенствование технических подходов ТИАК постепенно позволили снизить частоту выраженных нарушений АВ-проводимости. Однако этот процесс не был скоротечным. Несколько ранних исследований с использованием баллонорасширяемого биопротеза нового поколения Sapien 3 фактически продемонстрировали увеличение уровня постоянного ЭКС до 10–13% [36, 37]. Но последующий анализ показал, что столь высокие показатели могли быть обусловлены кривой обучения, связанной с освоением работы новыми типами транскатетерных биопротезов («более безопасная имплантация = более глубокая имплантация») [16]. Однако совсем недавно несколько современных исследований с клапанами SAPIEN 3 и SAPIEN 3 Ultra продемонстрировали совершенно иные уровни постоянного ЭКС от 4,4 до 6,5% [38, 39]. Частично оптимизировать результаты ТИАК удалось также в ряде исследований при использовании саморасширяемых биопротезов нового поколения CoreValve Evolute R и PRO (Medtronic, США), в которых частота имплантации постоянного ЭКС составила от 12 до 20% [40, 41]. Аналогичным образом применение ряда других биопротезов нового поколения также было связано с относительно низким уровнем постоянного ЭКС: приблизительно в 10% при Acurate Neo (Boston Scientific, США) и 15% с использованием биопротеза Portico (Abbott Vascular, США) [42, 43]. Оптимальные непосредственные результаты транскатетерного протезирования АК в отношении нарушений АВ-проводимости были также продемонстрированы в работах отечественных авторов: 30-дневная частота имплантации постоянного ЭКС при использовании биопротеза Portico, по данным А.Е. Комлева и соавт., составила 4,8% [44]. В ряде других работ частота имплантации искусственного водителя ритма при применении биопротеза Acurate Neo наблюдалась от 2,8 до 5,8% [45, 46].

#### *Время возникновения*

Как и в случае с ПБЛНПГ, подавляющее большинство связанных с процедурой ТИАК АВ-блокад высокой градации (>90%) возникают в раннем послеоперационном периоде индексной госпитализации или в срок до одной недели после выписки из стационара. При этом среднее время с момента окончания вмешательства до имплантации постоянного ЭКС составляет от 3 до 5 дней [47]. Было показано, что развитие ПАВБ непосредственно во время процедуры ТИАК является наиболее важным фактором, который обуславливает имплантацию постоянного ЭКС после вмешательства (с наивысшим процентом зависимости ритма от кардиостимуляции в отдаленном периоде — около 95%). При этом вероятность самостоятельного разрешения ПАВБ, возникшей непосредственно «на операционном столе», крайне мала [48].

Отсроченная ПАВБ (>7 дней после ТИАК) возникает приблизительно в 7% случаев и, как правило, встречается у пациентов с исходной компротетацией АВ-проводения (предшествующая ПБЛНПГ, впервые возникшая ПБЛНПГ или АВ-блокада I степени) [49].

#### **Процедурные подходы к снижению нарушений АВ-проводимости после ТИАК**

##### *ТИАК методом прямой имплантации (без предварительной баллонной вальвулопластики)*

Длительное время считалось, что БВ является обязательным этапом подготовки кальцинированного АК к оптимальному позиционированию и имплантации биопротеза. Тем не менее накопление хирургического опыта, разработка и внедрение транскатетерных систем нового поколения, а также желание еще более упростить процедуру ТИАК позволили поставить под сомнение необходимость в обязательной БВ. Потенциальные преимущества прямой имплантации состоят в уменьшении объема манипуляций с кальцинированным АК и выходным трактом левого желудочка, а также отсутствие необходимости в высокочастотной стимуляции. В совокупности эти факторы могут позволить избежать как неврологических осложнений, так и осложнений, связанных с нарушением АВ-проводимости [50].

Так, F.L. Bernardi и соавт. продемонстрировали значимо меньшую частоту впервые возникшей ПБЛНПГ после методики прямой имплантации биопротеза CoreValve ( $n=389$ ) в сравнении с ТИАК с предварительной БВ ( $n=372$ ) через 1 год (35,1 против 47,7%;  $p=0,01$ ). При этом через 30 дней и через 12 мес наблюдения не было отмечено значимых различий исследуемых групп по основным клиническим исходам, включающих смерть от всех причин и инсульт. Средний градиент и частота умеренной/тяжелой аортальной регургитации были сопоставимы в обеих группах через 1 год (13,3 против 11%;  $p=0,57$  и  $8,7\pm 4,3$  против  $9,8\pm 5,5$ ;  $p=0,09$  соответственно) [51]. В свою очередь, F. Самрею-Parada и соавт. показали, что применение БВ, предшествующей имплантации баллонорасширяемых биопротезов (SAPIEN 3, SAPIEN XT), было единственным фактором независимо связанным со стойкой ПБЛНПГ и ПАВБ через 1 мес после процедуры (отношение шансов 3,5; 95% доверительный интервал 1,17–10,43;  $p=0,021$ ) [52].

Сдругой стороны, в исследовании DIRECT trial (эндопротезы CoreValve Evolute R) не было продемонстрировано значимых различий по основным клиническим точкам, эхокардиографическим параметрам, а также по частоте имплантации постоянного ЭКС, между подходом с прямой имплантацией и имплантацией с предварительной БВ через 30 дней и 12 мес. Однако стоит отметить, что частота развития ПБЛНПГ в представленном исследовании не оценивалась [53].

Таким образом, методика прямой имплантации ТИАК как потенциальный способ снижения частоты нарушений АВ-проводимости (особенно — ПБЛНПГ) может быть осуществима у отдельной группы пациентов высокого риска компрометации АВ-проводения с учетом всех клинико-анатомических особенностей пациента и опыта оперирующего хирурга. Наряду с этим стоит принимать во внимание тип используемого биопротеза: имплантация радиально более мягкого биопротеза Acurate Neo2 без предварительной БВ-кальцинированного АК, по-видимому, не может быть рекомендована.

##### *Cusp Overlap Technique (COT)*

Применение методики COT основано на оптимизации основного предиктора клинически значимых нарушений

АВ-проводимости — глубины имплантации биопротеза. Стандартная ангиографическая проекция для имплантации с 3 синусами (3-Cusp), в которой 3 коронарных синуса находятся в одной плоскости, как правило, наиболее удобна для имплантации баллонорасширяемых биопротезов. При этом транскатетерная система оптимально центрируется и эндопротез высвобождается в плоскости, перпендикулярной фиброзному кольцу (ФК) АК. Напротив, саморасширяемые эндопротезы раскрываются асимметрично по направлению от некоронарного к левому коронарному синусу (ЛКС) [54]. Учитывая такую особенность, новый метод имплантации СОР представляет модификацию классической техники имплантации, при которой транскатетерная система позиционируется в проекции, когда ЛКС ангиографически перекрывает правый коронарный синус (Cusp Overlapping), при этом изолируя некоронарный синус [55]. Основное преимущество методики — это возможность максимально контролируемой имплантации биопротеза в «высокую» позицию относительно ФК АК за счет вертикализации зоны выходного тракта ЛЖ и области мембранозной перегородки. На сегодняшний день эффективность подхода СОР в отношении снижения частоты нарушений АВ-проводимости после ТИАК была продемонстрирована в ряде крупных исследований [53, 54]. Безусловно, в условиях выраженного кальциноза створок АК применение методики СОР с более высоким позиционированием биопротеза требует большого опыта оперирующего хирурга и слаженной работы всей хирургической бригады. Использование высокочастотной стимуляции при этом является хорошим инструментом стабилизации биопротеза в корне аорты.

#### *Анатомо-ориентированная имплантация*

Учитывая тот факт, что пенетрирующая часть пучка Гиса, как правило, располагается в нижних отделах мембранозной перегородки, рациональным подходом к снижению частоты послеоперационных нарушений АВ-проводимости представляется имплантация биопротеза на глубину, которая базируется на длине мембранозной части межжелудочковой перегородки. Наиболее показательным исследованием, отражающим клиническую эффективность такого подхода, является работа Н. Jilaihawi и соавт. [56]. Так, авторы впервые сообщили о высокой потребности в постоянном ЭКС после ТИАК с использованием саморасширяющегося биопротеза CoreValve Evolute при наличии короткой мембранозной перегородки (<2 мм). Представленная работа положила начало более активному изучению анатомии этой структуры и позволила выделить несколько фенотипов мембранозной перегородки, которые ассоциировались с низким, умеренным или высоким риском необходимости в постоянном ЭКС после ТИАК. Так, при длине мембранозной перегородки более 5 мм частота имплантации постоянного ЭКС составила 1,9%, при длине от 2 до 5 мм — 6,6%, а при размере менее 2 мм потребность в постоянном ЭКС была отмечена в 18,2% случаев. При этом в ряде исследований большое внимание уделяется не только морфологии мембранозной перегородки, но и так называемому Δ-индексу, который равен арифметической разнице между длиной мембранозной перегородки и глубиной имплантации биопротеза относительно ФК АК [57]. Таким образом, наиболее

обоснованной в отношении снижения риска послеоперационных нарушений АВ-проводимости представляется стратегия ТИАК, при которой глубина имплантации биопротеза не должна превышать линейные размеры мембранозной перегородки. При этом определяющее значение имеют опыт оперирующего хирурга, а также использование репозиционируемых биопротезов нового поколения в совокупности с хирургическим подходом *Cusp Overlap Technique*.

#### *Выбор типа и размера биопротеза как способ снижения частоты клинически значимых нарушений АВ-проводимости*

Разработка новых транскатетерных аортальных биопротезов, а также накопление хирургического опыта, привели к значительному улучшению как процедурных, так и отдаленных клинических результатов. При этом выбор оптимального размера биопротеза, определяемого на основании предоперационной мультиспиральной компьютерной томографии, играет одну из ключевых ролей. Так, некоторая степень увеличения размеров биопротеза относительно линейных размеров ФК АК, определяемая как *oversizing*, имеет важное значение в профилактике парaproтезной регургитации. С другой стороны, в ряде крупных исследований была продемонстрирована связь между степенью *oversizing* и потребностью в постоянном ЭКС после процедуры ТИАК [48, 58]. S. Kiani и соавт. показали, что значение *oversizing* более 16% являлось независимым предиктором имплантации постоянного ЭКС после ТИАК с использованием биопротезов SAPIEN 3 ( $n=778$ ) [59]. Таким образом, у ряда пациентов выбор биопротеза с минимальным значением *oversizing* может быть приемлемым и потенциально эффективным способом снижения частоты послеоперационных нарушений АВ-проводимости.

С другой стороны, хорошо известно, что разнообразные транскатетерные протезы обладают различной радиальной жесткостью конструкции, что обуславливает неодинаковую степень механического воздействия на выходной тракт левого желудочка и область проводящих путей. Интересным представляется крупный экспертный анализ, посвященный проблеме нарушений АВ-проводимости [60]. Анализируя безопасность различных типов биопротезов относительно риска нарушений АВ-проводимости, можно сделать вывод о том, что наименьший риск имплантации постоянного ЭКС, а также риск развития ПБЛНПГ, имеет биопротез Acurate Neo (Boston Scientific, США).

Таким образом, у пациентов высокого риска нарушений АВ-проводимости наиболее оптимальным будет выбор радиально более «мягких» биопротезов (Acurate Neo2, Portico) с обязательным учетом всех прочих индивидуальных анатомических особенностей (кальциноз, горизонтальный тип корня аорты, двухстворчатый АК и др.).

Вопрос тактики ведения пациентов с ТИАК-ассоциированными нарушениями ритма остается весьма спорным, а терапевтические подходы различаются в разных клинических учреждениях. Существующий экспертный консенсус специалистов от 2020 г. по ведению пациентов с ТИАК-ассоциированными нарушениями проводимости обобщает существующие подходы и помогает в выборе наиболее оптимальной тактики ведения такой группы пациентов [61].

## Заключение

Высокая частота и разнообразие нарушений проводимости после ТИАК представляют собой серьезную проблему как в перипроцедурном, так и в отделанном периодах. Несмотря на растущий объем научной литературы по этой теме, большая вариабельность терапевтических подходов привела к высокой степени неопределенности в отношении наиболее подходящей тактики лечения этой группы пациентов. В настоящее время определен ряд высокочувствительных модифицируемых и немодифицируемых предикторов, которые позволяют предсказать развитие клинически значимых нарушений АВ-проводимости, тем не менее ре-

альная возможность интраоперационного влияния на развитие значимых брадиаритмий достаточно ограничена. Не вызывает сомнений, что необходимы дальнейшие крупные исследования, которые предоставят дополнительные сведения о возможности более объективной стратификации риска пациентов с компрометацией АВ-проводения (особенно для лиц с впервые возникшей после ТИАК ПБЛНПГ), а также позволят определить наиболее оптимальные стратегии ведения пациентов с тем или иным вариантом нарушений АВ-проводимости.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368(9540):1005-1011. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69208-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69208-8)
- Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, Bogers AJ, Piazza N, Kappetein AP. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *JACC: Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(11):1002-1012. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.015>
- Lung B, Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nature Reviews Cardiology*. 2011;8(3):162-172. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.202>
- Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(17):1597-1607. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1008232>
- Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ, Yakubov SJ, Kleiman NS, Heimansohn D, Hermiller J Jr, Hughes GC, Harrison JK, Coselli J, Diez J, Kafi A, Schreiber T, Gleason TG, Conte J, Buchbinder M, Deeb GM, Carabello B, Serruys PW, Chenoweth S, Oh JK; CoreValve United States Clinical Investigators. Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. *JACC: Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(19):1972-1981. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.556>
- Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(23):2187-2198. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103510>
- Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, Pichard AD, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto WY, Williams MR, Kereiakes D, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Moses JW, Trento A, Brown DL, Fearon WF, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Anderson WN, Alu MC, Webb JG; PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(17):1609-1620. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1514616>
- Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Sondergaard L, Mumtaz M, Adams DH, Deeb GM, Maini B, Gada H, Chetcuti S, Gleason T, Heiser J, Lange R, Merhi W, Oh JK, Olsen PS, Piazza N, Williams M, Windecker S, Yakubov SJ, Grube E, Makkar R, Lee JS, Conte J, Vang E, Nguyen H, Chang Y, Mugglin AS, Serruys PW, Kappetein AP; SURTAVI Investigators. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(14):1321-1331. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700456>
- Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Pibarot P, Leipsic J, Hahn RT, Blake P, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Szeto WY, Genereux P, Pershad A, Pocock SJ, Alu MC, Webb JG, Smith CR; PARTNER 3 Investigators. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(18):1695-1705. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814052>
- Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, Bajwa T, Heiser JC, Merhi W, Kleiman NS, Askew J, Sorajja P, Rovin J, Chetcuti SJ, Adams DH, Teirstein PS, Zorn GL 3rd, Forrest JK, Tchétché D, Rezar J, Walton A, Piazza N, Ramlawi B, Robinson N, Petrossian G, Gleason TG, Oh JK, Boulware MJ, Qiao H, Mugglin AS, Reardon MJ; Evolut Low Risk Trial Investigators. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(18):1706-1715. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816885>
- Levack MM, Kapadia SR, Soltész EG, Gillin AM, Houghtaling PL, Navia JL, Krishnaswamy A, Blackstone EH, Svensson LG, Mick SL. Prevalence of and Risk Factors for Permanent Pacemaker Implantation After Aortic Valve Replacement. *Annals of Thoracic Surgery*. 2019;108(3):700-707. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.03.056>
- Bax JJ, Delgado V, Bapat V, Baumgartner H, Collet JP, Erbel R, Hamm C, Kappetein AP, Leipsic J, Leon MB, MacCarthy P, Piazza N, Pibarot P, Roberts WC, Rodés-Cabau J, Serruys PW, Thomas M, Vahanian A, Webb J, Zamorano JL, Windecker S. Open issues in transcatheter aortic valve implantation, part 2: procedural issues and outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *European Heart Journal*. 2014;35:2639-2654. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu257>
- Nazif TM, Williams MR, Hahn RT, Kapadia S, Babaliaros V, Rodés-Cabau J, Szeto WY, Jilalawi H, Fearon WF, Dvir D, Dewey TM, Makkar RR, Xu K, Di-zon JM, Smith CR, Leon MB, Kodali SK. Clinical implications of new-onset left bundle branch block after transcatheter aortic valve replacement: analysis of the PARTNER experience. *European Heart Journal*. 2014;35:1599-1607. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh376>
- van der Boon RM, Nuis RJ, Van Mieghem NM, Jordaens L, Rodés-Cabau J, van Domburg RT, Serruys PW, Anderson RH, de Jaegere PP. New conduction abnormalities after TAVI — frequency and causes. *Nature Reviews Cardiology*. 2012;9:454-463. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2012.58>
- Rampat R, Khawaja MZ, Hilling-Smith R, et al. Conduction abnormalities and permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement using the Repositionable LOTUS Device: the United Kingdom experience. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2017;10:1247-1253.
- De Torres-Alba F, Kaleschke G, Diller GP, Vormbrock J, Orwat S, Radke R, Reinke F, Fischer D, Reinecke H, Baumgartner H. Changes in the pacemaker rate after transition from Edwards SAPIEN XT to SAPIEN 3 transcatheter aortic valve implantation: the critical role of valve implantation height. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2016;9:805-813. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.12.023>
- Husser O, Pellegrini C, Kessler T, Burgdorf C, Thaller H, Mayr NP, Kassel AM, Kastrati A, Schunkert H, Hengstenberg C. Predictors of permanent pacemaker implantations and new-onset conduction abnormalities with the SAPIEN 3 balloon-expandable transcatheter heart valve. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2016;9:244-254. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.09.036>

18. Finkelstein A, Steinvil A, Rozenbaum Z, Halkin A, Banai S, Barbash I, Guetta V, Segev A, Danenberg H, Orvin K, Assa HV, Assali A, Kornowski R. Efficacy and safety of new-generation transcatheter aortic valves: insights from the Israeli transcatheter aortic valve replacement registry. *Clinical Research in Cardiology*. 2019;108(4):430-437. <https://doi.org/10.1007/s00392-018-1372-6>
19. Zaid S, Sengupta A, Okoli K, Tsoi M, Khan A, Ahmad H, Goldberg JB, Udemir C, Rozenshtein A, Patel N, Khan M, Gupta E, Kovacic J, Lansman SL, Dangas GD, Sharma SK, Kini A, Tang GHL. Novel Anatomic Predictors of New Persistent Left Bundle Branch Block After Evolut Transcatheter Aortic Valve Implantation. *American Journal of Cardiology*. 2020;125(8):1222-1229. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.01.008>
20. Massoulié G, Bordachar P, Ellenbogen KA, Souteyrand G, Jean F, Combarret N, Vorilhon C, Clerfond G, Farhat M, Ritter P, Citron B, Lusson JR, Motreff P, Ploux S, Eschalier R. New-onset left bundle branch block induced by transcatheter aortic valve implantation. *American Journal of Cardiology*. 2016;117:867-873. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.12.009>
21. Nuis RJ, Van Mieghem NM, Schultz CJ, Tzikas A, Van der Boon RM, Maugenes AM, Cheng J, Piazza N, van Domburg RT, Serruys PW, de Jaegere PP. Timing and potential mechanisms of new conduction abnormalities during the implantation of the Medtronic CoreValve System in patients with aortic stenosis. *European Heart Journal*. 2011;32:2067-2074. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr110>
22. Testa L, Latib A, De Marco F, De Carlo M, Agnifili M, Latini RA, Petronio AS, Ertori F, Poli A, De Servi S, Ramondo A, Napodano M, Klugmann S, Usia GP, Tamburino C, Brambilla N, Colombo A, Bedogni F. Clinical impact of persistent left bundle-branch block after transcatheter aortic valve implantation with CoreValve Revalving System. *Circulation*. 2013;127:1300-1307. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001099>
23. Vahanian A, Urena M, Walther T, Treede H, Wendler O, Lefèvre T, Spence MS, Redwood S, Kahlert P, Rodés-Cabau J, Leipsic J, Webb J. Thirty-day outcomes in patients at intermediate risk for surgery from the SAPIEN 3 European approval trial. *EuroIntervention*. 2016;12:e235-e243. <https://doi.org/10.4244/EIJV12I2A37>
24. Houthuizen P, van der Boon RM, Urena M, Van Mieghem N, Brueren GB, Poels TT, Van Gansse LA, Rodés-Cabau J, Prinzen FW, de Jaegere P. Occurrence, fate and consequences of ventricular conduction abnormalities after transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*. 2014;9:1142-1150. <https://doi.org/10.4244/EIJV9I10A194>
25. Auffret V, Puri R, Urena M, Chamandi C, Rodriguez-Gabella T, Philippon F, Rodés-Cabau J. Conduction Disturbances After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Current Status and Future Perspectives. *Circulation*. 2017;136(11):1049-1069. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028352>
26. Schymik G, Tzamalís P, Bramlage P, Heimeshoff M, Würth A, Wondraschek R, Gonska BD, Posival H, Schmitt C, Schröfel H, Luik A. Clinical impact of a new left bundle branch block following TAVI implantation: 1-year results of the TAVIK cohort. *Clinical Research in Cardiology*. 2015;104(4):351-362. <https://doi.org/10.1007/s00392-014-0791-2>
27. Faroux L, Chen S, Muntané-Carol G, Regueiro A, Philippon F, Sondergaard L, Jørgensen TH, Lopez-Aguilera J, Kodali S, Leon M, Nazif T, Rodés-Cabau J. Clinical impact of conduction disturbances in transcatheter aortic valve replacement recipients: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal*. 2020;41(29):2771-2781. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz924>
28. Carrabba N, Valenti R, Migliorini A, Marrani M, Cantini G, Parodi G, Dovellini EV, Antoniucci D. Impact on Left Ventricular Function and Remodeling and on 1-Year Outcome in Patients With Left Bundle Branch Block After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *American Journal of Cardiology*. 2015;116(1):125-131. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.03.054>
29. Nazif TM, Chen S, George I, Dizon JM, Hahn RT, Crowley A, Alu MC, Babaliaros V, Thourani VH, Herrmann HC, Smalling RW, Brown DL, Mack MJ, Kapadia S, Makkar R, Webb JG, Leon MB, Kodali SK. New-onset left bundle branch block after transcatheter aortic valve replacement is associated with adverse long-term clinical outcomes in intermediate-risk patients: an analysis from the PARTNER II trial. *European Heart Journal*. 2019;40(27):2218-2227. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz227>
30. Muntané-Carol G, Urena M, Nombela-Franco L, Amat-Santos I, Kleiman N, Munoz-García A, Atienza F, Serra V, Deyell MW, Veiga-Fernandez G, Masson JB, Canadas-Godoy V, Himbert D, Castrodeza J, Elizaga J, Francisco Pascual J, Webb JG, de la Torre Hernandez JM, Asmarats L, Pelletier-Beaumont E, Philippon F, Rodés-Cabau J. Arrhythmic burden in patients with new-onset persistent left bundle branch block after transcatheter aortic valve replacement: 2-year results of the MARE study. *Europace*. 2021;23(2):254-263. <https://doi.org/10.1093/eurpace/euaa213>
31. Regueiro A, Abdul-Jawad Altisent O, Del Trigo M, Campelo-Parada F, Puri R, Urena M, Philippon F, Rodés-Cabau J. Impact of new-onset left bundle branch block and periprocedural permanent pacemaker implantation on clinical outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2016;9:e003635. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003635>
32. Hoffmann R, Hertz R, Lotfipour S, Aktug Ö, Brehmer K, Lehmann W, Autschbach R, Marx N, Lotfi S. Impact of a new conduction defect after transcatheter aortic valve implantation on left ventricular function. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2012;5(12):1257-1263. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2012.08.011>
33. Priesler O, Biner S, Finkelstein A, Michowitz Y. Conduction Abnormalities after Transcatheter Aortic Valve Implantation and Diastolic Dysfunction. *Cardiology*. 2017;137(1):36-42. <https://doi.org/10.1159/000452706>
34. Siontis GC, Jüni P, Pilgrim T, Stortecky S, Büllfeld L, Meier B, Wenaweser P, Windecker S. Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: a meta-analysis. *JACC: Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(2):129-140. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.033>
35. Meduri CU, Kereiakes DJ, Rajagopal V, Makkar RR, O'Hair D, Linke A, Waksman R, Babaliaros V, Stoler RC, Mishkel GJ, Rizik DG, Iyer VS, Schindler J, Allocco DJ, Meredith IT, Feldman TE, Reardon MJ. Pacemaker Implantation and Dependency After Transcatheter Aortic Valve Replacement in the REPRISSE III Trial. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(21):e012594. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012594>
36. Kodali S, Thourani VH, White J, Malaisrie SC, Lim S, Greason KL, Williams M, Guerrero M, Eisenhauer AC, Kapadia S, Kereiakes DJ, Herrmann HC, Babaliaros V, Szeto WY, Hahn RT, Pibarot P, Weissman NJ, Leipsic J, Blanke P, Whisenant BK, Suri RM, Makkar RR, Ayle GM, Svensson LG, Webb JG, Mack MJ, Smith CR, Leon MB. Early clinical and echocardiographic outcomes after SAPIEN 3 transcatheter aortic valve replacement in inoperable, high-risk and intermediate-risk patients with aortic stenosis. *European Heart Journal*. 2016;37(28):2252-2262. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw112>
37. Wendler O, Schymik G, Treede H, Baumgartner H, Dumonteil N, Neumann FJ, Tarantini G, Zamorano JL, Vahanian A. SOURCE 3: 1-year outcomes post-transcatheter aortic valve implantation using the latest generation of the balloon-expandable transcatheter heart valve. *European Heart Journal*. 2017;38(36):2717-2726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx294>
38. Nazif TM, Cahill TJ, Daniels D, McCabe JM, Reisman M, Chakravarty T, Makkar R, Krishnaswamy A, Kapadia S, Chehab BM, Wang J, Spies C, Rodriguez E, Kaneko T, Hahn RT, Leon MB, George I. Real-World Experience With the SAPIEN 3 Ultra Transcatheter Heart Valve: A Propensity-Matched Analysis From the United States. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2021;14(9):e010543. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.010543>
39. Saia F, Gandolfo C, Palmerini T, Berti S, Doshi SN, Laine M, Marcelli C, Piva T, Ribichini F, De Benedictis M, Cardaioli F, Cannata S, Tarantini G. In-hospital and thirty-day outcomes of the SAPIEN 3 Ultra balloon-expandable transcatheter aortic valve: the S3U registry. *EuroIntervention*. 2020;15(14):1240-1247. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-19-00541>
40. Forrest JK, Kaple RK, Tang GHL, Yakubov SJ, Nazif TM, Williams MR, Zhang A, Popma JJ, Reardon MJ. Three Generations of Self-Expanding Transcatheter Aortic Valves: A Report From the STS/ACC TVT Registry. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2020;13(2):170-179. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.08.035>
41. Forrest JK, Mangi AA, Popma JJ, Khabbaz K, Reardon MJ, Kleiman NS, Yakubov SJ, Watson D, Kodali S, George I, Tadros P, Zorn GL 3rd, Brown J, Kipperman R, Saul S, Qiao H, Oh JK, Williams MR. Early Outcomes With the Evolut PRO Repositionable Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve With Pericardial Wrap. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2018;11(2):160-168. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.10.014>
42. Lanz J, Kim WK, Walther T, Burgdorf C, Möllmann H, Linke A, Redwood S, Thilo C, Hilker M, Joner M, Thiele H, Conzelmann L, Conradi L, Kerber S, Schymik G, Prendergast B, Husser O, Stortecky S, Heg D, Jüni P, Windecker S, Pilgrim T; SCOPE I investigators. Safety and efficacy of a self-expanding versus a balloon-expandable bioprosthesis for transcatheter aortic

- valve replacement in patients with symptomatic severe aortic stenosis: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2019;394(10209):1619-1628. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32220-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32220-2)
43. Makkar RR, Cheng W, Waksman R, Satler LF, Chakravarty T, Groh M, Abernethy W, Russo MJ, Heimansohn D, Hermiller J, Worthley S, Chehab B, Cunningham M, Matthews R, Ramana RK, Yong G, Ruiz CE, Chen C, Asch FM, Nakamura M, Jilaihawi H, Sharma R, Yoon SH, Pichard AD, Kapadia S, Reardon MJ, Bhatt DL, Fontana GP. Self-expanding intra-annular versus commercially available transcatheter heart valves in high and extreme risk patients with severe aortic stenosis (PORTICO IDE): a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2020;396(10252):669-683. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31358-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31358-1)
  44. Комлев А.Е., Имаев Т.Э., Колегаев А.С., Лепилин П.М., Макеев М.И., Акчурин Р.С. Результаты имплантации нового самораскрывающегося транскатетерного клапана Porticortm у пациентов с дегенеративным аортальным стенозом. *Кардиология*. 2022;62(8):45-51. Komlev AE, Imaev TE, Kolegaev AS, Lepilin PM, Makeev MI, Akchurin RS. Results of new-generation self-expanding transcatheter Porticortm valve implantation in patients with degenerative aortic stenosis. *Kardiologiia*. 2022;62(8):45-51. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2022.8.n1923>
  45. Имаев Т.Э., Комлев А.Е., Лепилин П.М., Колегаев А.С., Саличкин Д.В., Кучин И.В., Акчурин Р.С. Первый опыт транскатетерной имплантации самораскрывающегося биопротеза нового поколения Асугате нео. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(8):59-64. Imaev TE, Komlev AE, Lepilin PM, Kolegaev AS, Salichkin DV, Kuchin IV, Akchurin RS. First experience of transcatheter implantation of new-generation self-expanding bioprosthesis Acurate neo. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(8):59-64. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-8-59-64>
  46. Крестьянинов О.В., Баранов А.А., Ибрагимов Р.У., Хелимский Д.А., Бадоян А.Г., Горгулько А.П., Утегенов Р.Б. Непосредственные результаты транскатетерного протезирования аортального клапана: данные одноцентрового регистра. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(2):49-56. Krestyaninov OV, Baranov AA, Ibragimov RU, Khelinskii DA, Badoyan AG, Gorgulko AP, Utegenov RB. In-hospital outcomes of transcatheter aortic valve implantation procedure: data of single-center registry. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(2):49-56. (In Russ.). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-49-56>
  47. Urena M, Webb JG, Tamburino C, Muñoz-García AJ, Cheema A, Dager AE, Serra V, Amat-Santos IJ, Barbanti M, Immè S, Briaies JH, Benitez LM, Al Lawati H, Cuccalon AM, García Del Blanco B, López J, Dumont E, Delarochellière R, Ribeiro HB, Nombela-Franco L, Philippon F, Rodés-Cabau J. Permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation: impact on late clinical outcomes and left ventricular function. *Circulation*. 2014;129(11):1233-1243. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005479>
  48. Junquera L, Freitas-Ferraz AB, Padrón R, Silva I, Nunes Ferreira-Neto A, Guimaraes L, Mohammadi S, Moris C, Philippon F, Rodés-Cabau J. Intraprocedural high-degree atrioventricular block or complete heart block in transcatheter aortic valve replacement recipients with no prior intraventricular conduction disturbances. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2020;95(5):982-990. <https://doi.org/10.1002/ccd.28323>
  49. Nazif TM, Chen S, Kodali SK. Disarming the Ticking Time Bomb: Post-Procedure Electrocardiography Predictors of High-Degree Conduction Disturbances After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2018;11(15):1527-1530. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.07.003>
  50. García E, Martín P, Hernández R, Rodríguez V, Fernández A, Gama V, Almería C, Macaya C. Feasibility and safety of transfemoral implantation of Edwards SAPIEN XT prosthesis without balloon valvuloplasty in severe stenosis of native aortic valve. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2014;83:791-795. <https://doi.org/10.1002/ccd.24766>
  51. Bernardi FL, Ribeiro HB, Carvalho LA, Sarmento-Leite R, Mangione JA, Lemos PA, Abizaid A, Grube E, Rodés-Cabau J, de Brito FS Jr. Direct Transcatheter Heart Valve Implantation Versus Implantation With Balloon Predilatation: Insights From the Brazilian Transcatheter Aortic Valve Replacement Registry. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2016;9(8):e003605. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.003605>
  52. Campelo-Parada F, Nombela-Franco L, Urena M, Regueiro A, Jiménez-Quevedo P, Del Trigo M, Chamandi C, Rodríguez-Gabella T, Auffret V, Abdul-Jawad Altisnet O, DeLarochellière R, Paradis JM, Dumont E, Philippon F, Pérez-Castellano N, Puri R, Macaya C, Rodés-Cabau J. Timing of Onset and Outcome of New Conduction Abnormalities Following Transcatheter Aortic Valve Implantation: Role of Balloon Aortic Valvuloplasty. *Revista Española de Cardiología*. 2018;71(3):162-169. English, Spanish. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.04.010>
  53. Benetos G, Karpalioti M, Drakopoulou M, Stathogiannis K, Xanthopoulou M, Latsios G, Synetos A, Bei E, Voudris V, Iakovou I, Katsimagkis G, Moraitis S, Zeniou V, Danenberg H, Halvatsiotis P, Vavuranakis M, Tousoulis D, Toutouzas K. One-year clinical and echocardiographic outcomes of direct implantation of a self-expanding valve. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2021;98(3):E403-E411. <https://doi.org/10.1002/ccd.29389>
  54. Pascual I, Hernández-Vaquero D, Alperi A, Almendarez M, Avanzas P, Kalavrouziotis D, Lorca R, Mesnier J, Arboine L, Mohammadi S, Valle RD, Dumont E, Leon V, De Larochelliere R, Rodés-Cabau J, Moris C. Permanent Pacemaker Reduction Using Cusp-Overlapping Projection in TAVR: A Propensity Score Analysis. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2022;15(2):150-161. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.10.002>
  55. Ben-Shoshan J, Alosaimi H, Lauzier PT, Pighi M, Talmor-Barkan Y, Overchouk P, Martucci G, Spaziano M, Finkelstein A, Gada H, Piazza N. Double S-Curve Versus Cusp-Overlap Technique: Defining the Optimal Fluoroscopic Projection for TAVR With a Self-Expanding Device. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2021;14(2):185-194. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.10.033>
  56. Jilaihawi H, Zhao Z, Du R, Staniloae C, Saric M, Neuburger PJ, Querijero M, Vainrib A, Hisamoto K, Ibrahim H, Collins T, Clark E, Pushkar I, Bamira D, Benenstein R, Tariq A, Williams M. Minimizing Permanent Pacemaker Following Repositionable Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2019;12(18):1796-1807. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.05.056>
  57. Pascual I, Almendárez M, Avanzas P, Álvarez R, Arboine LA, Del Valle R, Hernández-Vaquero D, Alfonso F, Moris C. Cusp-overlapping TAVI technique with a self-expanding device optimizes implantation depth and reduces permanent pacemaker requirement. *Revista Española de Cardiología*. 2022;75(5):412-420. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2021.05.009>
  58. Tretter JT, Mori S, Anderson RH, Taylor MD, Ollberding N, Truong V, Choo J, Kereiakes D, Mazur W. Anatomical predictors of conduction damage after transcatheter implantation of the aortic valve. *Open Heart*. 2019;6(1):e000972. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000972>
  59. Kiani S, Kamioka N, Black GB, Lu MLR, Lisko JC, Rao B, Mengistu A, Gleason PT, Stewart JP, Caughron H, Dong A, Patel H, Grubb KJ, Greenbaum AB, Devireddy CM, Guyton RA, Leshnowe B, Merchant FM, El-Chami M, Westerman SB, Lloyd MS, Babaliaros VC, Hoskins MH. Development of a Risk Score to Predict New Pacemaker Implantation After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2019;12(21):2133-2142. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.07.015>
  60. Alperi Garcia A, Muntané-Carol G, Junquera L, Del Val D, Faroux L, Philippon F, Rodés-Cabau J. Can we reduce conduction disturbances following transcatheter aortic valve replacement? *Expert Review of Medical Devices*. 2020;17(4):309-322. <https://doi.org/10.1080/17434440.2020.1741349>
  61. Lilly SM, Deshmukh AJ, Epstein AE, Ricciardi MJ, Shreenivas S, Velagapudi P, Wyman JF. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Conduction Disturbances in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *JACC: Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(20):2391-2411. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.050>

Поступила 03.03.2023

Received 03.03.2023

Принята к публикации 20.04.2023

Accepted 20.04.2023

## Отдаленные результаты лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST с применением фармакоинвазивной стратегии с рекомбинантной проурокиназой в сравнении с первичным чрескожным коронарным вмешательством

© С.Г. МИЛЕНЬКИНА, И.И. СТАРОВЕРОВ

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

### Резюме

**Цель исследования.** Изучить отдаленные результаты лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) с применением фармакоинвазивной стратегии (ФИС) с рекомбинантной проурокиназой в сравнении с первичным ЧКВ (пЧКВ).

**Материал и методы.** 601 больному применена ФИС с рекомбинантной проурокиназой, 556 пациентам — пЧКВ. Для исследования сформированы две группы сравнения в условиях назначения сопоставимой фармакотерапии в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями. Для оценки 5-летнего течения ишемической болезни сердца (ИБС) после острого инфаркта миокарда (ОИМ) учитывали соблюдение рекомендованных схем лечения, факт повторных госпитализаций по кардиологическому профилю, развития стенокардии, повторного ИМ, прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) и летальность в группах сравнения в контрольные сроки 1, 3 и 5 лет.

**Результаты.** В обеих группах сравнения доля пациентов, соблюдающих рекомендованное лечение, снижалась с течением времени ( $p=0,376$ ). Повторные госпитализации после ФИС были в 38,8 и 31,3% случаев после ЧКВ ( $p=0,368$ ). Стенокардия напряжения зарегистрирована у 28,1 и 29,9% ( $p=0,51$ ). Повторные ИМ в группах сравнения наблюдались в 18,5 и 18,2% случаев ( $p=0,893$ ). Прогрессирование ХСН отмечено в 13,0 и 13,8% наблюдений соответственно ( $p=0,664$ ). Летальность от сердечно-сосудистых заболеваний в группах в 1-й год составила 2,6 и 3,6%, к 3-му году — 7,3 и 7,5%, а за 5 лет — по 8,3% в обеих группах ( $p=0,775$ ).

**Заключение.** Течение ИБС после ИМпST с применением ФИС с рекомбинантной проурокиназой и пЧКВ в соответствии с заданными критериями сравнения сопоставимо по отдаленным результатам и не имеет статистически значимых различий.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда, фармакоинвазивная стратегия, рекомбинантная проурокиназа, тромболитическая терапия, первичное чрескожное коронарное вмешательство.

### Информация об авторах:

Миленькина С.Г. — <https://orcid.org/0000-0003-0348-9131>

Староверов И.И. — <https://orcid.org/0000-0002-0049-6101>

Автор, ответственный за переписку: Миленькина С.Г. — e-mail: [baranova.sg@gmail.com](mailto:baranova.sg@gmail.com)

### Как цитировать:

Миленькина С.Г., Староверов И.И. Отдаленные результаты лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST с применением фармакоинвазивной стратегии с рекомбинантной проурокиназой в сравнении с первичным чрескожным коронарным вмешательством. *Кардиологический вестник*. 2023;18(4):27–32. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231804127>

## Long-term results of ST-segment elevation myocardial infarction management using recombinant prourokinase or primary percutaneous coronary intervention

© S.G. MILENKINA, I.I. STAROVEROV

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

### Abstract

**Objective.** To study the long-term results of ST-segment elevation myocardial infarction management using recombinant prourokinase or primary percutaneous coronary intervention (pPCI).

**Material and methods.** Recombinant prourokinase and pPCI were used in 601 and 556 patients, respectively. We distinguished 2 groups of patients receiving comparable pharmacotherapy in accordance with current clinical guidelines. To assess the 5-year course of coronary artery disease after acute myocardial infarction (MI), we considered compliance with treatment regimens, repeated hospitalizations, incidence of angina pectoris, recurrent MI, progression of chronic heart failure (CHF) and mortality after 1, 3 and 5 years.

**Results.** The number of patients complying with recommended treatment decreased over time in both groups ( $p=0.376$ ). Readmissions after pharmacoinvasive strategy and pPCI were observed in 38.8% and 31.3% of cases, respectively ( $p=0.368$ ). Angina

pectoris occurred in 28.1% and 29.9% of cases ( $p=0.51$ ), recurrent MI — in 18.5% and 18.2% of cases ( $p=0.893$ ), progression of CHF — in 13.0% and 13.8% of cases, respectively ( $p=0.664$ ). Cardiovascular mortality after 1 year was 2.6% and 3.6%, after 3 years — 7.3% and 7.5%, after 5 years — 8.3% in both groups ( $p=0.775$ ).

**Conclusion.** Long-term course of coronary artery disease after STEMI management using pharmacoinvasive strategy with recombinant prourokinase and pPCI is comparable and does not have significant differences.

**Keywords:** acute myocardial infarction, pharmacoinvasive strategy, recombinant prourokinase, thrombolytic therapy, primary percutaneous coronary intervention.

#### Information about the authors:

Milenkina S.G. — <https://orcid.org/0000-0003-0348-9131>

Staroverov I.I. — <https://orcid.org/0000-0002-0049-6101>

Corresponding author: Milenkina S.G. — e-mail: baranova.sg@gmail.com

#### To cite this article:

Milenkina SG, Staroverov II. Long-term results of ST-segment elevation myocardial infarction management using recombinant prourokinase or primary percutaneous coronary intervention. *Russian Cardiology Bulletin*. 2023;18(4):27–32. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231804127>

## Введение

Инфаркт миокарда (ИМ), по данным статистики большинства развитых стран, является одной из ведущих причин в структуре смертности [1]. Современные подходы к лечению острого инфаркта миокарда (ОИМ) направлены на максимально быстрое восстановление коронарного кровотока, что во многом определяет течение и исход заболевания. Среди основных вариантов реперфузии — первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и фармакоинвазивная стратегия (ФИС), включающая тромболитическую терапию (ТЛТ) с последующим ЧКВ.

При наличии достаточной технической оснащенности и маршрутизации пациентов в рекомендуемые сроки в специализированные лечебные учреждения доказан высокий клинический эффект пЧКВ при лечении ОИМ. Однако в связи с рядом логистических и экономических проблем возможность оказания требуемой высокотехнологической помощи не всегда бывает доступна в необходимом круглосуточном режиме в адекватно короткие сроки. Это наглядно проявляется в регионах с большой территорией, высокой долей сельского населения, а также связано с неполной оснащенностью и обеспечением специальным медоборудованием и соответствующими кадрами лечебных учреждений [2]. Такие проблемы описаны как в России, так и в других странах, например, в США, Бразилии, Саудовской Аравии, Индии, Китае [3–6]. Кроме того, могут возникать события, вносящие коррективы в утвержденные лечебные алгоритмы. Примером тому служит пандемия COVID-19, повлекшая многочисленные нюансы и ограничения, связанные с санитарно-противоэпидемическими и организационно-техническими изменениями стандартного режима работы [7–9]. Иные чрезвычайные события в локальном или распространенном масштабе также чреваты ограничениями в проведении ЧКВ, а реперфузионная терапия с применением ТЛТ может быть вариантом для реализации патогенетического лечения при ОИМ [10]. Обоснованным решением явилось включение в алгоритм лечения ИМпСТ ФИС в случаях, когда пЧКВ в рекомендованные сроки невозможно [11].

Фармакологические достижения в части реализации ФИС с различными тромболитиками не нашли должного

отражения в отношении изучения эффективности отечественного препарата рекомбинантной проурокиназы, разработанной в Российском кардиологическом научно-производственном комплексе Минздрава России (ныне — ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России) по инициативе акад. Е.И. Чазова. До настоящего времени исследований на большом количестве клинических наблюдений, накопленных в условиях одного профильного лечебного центра, в литературе не опубликовано. Также не встречаются публикации, основанные на большом клиническом материале, по изучению отдаленных результатов после ТЛТ данным препаратом.

## Материал и методы

Исследуемый препарат: тромболитический препарат третьего поколения, представляющий рекомбинантную проурокиназу.

В исследовании проведена оценка отдаленных результатов лечения в сроке до 5 лет после ТЛТ рекомбинантной проурокиназой с последующим ЧКВ в сравнении с пЧКВ.

Цель исследования — изучить отдаленные результаты лечения ИМ с подъемом сегмента ST с применением ФИС с рекомбинантной проурокиназой в сравнении с пЧКВ.

В исследование включены пациенты, проходившие лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, поступившие по поводу ИМпСТ. Из них в исследование включен 601 пациент, когда в лечении ОИМ применялась ФИС с рекомбинантной проурокиназой, а также 556 пациентов из группы сравнения, которым проводилось пЧКВ. Данные анамнеза и сопутствующие заболевания больных из исследуемой группы и группы контроля сопоставимы. Медикаментозная терапия на госпитальном этапе в обеих группах была стандартной и сопоставимой, отвечала требованиям клинических рекомендаций «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST», утвержденных Минздравом России на момент включения пациентов в исследование. В комплекс лечения входили антиагреганты (АСК, блокаторы P2Y<sub>12</sub>); антикоагулянты;

Таблица 1. Приверженность пациентов к рекомендуемой терапии через 5 лет после инфаркта миокарда, n (%)

Table 1. Patient adherence to therapy in 5 year after myocardial infarction, n (%)

Характеристика	Фармакоинвазивная стратегия	Первичная ЧКВ	p
Приверженность к терапии:			
не сохранялась к 5-му году	176/601 (29,3)	195/556 (35,1)	0,0376
сохранялась к 5-му году (соответствовала рекомендованной)	425/601 (70,7)	361/556 (64,9)	

Примечание. ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Note. PCI — percutaneous coronary intervention.

β-адреноблокаторы; ингибиторы РААС; статины, а также специфическая терапия сопутствующих заболеваний и/или осложнений по принятой тактике лечения. Назначение препаратов проводилось с учетом индивидуальной клинической картины, а также показаний, противопоказаний и потенциальных лекарственных взаимодействий.

Ангиографическое исследование и лечебное ЧКВ в соответствии с установленными показаниями выполнялись по единой схеме на рентгенангиографических установках SIEMENS AXIOM Artis и PHILIPS ALLURA Xper.

Анализ полученных данных обработан с использованием среды для статистических вычислений R 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Описательные статистики для категориальных переменных представлены в виде абсолютных и относительных частот (процентные доли, %), для количественных — в виде медиан (1-й и 3-й квартили) и среднего (стандартное отклонение). Для изучения зависимости двух категориальных переменных использовался тест  $\chi^2$ , в случае если ожидаемое число наблюдений хотя бы в одной из ячеек таблицы сопряженности было меньше 5 — точный тест Фишера. Ассоциацию считали статистически значимой при  $p < 0,05$ . Для сравнения двух количественных переменных использовался тест Манна—Уитни, различия определяли как статистически значимые при  $p < 0,05$ . Анализ выживаемости проводился посредством метода Каплана—Мейера. Для выявления факторов риска смерти использовались однофакторные модели Кокса с оценкой отношения рисков (*hazard ratio*) в качестве меры размера ассоциации предиктора с исходом.

Критериями оценки отдаленного периода явилось определение частоты достижения конечных точек путем сбора информации и анкетирования больных. К таким точкам относили соблюдение рекомендованных схем фармакотерапии; факт развития повторного ИМ в период до 5 лет после ОИМ; факт повторных госпитализаций в кардиологические стационары; появление типичной клиники стенокардии напряжения; прогрессирование сердечной недостаточности; в случае летальных исходов уточнялась причина смерти.

## Результаты

Для получения сведений по сравнительной оценке эффективности отдаленных результатов ФИС с рекомбинантной проурокиназой и пЧКВ после ИМпСТ были выделены две клинические группы, характеризующиеся по полу, возрасту и локализации ИМ, сопутствующим заболеваниям.

В сравниваемых группах доля пациентов, придерживающихся рекомендаций приема терапии, составила в 1-й группе 70,7%, во 2-й — 64,9% ( $p = 0,0376$ ). Отмечено, что приверженность к терапии снижается с течением времени

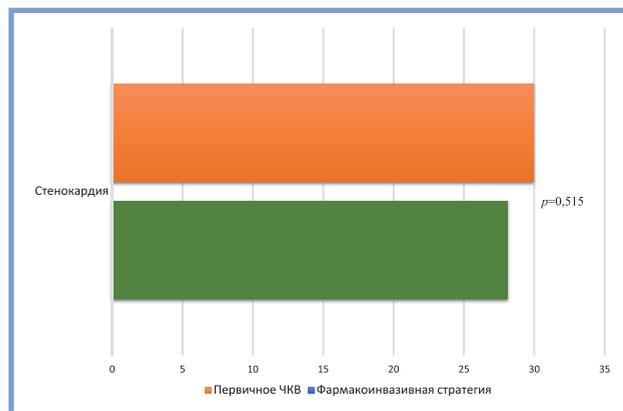


Рис. 1. Частота развития стенокардии у пациентов после перенесенного ИМпСТ.

Fig. 1. Incidence of angina pectoris after STEMI.

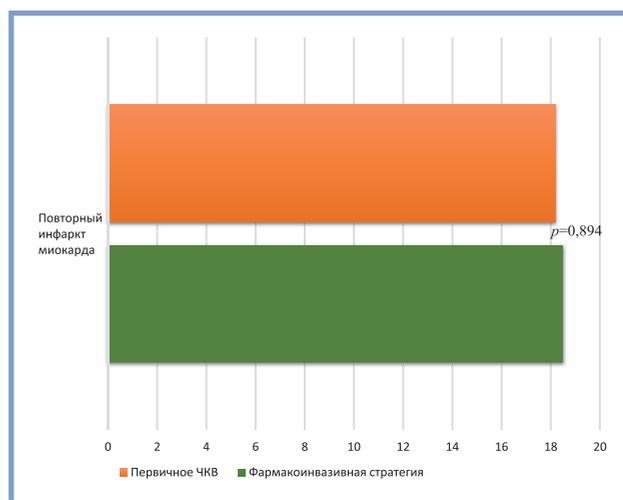


Рис. 2. Частота развития повторных ИМ у пациентов после перенесенного ИМпСТ.

Fig. 2. Incidence of recurrent myocardial infarction after STEMI.

в обеих группах (табл. 1). Причины снижения приверженности к терапии индивидуальному анализу не подвергались.

В течение ближайших 5 лет после коронарных событий стенокардия напряжения отмечена соответственно у 28,1 и 29,9% пациентов в 1-й и 2-й группах (рис. 1) (ОШ 0,92, 95% ДИ 0,71—1,19,  $p = 0,515$ ).

Повторные ИМ были зарегистрированы у 18,5% ( $n = 111$ ) и 18,2% ( $n = 101$ ) пациентов (ОШ 0,89, 95% ДИ 0,76—1,38,  $p = 0,894$ ) (рис. 2).

Таблица 2. Отдаленные исходы в группах пациентов после применения фармакоинвазивной стратегии и первичного чрескожного коронарного вмешательства, n (%)

Table 2. Long-term outcomes after pharmacoinvasive strategy and primary percutaneous coronary intervention, n (%)

Исход	Фармакоинвазивная стратегия	пЧКВ	ОШ [95% ДИ]	p
Повторная госпитализация	203/601 (33,8)	174/556 (31,3)	1,12 [0,88;1,43]	0,3682
Стенокардия	169/601 (28,1)	166/556(29,9)	0,92 [0,71;1,19]	0,5154
Повторный ИМ	111/601(18,5)	101/556 (18,2)	1,02 [0,76;1,38]	0,8938
Прогрессирование ХСН	78/601 (13,0)	77/556(13,8)	0,93 [0,66;1,30]	0,6641

Примечание. пЧКВ — первичное чрескожное коронарное вмешательство; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ИМ — инфаркт миокарда; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Note. PPCI — primary percutaneous coronary intervention; OR — odds ratio; CI — confidence interval; MI — myocardial infarction; CHF — chronic heart failure.

Прогрессирование ХСН отмечалось у 13 и 13,8% в обеих соответствующих группах (ОШ 0,93, 95% ДИ 0,66—1,30,  $p=0,664$ ) (рис. 3).

Не выявлено статистически значимых различий между группами в отношении частоты развития стенокардии, повторного ИМ, развития ХСН (табл. 2).

Результаты анализа позволяют констатировать, что течение ишемической болезни сердца (ИБС) при ФИС с рекомбинантной проурокиназой и пЧКВ не имеет статистически значимых различий. Одним из конечных критериев эффективности лечения в двух группах явился показатель летальности в сроке от 1 до 5 лет после ИМпСТ.

Полученные данные по выживаемости и летальности в группах пациентов представлены в табл. 3. Статистически значимых различий между группами в отношении общей летальности и летальности от сердечно-сосудистых заболеваний не выявлено (HR = 0,93 [0,56; 1,53],  $p=0,8436$  и HR = 0,93 [0,56; 1,53],  $p=0,7753$  соответственно) (рис. 4).

## Обсуждение

Создание и развитие методов реперфузионной терапии позволило проводить эффективное лечение ИМ и ограничивать зону некроза миокарда в максимально короткий период времени. Клиническими рекомендациями определены временные интервалы, в которые необходимо уложиться для достижения максимального результата, а также установлены эффективные группы препаратов для сопутствующей терапии. Так, пЧКВ является золотым стандартом лечения ИМпСТ в случае, если пациент может быть доставлен в рентгеноперационную в оптимальные сроки, когда время от момента постановки диагноза до проведения проводника в просвет инфаркт-связанной коронарной артерии не превышает 120 мин [12—15]. Для соблюдения этих условий необходимо, чтобы специализированные центры, оборудованные операционными для ЧКВ, работали в круглосуточном режиме, а специалисты по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечения обладали достаточным практическим опытом. Однако в настоящий момент в некоторых регионах России проблема своевременного выполнения пЧКВ не решена в связи с рядом как логистических, так и технических сложностей. Именно в таких регионах оправданно проведение ТЛТ с последующей транспортировкой больного в центр, оборудованный рентгеноперационной [16]. В этих условиях именно минимизация времени ишемии становится ключевой целью лечения ИМпСТ, которая позволяет ограничить зону некроза миокарда [17].

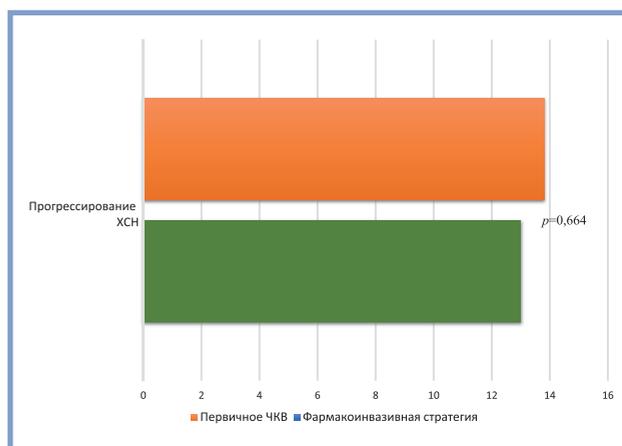


Рис. 3. Частота прогрессирования ХСН у пациентов после перенесенного ИМпСТ

Fig. 3. Incidence of CHF progression after STEMI.

ФИС — этап эволюции лечения ИМ, имеющий преимущества при ряде условий (недоступность своевременного ЧКВ в оптимальные сроки, особенности логистики пациентов из удаленных регионов, региональные и эпидемиологические аспекты организации неотложной кардиологической помощи). Невозможность своевременной механической реперфузии диктует необходимость использовать на первом этапе фармакологический метод (ТЛТ) с последующей механической реперфузией (ЧКВ) в кратчайшие сроки.

Отдаленные результаты лечения пациентов, которым проводилась ТЛТ рекомбинантной проурокиназой в рамках ФИС при отсутствии противопоказаний, подтверждают высокую эффективность такого подхода.

В исследовании удалось установить, что течение ИБС в пределах 5 лет после ОИМ не различается в обеих группах пациентов. Достигнутые при ФИС с рекомбинантной проурокиназой отдаленные результаты показали, что они не уступают результатам лечения с использованием пЧКВ, что не противоречит исследованию STREAM, а также подтверждают данные исследования FAST-MI, согласно которым 5-летняя выживаемость при использовании ФИС с иными препаратами для ТЛТ оказалась сопоставимой со своевременно выполненной пЧКВ [18—20]. Сопоставимые данные по долгосрочным результатам, с одной стороны, можно объяснить оперативностью начала ТЛТ (до 6 ч от появления симптомов ОИМ) препаратом

Таблица 3. Результаты анализа выживаемости пациентов групп сравнения за 5-летний период

Table 3. Survival throughout a 5-year period in both groups

Контрольные точки в группах	Годы после ИМ с реперфузией				
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й
Общая выживаемость:					
пЧКВ	94,9 [92,9—97,0]	90,9 [87,9—93,9]	89,0 [85,4—92,7]	88,2 [84,3—92,2]	88,2 [84,3—92,2]
фармакоинвазивная стратегия	95,8 [94,2—97,5]	91,5 [89,2—93,9]	89,3 [86,6—92,1]	88,4 [85,3—91,5]	88,4 [85,3—91,5]
Летальность от всех причин:					
пЧКВ	5,1 [3,0—7,1]	9,1 [6,1—12,1]	11,0 [7,3—14,6]	11,8 [7,8—15,7]	11,8 [7,8—15,7]
фармакоинвазивная стратегия	4,2 [2,5—5,8]	8,5 [6,1—10,8]	10,7 [7,9—13,4]	11,6 [8,5—14,7]	11,7 [8,6—14,8]
Летальность от ССЗ:					
пЧКВ	3,6 [1,8—5,3]	6,3 [3,7—8,8]	7,5 [4,5—10,5]	8,3 [4,9—11,7]	8,3 [4,9—11,7]
фармакоинвазивная стратегия	2,6 [1,3—4,0]	5,8 [3,7—7,8]	7,3 [4,8—9,6]	8,3 [5,5—11,0]	8,3 [5,5—11,0]

Примечание. пЧКВ — первичное чрескожное коронарное вмешательство; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Note. pPCI — primary PCI; CVD — cardiovascular disease.

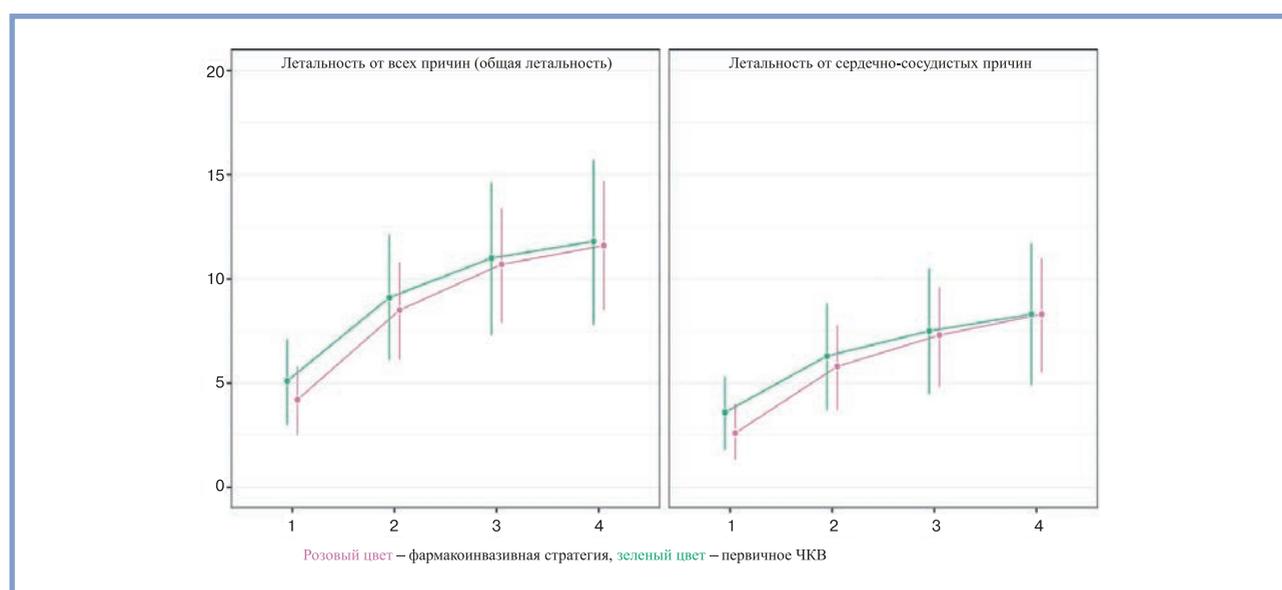


Рис. 4. Частота общей летальности и летальности от сердечно-сосудистых заболеваний после ИМпСТ в группах сравнения.

Fig. 4. Overall and cardiovascular mortality after STEMI in both groups.

с доказанной клинической эффективностью, а с другой — проведению второго этапа лечения в виде ЧКВ в рекомендуемые сроки.

## Заключение

При невозможности пЧКВ в рекомендованные сроки у пациентов с ИМпСТ следует применять ФИС лечения, а препаратом для ТЛТ может быть выбрана рекомби-

нантная проурокиназа. Отдаленные результаты наблюдений в период до 5 лет показывают, что течение ИБС после перенесенного ИМпСТ с ФИС с рекомбинантной проурокиназой в сравнении с течением ИБС после пЧКВ не имеет статистически значимых различий как по частоте госпитализаций, появлению стенокардии, прогрессированию ХСН, повторным ИМ, так и по показателям летальности.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Эрлих А.Д., Терещенко С.Н., Кукава Н.Г., Рытова Ю.К., Певзнер Д.В., Рейтблат О.М., Константинов С.Л., Клеткина А.С., Ширикова Г.А., Недбайкин А.М., Борисова Т.В., Макаров С.А., Чеснокова Л.Ю., Быков А.Н., Шилко Ю.В., Николаев Д.С., Истомина Т.А., Еремин С.А., Ромах И.В., Платонов Д.Ю., Рабинович Р.М., Веселова Н.А., Урванцева И.А., Залоточская Ю.И., Костина Г.В., Потапова А.Н., Дубровина Я.А., Шедрова Ю.А., Содномова Л.Б., Донирова Ю.С., Хлудеева Е.А., Хега Д.В., Иванов К.И.,

- Степанова Н.В., Филиппов Е.В., Мосейчук К.А., Девятова Л.С., Колчева Ю.Г., Рачкова С.А., Назарова О.А., Меньшикова И.Г., Погорелова Н.А., Санабасова Г.К., Азарин О.Г., Свиридова А.В., Зязина В.О., Илямакова Н.А., Куклина Ю.А., Пронин А.А., Вайнштейн И.В., Устюгов С.А., Анохина А.Р., Гиндлер А.И., Щепинова Л.В., Григорьева Т.В., Мельник И.И., Сотникова М.И., Калашникова М.В., Храмова Н.А., Медведева Н.А., Вахрамова М.В., Белоусов О.В., Доронкина О.А., Репринцева Н.В., Комаров А.В., Лебедев С.В., Бельская Е.В. Регистр острого инфаркта миокарда. РЕГИОН—ИМ — Российский РЕГИСТР Острого инфаркта миокарда. *Кардиология*. 2021;61(6):41-51. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.6.1595>
2. Ward MJ, Vogus TJ, Muñoz D, Collins SP, Moser K, Jenkins CA, Liu D, Kripalani S. Examining the Timeliness of ST-elevation Myocardial Infarction Transfers. *Western Journal of Emergency Medicine*. 2021;22(2):319-325. <https://doi.org/10.5811/westjem.2020.8.47770>
  3. Cesena F. Pharmacoinvasive Strategy in ST-elevation Myocardial Infarction: Particularities in the Elderly. *Estratégia Farmaco-invasiva no Infarto do Miocárdio com Supradesnivelamento do Segmento ST: Particularidades no Idoso. Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2023;120(1):e20220885. <https://doi.org/10.36660/abc.20220885>
  4. Xu H, Yang Y, Wang C, Yang J, Li W, Zhang X, Ye Y, Dong Q, Fu R, Sun H, Yan X, Gao X, Wang Y, Jia X, Sun Y, Wu Y, Zhang J, Zhao W, Sabatine MS, Wiviott SD; China Acute Myocardial Infarction Registry Investigators. Association of Hospital-Level Differences in Care With Outcomes Among Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in China. *JAMA Network Open*. 2020;3(10):e2021677. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.21677>
  5. Alhabib KF, Kinsara AJ, Alghamdi S, Al-Murayeh M, Hussein GA, AlSaif S, Khalaf H, Alfaleh H, Hersi A, Kashour T, Al-Saleh A, Ali M, Ullah A, Mhish H, Abdo AN, Almutairi F, Arafah MR, AlKutshan R, Aldosari M, AlSabatien BY, Alrazzaz M, Maria AD, Aref AH, Selim MM, Morsy AM, AlTohari FA, Alrifai AA, Awaad AA, El-Sayed H, Mansour S, Atwa AA, Abdelkader S, Altamimi N, Saleh E, Alhaidari W, ElShihawy EHA, Bussaleh AH, Abdalmoutaleb M, Fawzy EM, Mokhtar Z, Saleh AM, Ahmad MA, Almasswary A, Alshehri M, Abohatab KM, AlGarni T, Butt M, Al-taj I, Abdullah F, Alhosni Y, Osman HB, Bugti N, Aziz AA, Alarabi A, Al-Harbi IA. The first survey of the Saudi Acute Myocardial Infarction Registry Program: Main results and long-term outcomes (STARS-1 Program). *PLoS One*. 2019;14(5):e0216551. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216551>
  6. Koh HP, Md Redzuan A, Saffian MS, Nagarajah JR, Ross NT, Hassan H. Clinical profile and predictors of 30-day all-cause mortality of ST-elevation myocardial infarction (STEMI) patients receiving fibrinolytic therapy in an Asian population. *Heart Lung*. 2022;55:68-76. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2022.04.008>
  7. Wang N, Zhang M, Su H, Huang Z, Lin Y, Zhang M. Fibrinolysis is a reasonable alternative for STEMI care during the COVID-19 pandemic. *Journal of International Medical Research*. 2020;48(10):300060520966151. <https://doi.org/10.1177/0300060520966151>
  8. Li F, Luo R, Wang XT, Jia JF, Yu XY. Current situation of acute ST-segment elevation myocardial infarction in a county hospital chest pain center during an epidemic of novel coronavirus pneumonia. *Open Medicine*. 2023;18(1):20220621. <https://doi.org/10.1515/med-2022-0621>
  9. Kiris T, Avci E, Ekin T, Akgün DE, Tiryaki M, Yidirim A, Hazir K, Murat B, Yeni M, Altindag R, Gül S, Arik B, Güzel T, Murat S, Oz A, Karabacak M, Aktas Z, Yildirim T, Kilicaslan B, Ergene AO. Impact of COVID-19 outbreak on patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) in Turkey: results from TURSER study (TURKISH St-segment elevation myocardial infarction registry). *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2022;53(2):321-334. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02487-3>
  10. Karthikeyan G, Mantoo MR, Bhargava B. Choosing the right model for STEMI care in India — Focus should remain on providing timely fibrinolytic therapy, for now. *Indian Journal of Medical Research*. 2022;156(1):17-20. [https://doi.org/10.4103/ijmr.ijmr\\_600\\_22](https://doi.org/10.4103/ijmr.ijmr_600_22)
  11. Krittanawong C, Hahn J, Kayani W, Jneid H. Fibrinolytic Therapy in Patients with Acute ST-elevation Myocardial Infarction. *Interventional Cardiology Clinics*. 2021;10(3):381-390. <https://doi.org/10.1016/j.iccl.2021.03.011>
  12. Guddeti RR, Yildiz M, Nayak KR, Alraies MC, Davidson L, Henry TD, Garcia S. Impact of COVID-19 on Acute Myocardial Infarction Care. *Heart Failure Clinics*. 2023;19(2):221-229. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2022.08.004>
  13. Староверов И.И., Шахнович Р.М., Гиляров М.Ю., Комаров А.Л., Константинова Е.В., Панченко Е.П., Явелов И.С. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКС/ПСТ). *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;(1):4-77. Староверов И, Шахнович РМ, Гиляров МЮ, Комаров АЛ, Константинова ЕВ, Панченко ЕП, Явелов ИС. Eurasian Clinical Guidelines on Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndrome with ST Segment Elevation (STEMI). *Eurasian Heart Journal*. 2020;(1):4-77. (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-4-77>
  14. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4103. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4103>
  15. Jortveit J, Pripp AH, Halvorsen S. Outcomes after delayed primary percutaneous coronary intervention vs. pharmaco-invasive strategy in STsegment elevation myocardial infarction in Norway. *European Heart Journal — Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2022;8(5):442-451. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvab041>
  16. Chacón-Díaz M, Custodio-Sánchez P, De la Cuba RP, Yábar-Galindo G, Rodríguez-Olivares R, Miranda-Noé D, López-Rojas LM, Hernández-Vásquez A. Outcomes in ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention or pharmacoinvasive strategy in a Latin American country. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2022;22(1):296. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02730-6>
  17. Barriuso I, Ramírez-Martínez T, Pueyo N, Fernández-Rodríguez D. Pharmacoinvasive strategy: An essential tool to avoid the reperfusion paradox in STEMI networks. *Archivos de Cardiología de México*. 2021;91(4):542-543. <https://doi.org/10.24875/ACM.21000105>
  18. Armstrong PW, Bogaerts K, Welsh R, Sinnaeve PR, Goldstein P, Pages A, Danays T, Van de Werf F; STREAM 2 Study Groups (appendix). The Second Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM-2) study optimizing pharmacoinvasive reperfusion strategy in older ST-elevation myocardial infarction patients. *American Heart Journal*. 2020;226:140-146. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.04.029>
  19. Sinnaeve PR, Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Lambert Y, Danays T, Soulat L, Halvorsen S, Ortiz FR, Vandenbergh K, Regelin A, Bluhmki E, Bogaerts K, Van de Werf F; STREAM investigators. ST-segment-elevation myocardial infarction patients randomized to a pharmacoinvasive strategy or primary percutaneous coronary intervention: Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) 1-year mortality follow-up. *Circulation*. 2014;130(14):1139-1145. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009570>
  20. Danchin N, Popovic B, Puymirat E, Goldstein P, Belle L, Cayla G, Roubille F, Lemesle G, Ferrières J, Schiele F, Simon T, the FAST-MI Investigators. Five-year outcomes following timely primary percutaneous intervention, late primary percutaneous intervention, or a pharmaco-invasive strategy in ST-segment elevation myocardial infarction: the FAST-MI programme. *European Heart Journal*. 2020;41(7):858-866. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz665>

Поступила 14.06.2023

Received 14.06.2023

Принята к печати 06.09.2023

Accepted 06.09.2023

## Транскатетерная пластика митрального клапана «край-в-край» у пациентов с тяжелой митральной недостаточностью. (Первый российский опыт однолетнего наблюдения)

© М.А. САИДОВА, М.И. МАКЕЕВ, И.В. КУЧИН, А.Е. КОМЛЕВ, Т.Э. ИМАЕВ, Р.С. АКЧУРИН

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

### Резюме

**Цель исследования.** Оценить результаты транскатетерной пластики митрального клапана (МК) по типу «край-в-край» у пациентов высокого хирургического риска с дегенеративной и функциональной митральной недостаточностью в раннем и отдаленном периодах наблюдения.

**Материал и методы.** С 2020 по 2021 г. проспективно в исследование включено 43 пациента, медиана возраста составила 73 года [64; 82], 23 пациента с вторичной митральной недостаточностью (ВМН), 20 пациентов с первичной митральной недостаточностью (ПМН). Проводилась транскатетерная пластика МК методом «край-в-край» с имплантацией клипс второго поколения. Всем пациентам выполнялись трансторакальная и чреспищеводная эхокардиография исходно, через 4–5 дней, 6 и 12 мес после вмешательства с детальной оценкой количественных параметров митральной регургитации, показателей ремоделирования и центральной гемодинамики левого желудочка.

**Результаты.** Непосредственный технический успех операции определялся в 95% случаев. Госпитальная летальность произошла в 1 случае, общая летальность при медиане наблюдения 16 мес — у 7 (16,3%) пациентов, госпитализация в течение 1 года по поводу сердечно-сосудистых событий — у 11 (25,6%) пациентов. На фоне проводимого вмешательства к 12 мес наблюдения отмечалось достоверное снижение степени митральной недостаточности в обоих когортах пациентов: ПМН (с  $3,7 \pm 0,54$  до  $2,4 \pm 0,68$ ;  $p=0,039$ ), ВМН (с  $3,3 \pm 0,45$  до  $2,2 \pm 0,56$ ;  $p<0,001$ ). У 86% пациентов в общей группе к 1 году наблюдения отмечалась регургитация  $\leq$  II степени. Обратное ремоделирование левых камер сердца было достигнуто в обеих группах больных, достигающее статической значимости в группе с ПМН: конечный диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ) с 140 [102; 163] до 102 [88; 140] мл,  $p=0,013$ ; объем левого предсердия (ЛП) с 134 [114; 174] до 125 [108; 160] мл,  $p=0,048$ ; в группе с ВМН: КДО ЛЖ с 211 [125; 222] до 196 [101; 234] мл,  $p>0,05$ ; объем ЛП с 136 [114; 154] до 123 [110; 148] мл,  $p>0,05$ .

**Заключение.** Представленные данные демонстрируют результат эффективного способа коррекции тяжелой митральной недостаточности различного генеза у пациентов высокого хирургического риска, сохраняющегося на протяжении 12 мес наблюдения.

**Ключевые слова:** митральная недостаточность, митральная регургитация, эхокардиография, транскатетерная пластика митрального клапана, MitraClip.

### Информация об авторах:

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

Макеев М.И. — <https://orcid.org/0000-0002-4779-5088>

Кучин И.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7691-9185>

Комлев А.Е. — <https://orcid.org/0000-0001-6908-7472>

Имаев Т.Э. — <https://orcid.org/0000-0002-5736-5698>

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

Автор, ответственный за переписку: Макеев М.И. — e-mail: [makeevmax@yandex.ru](mailto:makeevmax@yandex.ru)

### Как цитировать:

Саидова М.А., Макеев М.И., Кучин И.В., Комлев А.Е., Имаев Т.Э., Акчури Р.С. Транскатетерная пластика митрального клапана «край-в-край» у пациентов с тяжелой митральной недостаточностью. (Первый российский опыт однолетнего наблюдения). *Кардиологический вестник*. 2023;18(4):33–40. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231804133>

## Transcatheter edge-to-edge mitral valve repair in patients with severe mitral regurgitation. (The first Russian experience of one-year follow-up)

© М.А. SAIDOVA, M.I. MAKEEV, I.V. KUCHIN, A.E. KOMLEV, T.E. IMAEV, R.S. AKCHURIN

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

**Abstract**

**Objective.** To evaluate the results of transcatheter edge-to-edge mitral valve repair in high risk patients with degenerative and functional mitral regurgitation in early and long-term follow-up period.

**Material and methods.** A prospective study enrolled 43 patients (median age 73 years [64; 82]) including 23 ones with secondary mitral regurgitation and 20 ones with primary mitral regurgitation between 2020 and 2021. Transcatheter edge-to-edge mitral valve repair with implantation of second-generation clips was performed. All patients underwent transthoracic and transesophageal echocardiography at baseline, 4—5 days, 6 and 12 months after intervention. We analyzed quantitative parameters of mitral regurgitation, left ventricular remodeling and central hemodynamics.

**Results.** Immediate technical success was observed in all patients. One patient died early after surgery. Overall mortality throughout 16-month follow-up was 16.3% ( $n=7$ ), 11 (25.6%) patients admitted within a year for cardiovascular events. Mitral regurgitation significantly decreased after 12 months in both cohorts of patients (from  $3.7\pm 0.54$  to  $2.4\pm 0.68$  for primary mitral regurgitation,  $p=0.039$ ; from  $3.3\pm 0.45$  to  $2.2\pm 0.56$  for secondary mitral regurgitation;  $p<0.001$ ). After a year, 86% of patients had mild-to-moderate mitral regurgitation. Reverse LV remodeling was achieved in both groups with significant differences for primary mitral regurgitation. Indeed, left ventricular end-diastolic volume decreased from 140 [102; 163] to 102 [88; 140] ml ( $p=0.013$ ), left atrium (LA) volume — from 134 [114; 174] to 125 [108; 160] ml ( $p=0.048$ ). In patients with secondary mitral regurgitation, LV EDV decreased from 211 [125; 222] to 196 [101; 234] ml ( $p>0.05$ ), LA volume — from 136 [114; 154] to 123 [110; 148] ml ( $p>0.05$ ).

**Conclusion.** Our data demonstrate effective correction of severe mitral regurgitation in high-risk patients throughout 12-month follow-up period.

**Keywords:** mitral regurgitation, echocardiography, transcatheter mitral valve repair, MitraClip.

**Information about the authors:**

Saidova M.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3233-1862>

Makeev M.I. — <https://orcid.org/0000-0002-4779-5088>

Kuchin I.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7691-9185>

Komlev A.E. — <https://orcid.org/0000-0001-6908-7472>

Imaev T.E. — <https://orcid.org/0000-0002-5736-5698>

Akchurin R.S. — <https://orcid.org/0000-0002-2105-8258>

**Corresponding author:** Makeev M.I. — e-mail: [makeevmax@yandex.ru](mailto:makeevmax@yandex.ru)

**To cite this article:**

Saidova MA, Makeev MI, Kuchin IV, Komlev AE, Imaev TE, Akchurin RS. Transcatheter edge-to-edge mitral valve repair in patients with severe mitral regurgitation. (The first Russian experience of one-year follow-up). *Russian Cardiology Bulletin*. 2023;18(4):33–40. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231804133>

**Введение**

За последнее десятилетие транскатетерная пластика митрального клапана (ТПМК) методом «край-в-край» с использованием устройства MitraClip (Abbott Vascular, США) стала существенным подспорьем медикаментозной терапии для лечения пациентов с симптоматической тяжелой митральной недостаточностью (регургитации) различного генеза. Первоначальные доказательства, подтверждающие безопасность и эффективность такого вмешательства, получены в ходе исследования EVEREST, где 73% пациентов были пациенты с первичной (дегенеративной) митральной недостаточностью (ПМН) [1, 2]. Тем не менее в настоящий момент открытая хирургия является золотым стандартом в лечении тяжелой ПМН с превосходным долгосрочным результатом. В соответствии с последними европейскими и американскими рекомендациями у пациентов с ПМН возможно рассмотрение ТПМК только если они имеют высокий или крайне высокий хирургический риск и благоприятную анатомию митрального клапана (МК) для такого вмешательства (класс рекомендаций IIb и IIa соответственно) [3, 4]. Текущие рекомендации по лечению пациентов с вторичной (функциональной) митральной недостаточностью (ВМН) основываются на двух рандомизированных клинических исследованиях MITRA-FR и COAPT, в которых изучалась роль транскатетерной коррекции митральной регургитации (МР) в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией [5–7]. Оба исследования подтвердили безопас-

ность и эффективность процедуры, но содержали противоречивые результаты, для объяснения которых выдвигалось множество гипотез [8, 9]. Несмотря на это в последних европейских рекомендациях по лечению сердечной недостаточности и рекомендациях по клапанным порокам сердца был повышен класс рекомендаций до IIa, уровень доказательности В, для отдельных симптомных, не подходящих на хирургическое вмешательство пациентов. При этом расширены показания для отбора пациентов, но удовлетворяющие критериям COAPT. Также рекомендуется учитывать ТПМК у пациентов, которые не соответствуют критериям включения, но у которых возможно снижение симптомов СН и улучшение качества жизни или как «мост» на вспомогательное устройство кровообращения, или пересадку сердца — класс рекомендаций IIb, уровень доказательности С [4, 10].

В данное время более 150 тыс. пациентов по всему миру прошли лечение с помощью транскатетерной имплантации клипсы на створки МК. Как известно, эхокардиография (ЭхоКГ) занимает ведущую роль для определения этиологии, тяжести, а также критериев отбора тех пациентов, у которых эта процедура будет иметь максимальный технический успех. У пациентов с ПМН основное значение в отборе пациентов принадлежит анатомическим характеристикам МК, с ВМН необходимо оценивать также показатели ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), которые в том числе определяют отдаленные результаты вмешательства.

В 2020 г. завершилось исследование MitraClip Russia (NCT04350372), включавшее 16 пациентов с ПМН и ВМН,

30-дневные результаты которого были опубликованы ранее [11].

Цель работы — оценить отдаленные эхокардиографические результаты наблюдения 43 пациентов после операции ТПМК с помощью устройства MitraClip и использованием клипс второго поколения.

## Материал и методы

В проспективное исследование были включены пациенты с тяжелой и симптоматической умеренно выраженной МР (III и более степени) высокого хирургического риска. Перед вмешательством всем пациентам проводилась трансторакальная и чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ) для отбора по критериям включения в исследование MitraClip Russia и протокола клинической апробации (2020-5-16\_ФГБУ\_НМИЦ\_Кардиологии). Все эхокардиографические параметры оценивались в соответствии с рекомендациями американского общества эхокардиографии. Трансторакальная ЭхоКГ проводилась на ультразвуковом сканере экспертного уровня Vivid E9, (GE, Норвегия) с использованием матричного датчика M5S-D в положении пациента на левом боку с одномоментной ЭКГ-синхронизацией. Исследование сохранялось в цифровом формате для дальнейшей обработки на рабочей станции EchoPac (Version 206, GE Medical Health). У пациентов с синусовым ритмом расчет показателей проводился в трех кардиоциклах, записанных на задержке дыхания. У пациентов с нарушениями ритма сердца — в пяти кардиоциклах. Расчет объемов и фракции выброса ЛЖ осуществлялся в биплане с использованием метода дисков (модифицированный метод Симпсона). Ударный объем и сердечный выброс определялись по формуле уравнивания непрерывности потока в выходном тракте ЛЖ. Для оценки степени тяжести МР использовался интегрированный многопараметрический подход с определением качественных, полуколичественных и количественных показателей. Расчет площади эффективно регургитирующего отверстия (EROA) и объема регургитации (VReg) проводился методом PISA (проксимальная площадь зоны конвергенции) и интеграла линейной скорости регургитирующего потока. Фракция регургитации (FR) определялась исходя из значений притекающего и вытекающего объемов. В послеоперационном периоде, при наличии двух и более струй регургитации EROA и объем регургитации рассчитывались, исходя из большего значения PISA, при необходимости уточненное с помощью ЧПЭхоКГ.

ЧПЭхоКГ выполнялась в двумерном и трехмерном режимах на ультразвуковом аппарате экспертного класса Epiq CVx (Philips, США) с чреспищеводным датчиком x8-2t.

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Интервенционное вмешательство проводилось в рентген-операционной под контролем ЧПЭхоКГ и рентгеноскопии. В начале проводилась пункция бедренной вены, затем с помощью системы доставки и пункции межпредсердной перегородки (МПП) клипса доставлялась в полость левого предсердия. Далее клипса ориентировалась относительно соответствующих сегментов створок МК со значимой струей регургитации и проводился их захват (grasping). В дальнейшем перед отсоединением системы доставки анализировалась длина захвата створок, остаточная регургитация и средний диастолический градиент давления на МК. В случае неудовлет-

**Таблица 1. Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов**

**Table 1. Baseline clinical and demographic characteristics of patients**

Показатель	Пациенты, n=43
Возраст, лет	73 [64; 82]
Мужчины/женщины, абс. (%)	25(58,1)/18 (41,9)
Генез МР (ВМН/ПМН), абс. (%)	23 (53,5)/20 (46,5)
ГБ, абс. (%)	30 (69,8)
ФП, абс. (%)	31 (58,1)
ИБС, ПИКС, абс. (%)	25 (65,1), 23 (53,5)
КШ, абс. (%)	10 (23,3)
ИВСУ, абс. (%)	12 (27,9)
Среднее количество клипс на одного человека	1,69

*Примечание.* МР — митральная регургитация; ВМН — вторичная митральная недостаточность; ПМН — первичная митральная недостаточность; ГБ — гипертоническая болезнь; ФП — фибрилляция предсердий; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; КШ — коронарное шунтирование; ИВСУ — имплантированные внутрисердечные устройства.

ворительного результата проводилось повторное позиционирование и захват створок до достижения оптимального результата. При необходимости и технической возможности имплантировались дополнительно 1 или 2 клипсы.

Дальнейшее ЭхоКГ-обследование проводилось на 4—5-е сут после операции, 6 и 12 мес наблюдения.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программного обеспечения Statistica 10 (StatSoft Inc., США), StatTech v. 3.1.3 (ООО «Статтех», Россия) и Microsoft Excel 2010 (США). Категориальные показатели представлены в абсолютных значениях с процентным указанием от выборки. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро—Уилка. При отсутствии нормального распределения данные описывались с помощью медианы (Me) и значений 25% нижнего и 75% верхнего квартилей. Сравнение двух групп по количественному показателю выполнялось с помощью *U*-критерия Манна—Уитни. При сравнении трех и более зависимых совокупностей использовался непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера—Имана с поправкой Холма—Бонферрони. Для наглядности восприятия значения степеней МР МК представлены в виде средних арифметических величин (*M*) и стандартных отклонений (*SD*). За минимальный уровень значимости принято значение  $p < 0,05$ .

## Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в **табл. 1**. За 2020—2021 гг. включены 43 пациента, медиана возраста составила 73 года [64; 82], большинство пациентов были мужчины (58,1%). Основной этиологией МР был функциональный генез (53,5%). Большинство пациентов имели гипертоническую болезнь в анамнезе (69,8%), фибрилляцию предсердий (58,1%).

В соответствии с преобладающим процентом больных с ВМН, большинство пациентов (65,1%) имели ишемическую болезнь сердца (ИБС), 53,5% из них перенесли

Таблица 2. Исходная эхокардиографическая характеристика пациентов

Table 2. Baseline echocardiography data

Показатель	ВМН, n=23	ПМН, n=20	p
КДО ЛЖ, мл	211 [125; 222]	140 [102; 163]	<b>0,019</b>
КСО ЛЖ, мл	127 [63; 154]	61 [37; 73]	<b>0,003</b>
ФВ ЛЖ, %	40 [33; 50]	52 [50; 62]	<b>&lt;0,001</b>
УО ЛЖ, мл	52 [41; 64]	56 [42; 64]	0,99
СВ ЛЖ, л/мин	3,8±1,38	4,0±1,14	0,47
ПЗР ЛП, см	5,1±0,6	4,9±1,2	0,22
V ЛП, мл	136 [114; 154]	134 [114; 174]	0,8
СДЛА, мм рт.ст.	52 [40; 59]	50 [37; 62]	0,8
EROA, мм <sup>2</sup>	33 [30; 42]	49 [39; 61]	<b>0,001</b>
FR, %	54 [45; 70]	62 [45; 72]	0,69
Vreg, мл	57 [44; 66]	72 [56; 55]	<b>0,045</b>
Степень МР	3,3±0,45	3,7±0,54	<b>0,007</b>

Примечание. Здесь в табл. 3, 4: ЛЖ — левый желудочек; КДО — конечный диастолический объем; КСО — конечный систолический объем; ФВ — фракция выброса, УО — ударный объем; СВ — сердечный выброс; ПЗР ЛП — передне-задний размер левого предсердия; V ЛП — объем левого предсердия; СДЛА — систолическое давление легочной артерии; EROA — эффективная площадь регургитирующего отверстия; FR — фракция регургитации; Vreg — объем регургитации; МР — митральная регургитация. Жирным шрифтом выделены значения  $p < 0,05$ .

инфаркт миокарда (ПИКС) и 23,3% пациентов ранее подверглись операции коронарного шунтирования (КШ). У 12 (27,9%) пациентов были имплантированы внутрисердечные устройства (постоянный электрокардиостимулятор у 7 пациентов, кардиовертер дефибриллятор у 2 пациентов, модулятор сердечной сократимости у 2 пациентов и ресинхронизирующее устройство у 1 пациента).

Исходная ЭхоКГ-характеристика пациентов представлена в табл. 2. Пациенты в когорте ВМН имели достоверно большие значения конечного диастолического объема ЛЖ (КДО), чем в когорте ПМН (211 [125; 222], против 140 [102; 163];  $p=0,019$ ). Значения конечного систолического объема (КСО) имели аналогичный характер (у ВМН — 127 [63; 154], у ПМН — 61 [37; 73];  $p=0,003$ ). Фракция выброса ЛЖ достоверно была выше в группе с ПМН ( $p < 0,001$ ).

Степень регургитации достоверно преобладала в когорте ПМН ( $p=0,007$ ). Статистически значимые различия были получены в значениях EROA и Vreg с большими значениями в группе ПМН (49 [39; 61], 33 [30; 42],  $p=0,001$ ), (72 [56; 55], 57 [44; 66];  $p=0,045$ ) соответственно. Значения ударного объема, сердечного выброса ЛЖ, размеров левого предсердия, систолического давления в легочной артерии (СДЛА) и фракции регургитации МК статистически между группами не различались.

Технический успех, согласно критериям EVEREST, регистрировался в 95% случаев, у 2 пациентов в раннем послеоперационном периоде степень МР была >II ст. Среднее количество использованных клипс на одного пациента — 1,69. В одном случае (первый случай вмешательства) у пациента с «молотящей» задней створкой МК, интраоперационно после фиксации произошло высвобождение одной из створок, что было тут же скорректировано путем постановки дополнительной клипсы. Госпитальная летальность в одном случае произошла вследствие спонтанного разрыва МПП. У 1 пациентки спустя 4 мес в связи с нарастанием клиники сердечной недостаточности выявлено увеличение постпункционного дефекта МПП с гемодинамически значимым лево-правым шунтом, который был успешно устранен путем постановки окклюдера. Общая летальность в течение медианы наблюдения 16 мес составила

7 (16,3%) человек: 4 пациента с ПМН (1 описанный выше госпитальный случай, 1 случай прогрессирования ятрогенного стеноза МК, развившегося через 3 мес после вмешательства, 1 случай на фоне инфекции COVID-19, 1 случай на фоне прогрессирования онкологического заболевания), 3 пациента с ВМН (1 случай вследствие прогрессирования сердечной недостаточности, 2 случая вследствие внезапной сердечной смерти). У 11 (25,6%) пациентов, включая один летальный случай, за тот же период наблюдения потребовалась повторная госпитализация в стационар для коррекции терапии.

В табл. 3 и 4 представлен подробный анализ ЭхоКГ-показателей в динамике. На фоне ТПМК в раннем послеоперационном периоде (4–5-е сутки) отмечалось достоверное снижение количественных показателей МР и ее степени в обеих когортах пациентов ( $2,1 \pm 0,43$ ,  $p < 0,001$ ) — в группе с ВМН, ( $2,1 \pm 0,49$ ,  $p < 0,001$ ) — в группе с ПМН. Это сопровождалось обратным ремоделированием левых камер сердца в виде уменьшения объемных показателей, а также снижением СДЛА, однако только в когорте ПМН удалось достичь достоверной динамики. Обращало на себя внимание снижение фракции выброса ЛЖ, достигающее статистической значимости в группе пациентов ПМН.

При дальнейшем динамическом наблюдении через 6 и 12 мес после вмешательства сохранялось достоверное снижение степени регургитации в обеих группах (рис. 1).

На рис. 2 представлен клинический пример пациента с исходно тяжелой ВМН и через год наблюдения после ТПМК. К одному году наблюдения у 86% пациентов регургитация была не более II степени, 71% из которых относились к группе с ВМН. Четыре пациента имели регургитацию III степени и были из когорты с ПМН, а у 1 пациентки с ВМН и исходно спорными эхокардиографическими критериями при отборе регургитация вернулась к IV степени.

В группе ПМН сохранялось достоверное уменьшение левых камер сердца в виде снижения значений КДО ЛЖ и объема ЛП. Отмечалось увеличение фракции выброса ЛЖ до нормальных значений по сравнению с послеоперационными данными с 49 [42; 56] — после операции, до 56 [51; 62] — через 12 мес ( $p=0,027$ ). Также удалось достичь

Таблица 3. Динамика ЭхоКГ-показателей в группе с ВМН

Table 3. Dynamics of echocardiography parameters in patients with secondary mitral regurgitation

Показатель	4–5-е сутки п/о	<i>p</i>	Через 6 мес	<i>p</i> *	Через 12 мес	<i>p</i> **
КДО ЛЖ, мл	188 [102; 231]	>0,05	176 [106; 238]	>0,05	196 [101; 234]	>0,05
КСО ЛЖ, мл	107 [57; 156]	>0,05	110 [48; 140]	>0,05	125 [51; 148]	>0,05
ФВ ЛЖ, %	37 [33; 48]	>0,05	40 [37; 50]	>0,05	42 [35; 54]	>0,05
УО ЛЖ, мл	62 [56; 70]	>0,05	61 [56; 76]	>0,05	61 [50; 74]	>0,05
СВ ЛЖ, л/мин	4,2 [3,6; 3,7]	>0,05	3,9 [3,2; 4,9]	>0,05	3,8 [3,5; 4,4]	>0,05
ПЗР ЛП, см	4,7 [4,6; 5,4]	<b>0,001</b>	4,6 [4,4; 5,0]	<b>0,009</b>	4,7 [4,5; 5,2]	>0,05
V ЛП, мл	130 [108; 152]	>0,05	117 [96; 146]	<b>0,005</b>	123 [110; 148]	>0,05
СДЛА, мм рт.ст.	38 [35; 45]	<b>0,07</b>	35 [27; 44]	0,07	40 [32; 50]	0,07
EROA, мм <sup>2</sup>	13 [10; 16]	<b>&lt;0,001</b>	15 [12; 17]	<b>&lt;0,001</b>	18 [14; 20]	>0,05
FR, %	28 [14; 41]	<b>0,02</b>	20 [16; 31]	<b>0,03</b>	28 [18; 32]	>0,05
Vreg, мл	20 [17; 25]	<b>0,02</b>	23 [20; 25]	<b>0,01</b>	25 [22; 28]	>0,05
Степень МР	2,1±0,43	<b>&lt;0,001</b>	2,1±0,4	<b>&lt;0,001</b>	2,2±0,56	<b>&lt;0,001</b>

Примечание. *p*\* — сравнение показателей через 6 мес с исходными значениями; *p*\*\* — сравнение показателей через 12 мес с исходными значениями.

Таблица 4. Динамика ЭхоКГ показателей в группе с ПМН

Table 4. Dynamics of echocardiography parameters in patients with primary mitral regurgitation

Показатель	4–5-е сутки п/о	<i>p</i>	Через 6 мес	<i>p</i> *	Через 12 мес	<i>p</i> **
КДО ЛЖ, мл	114 [90; 125]	<b>0,018</b>	109 [81; 132]	<b>0,016</b>	102 [88; 140]	<b>0,013</b>
КСО ЛЖ, мл	54 [46; 72]	>0,05	50 [34; 62]	>0,05	46 [30; 66]	>0,05
ФВ ЛЖ, %	49 [42; 56]	<b>0,018</b>	55 [45; 62]	>0,05	56 [51; 62]	<b>0,027#</b>
УО ЛЖ, мл	58 [50; 66]	>0,05	60 [50; 73]	>0,05	67 [54; 75]	<b>0,04</b>
СВ ЛЖ, л/мин	4,2 [3,8; 4,8]	>0,05	4,5 [3,0; 4,9]	>0,05	4,4 [3,9; 4,7]	>0,05
ПЗР ЛП, см	4,5 [4,5; 5,0]	<b>0,006</b>	4,6 [4,4; 4,9]	<b>0,025</b>	4,7 [4,5; 5,0]	>0,05
V ЛП, мл	117 [106; 129]	<b>0,012</b>	124 [108; 153]	<b>0,019</b>	125 [108; 160]	<b>0,048</b>
СДЛА, мм рт.ст.	35 [29; 45]	<b>0,038</b>	37 [30; 44]	<b>0,038</b>	40 [30; 45]	0,05
EROA, мм <sup>2</sup>	15 [10; 20]	<b>&lt;0,001</b>	17 [13; 19]	<b>&lt;0,001</b>	20 [12; 24]	<b>0,008</b>
FR, %	30 [23; 38]	<b>0,02</b>	37 [14; 44]	<b>0,036</b>	32 [19; 40]	<b>0,044</b>
Vreg, мл	25 [22; 28]	<b>0,02</b>	24 [20; 27]	<b>0,01</b>	30 [15; 34]	<b>0,028</b>
Степень МР	2,1±0,49	<b>&lt;0,001</b>	2,2±0,45	<b>0,002</b>	2,4±0,68	<b>0,039</b>

Примечание. # — сравнение значения фракции выброса ЛЖ через 12 мес с послеоперационным значением.

значимого снижения СДЛА (50 [37; 62] — исходно, 40 [30; 45] — через 12 мес; *p*=0,05).

В когорте ВМН также наблюдалась положительная динамика, но не достигающая статистической значимости, в виде уменьшения левых камер сердца, увеличения ударного объема ЛЖ, отмечалась тенденция к снижению СДЛА. Значимой динамики сократительной функции ЛЖ выявлено не было, значения фракции выброса 40 [33; 50] — исходно, против 42 [35; 54] — через 12 мес наблюдения (*p*>0,05).

## Обсуждение

Функциональная МР в настоящее время является основной этиологией среди пациентов высокого риска, получающих MitraClip [12], тогда как дегенеративный (первичный) генез, по-видимому, является наиболее частым состоянием для терапии MitraClip среди пожилых пациентов. Хотя различные регистры показали, что эта процедура эффективна при обеих этиологиях [13, 14], пациенты с ВМН представляют более сложную и менее предсказуемую ко-

гортю с точки зрения клинических и эхокардиографических результатов в отдаленном периоде [15]. В этой связи возникает большой интерес в поиске предикторов благоприятного ответа на проводимую терапию. Было показано, что размеры полости ЛЖ, величина СДЛА, функция ПЖ и более низкие значения логистического риска являлись основными факторами обратного ремоделирования ЛЖ [16, 17]. Вместе с тем в результате противоречивых данных полученных в ходе исследований COAPT и MITRA FR предложена новая концепция в соответствии с эффективной площадью регургитирующего отверстия и конечным диастолическим объемом ЛЖ (EROA/КДО), классифицирующая ВМН на пропорциональную, т.е. величина EROA пропорциональна объему ЛЖ и диспропорциональную, когда подобная зависимость не выявляется. В исследовании COAPT были включены пациенты, у которых EROA была на 30% больше, но КДО ЛЖ был на 30% меньше, чем у пациентов из исследования MITRA-FR. Эта гипотеза помогает объяснить различия между исследованиями, однако проспективная оценка этого предположения на сегодняшний момент не проводилась, а полученные данные носят противоречи-

вый характер [18, 19]. В нашей работе, как и в исследовании СОАРТ, большинство пациентов с ВМН (74%) имели диспропорциональную МР, что, вероятно, объясняет высокий процент (86%) сохранения регургитации  $\leq$ II степени через 12 мес наблюдения. Было показано, что пациенты с диспропорциональной МР имеют более эллипсоидную форму фиброзного кольца и меньшую площадь натяжения створок (тентинг) [20], что является наиболее физиологичным и может стать одним из критериев для отбора пациентов на ТПМК. В связи с этим перспективным представляется анализ геометрической перестройки МК в ходе ремоделирования ЛЖ у пациентов с ВМН.

Пациенты с ПМН представляют не менее гетерогенную группу пациентов, где ключевое значение отводится распространности и выраженности поражения клапанного аппарата. Результаты исследования EVEREST II не продемонстрировали преимущества транскатетерной пластики перед традиционной хирургией в снижении степени МР у пациентов с ПМН. Тем не менее в 2013 г. данная процедура была одобрена Управлением по надзору за качеством продуктов и медикаментов в США (FDA) для лечения па-

циентов высокого риска с симптоматической ПМН. С тех пор изменились критерии отбора пациентов [21], а главное — с 2019 г. появилось новое поколение клипс (G4) с широким размерным рядом, включающим более широкие и длинные плечи клипс. Такая генерация клипс открывает новые перспективы в лечении пациентов с ПМН. В связи с этим в 2018 г. стартовало исследование MITRA-HR, а в 2020 г. более крупное исследование EXPAND G4, куда планируется включать пациентов с ПМН. Ожидается, что большая площадь захвата створок будет особенно полезна в этой когорте пациентов, что также позволит уменьшить количество используемых клипс. В нашем исследовании имплантировались клипсы второго поколения (NT) с узкими и короткими плечами, что, вероятно, объясняет возврат регургитации к III степени в основном у пациентов с ПМН к 12 мес наблюдения.

В нашей работе выявлено снижение ФВ ЛЖ в раннем послеоперационном периоде в обоих когортах пациентов, достигающее статистической значимости в группе с ПМН, с исходно более высоким значением ФВ ЛЖ. Данный факт, по всей видимости, обусловлен механизмом Франк—Старлинга, когда происходит существенное уменьшение МР, снижение преднагрузки и уменьшение объема ЛЖ у больных после ТПМК. Некоторые авторы высказывают предположение, что снижение ФВ ЛЖ не отражает истинное ухудшение сократительной функции ЛЖ, а является результатом гемодинамической перестройки [22]. Более ранние работы М. Starling продемонстрировали обратимость этого процесса через 1 год после хирургической коррекции ПМН [23], наши результаты также подтверждают это явление у пациентов после транскатетерного вмешательства на МК. В настоящее время активно изучается новый метод неинвазивной оценки работы миокарда ЛЖ по данным ЭхоКГ, позволяющий исследовать истинную сократимость ЛЖ с учетом влияния преднагрузки и постнагрузки. На сегодняшний момент в литературе встречаются только единичные работы его применения у пациентов, перенесших транскатетерную имплантацию клипсы на створки МК, что создает большие перспективы в этом направлении.

Общая летальность, включая описанный ранее случай [24], в нашем исследовании составила 16,3%, что согласуется с литературными данными [25]. По результатам мета-

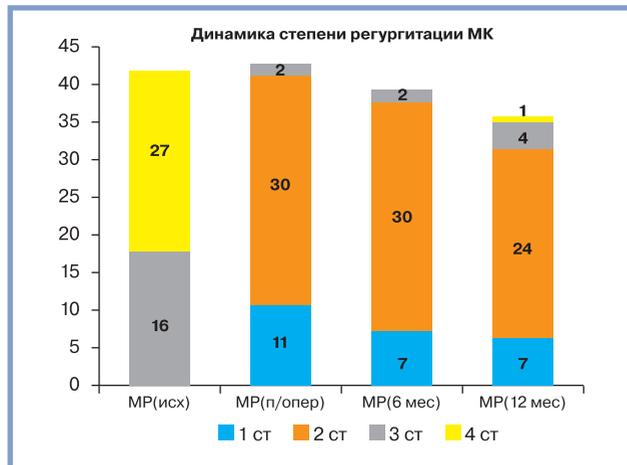


Рис. 1. Динамика регургитации МК.

Fig. 1. Dynamics of mitral regurgitation.

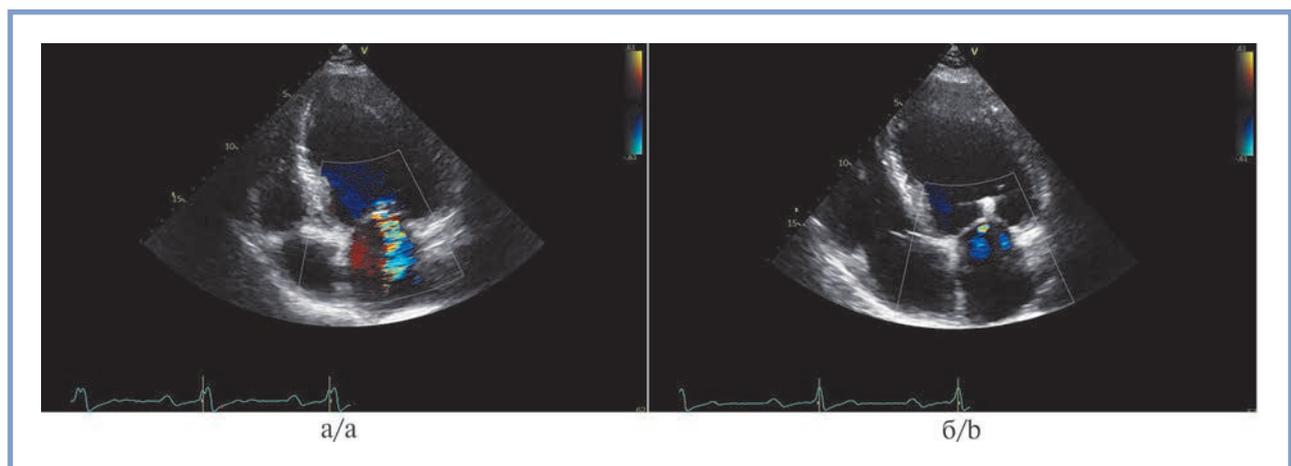


Рис. 2. Пример пациента с ВМН III—IV степени исходно (а) и через 12 мес после имплантации 1 клипсы (б) с регургитацией I степени.

Fig. 2. Patient with secondary mitral regurgitation grade III—IV at baseline (a) and 12 months after implantation of 1 clip (b) (mild regurgitation).

анализа, куда вошло 2615 пациентов из 9 крупных исследований (1782 пациента с ВМН и 833 пациента с ПМН), годовая летальность составила 16%, не различающаяся между группами [26].

## Заключение

Представленные результаты демонстрируют первый российский опыт длительного наблюдения эффективной коррекции тяжелой митральной недостаточности различного генеза у пациентов высокого хирургического риска, подвергшихся транскатетерной пластики митрального клапана с помощью имплантации клипсы, для выполнения которой необходимо учитывать множество факторов, влияющих на ее успех.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, Smalling RW, Siegel R, Rose GA, Engeron E, Loghin C, Trento A, Skipper ER, Fudge T, Letsou GV, Massaro JM, Mauri L; EVEREST II Investigators. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *New England Journal of Medicine*. 2011;364:1395-1406. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1009355>
- Feldman T, Kar S, Elmariha S, Smart SC, Trento A, Siegel RJ, Apruzzese SP, Fail P, Rinaldi MJ, Smalling RW, Hermilles 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 result of EVEREST II. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66:2844-2854. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.018>
- Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, Njeid H, Krieger EV, Mack M, McLeod C, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM 3rd, Thompson A, Toly C; Writing Committee Members. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77:450-500. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.035>
- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Haugaa KH, Jørgensen A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sáda-ba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *EuroIntervention*. 2022;17:e1126-1196. <https://doi.org/10.4244/eij-e-21-00009>
- Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Iung B, Bonnet G, Piriou N, Lefèvre T, Piot C, Rouleau F, Carrié D, Nejari M, Ohlmann P, Leclercq F, Saint Etienne C, Teiger E, Leroux L, Karam N, Michel N, Gilard M, Donal E, Trochu JN, Cormier B, Armoiry X, Boutitie F, Maucourt-Boulch D, Barnel C, Samson G, Guerin P, Vahanian A, Mewton N; MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *New England Journal of Medicine*. 2018;379:2297-2306. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1805374>
- Lung B, Xavier A, Vahanian A, Boutitie F, Mewton N, Trochu JN, Lefevre T, Messika-Zeitoun D, Guerin P, Cormier B, Brochet E, Thibault H, Himbert D, Thivolet S, Leurent G, Bonnet G, Donal E, Piriou N, Piot C, Habib G, Rouleau F, Carrié D, Nejari M, Ohlmann P, Saint Etienne C, Leroux L, Gilard M, Samson G, Rioufol G, Maucourt-Boulch D, Obadia JF; MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21:1619-1627. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1616>
- Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, 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;379:2307-2318. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1806640>
- Packer M. Disproportionate functional mitral regurgitation: a new therapeutic target in patients with heart failure and a reduced ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(1):23-25. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1469>
- Pibarot P, Delgado V, Bax JJ. MITRA-FR vs. COAPT: lessons from two trials with diametrically opposed results. *European Heart Journal: Cardiovascular Imaging*. 2019;20(6):620-624. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez073>
- 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, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JVV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibellund 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*. 2022;24:4-131. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2333>
- Имаев Т.Э., Комлев А.Е., Кучин И.В., Саидова М.А., Коллегаев А.С., Макеев М.И., Саличкин Д.В., Лепилин П.М., Марголина А.А., Бойцов С.А., Акчурин П.С. Транскатетерная пластика митрального клапана по методу «край-в-край» у больных с митральной регургитацией тяжелой степени (результаты исследования «MitraClip Russia»). *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(2):4689. Имаев Т.Э., Комлев А.Е., Кучин И.В., Саидова М.А., Коллегаев А.С., Макеев М.И., Саличкин Д.В., Лепилин П.М., Марголина А.А., Бойцов С.А., Акчурин П.С. Transcatheter mitral valve edgetoedge repair in patients with severemitral regurgitation: data from the MitraClip Russia Trial. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2):4689. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4689>
- Buccheri S, Barbanti M, Capodanno D, Popolo Rubbio A, Capranzano P, Scaglione U, Giuliano G, Scandura S, Mangiafico S, Immè S, Farruggio S, Giacquinta S, Grasso C, Tamburino C. Procedural management of patients with advanced heart failure undergoing MitraClip implantation (from the GRASP registry). *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2017;31:e6-e8. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2016.09.013>
- Bedogni F, Popolo Rubbio A, Grasso C, Adamo M, Denti P, Giordano A, Tusa M, Bianchi G, De Marco F, Bartorelli AL, Montorfano M, Godino C, Citro R, De Felice F, Mongiardo A, Monteforte I, Villa E, Giannini C, Crimi G, Tarantini G, Testa L, Tamburino C. Italian Society of Interventional Cardiology (GISE) registry Of Transcatheter treatment of mitral valve regurgitaTiOn (GIOTTO): impact of valve disease aetiology and residual mitral regurgitation after MitraClip implantation. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(8):1364-1376. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2159>
- Sürder D, Klersy C, Corti R, Biasco L, Gaemperli O, Maisano F, Toggweiler S, Jeger R, Naegeli B, Noble S, Biaggi P, Moccetti T, Pedrazzini G; Col-

- laborators. Impact of mitral regurgitation aetiology on MitraClip outcomes: the MitraSwiss registry. *EuroIntervention*. 2020;16(2):e112-e120. <https://doi.org/10.4244/eij-d-19-00718>
15. Orban M, Karam N, Lubos E, Kalbacher D, Braun D, Deseive S, Neuss M, Butter C, Praz F, Kassar M, Petrescu A, Pfister R, Iliadis C, Unterhuber M, Lurz P, Thiele H, Baldus S, Stephan von Bardeleben R, Blankenberg S, Massberg S, Windecker S, Hausleiter J; EuroSMR Investigators. Impact of Proportionality of Secondary Mitral Regurgitation on Outcome After Transcatheter Mitral Valve Repair. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2021;14(4):715-725. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.05.042>
  16. Cimino S, Maestrini V, Cantisani D, Petronilli V, Filomena D, Mancone M, Sardella G, Fedele F, Lancellotti P, Agati L. 2D/3D echocardiographic determinants of left ventricular reverse remodelling after MitraClip implantation. *European Heart Journal: Cardiovascular Imaging*. 2019;20(5):558-564. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev157>
  17. Adamo M, Godino C, Giannini C, Scotti A, Liga R, Curello S, Fiorina C, Chiari E, Chizzola G, Abbenante A, Visco E, Branca L, Fiorelli F, Agricola E, Stella S, Lombardi C, Colombo A, Petronio AS, Metra M, Etori F. Left ventricular reverse remodelling predicts long-term outcomes in patients with functional mitral regurgitation undergoing MitraClip therapy: results from a multicentre registry. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(2):196-204. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1343>
  18. Ooms JF, Bouwmeester S, Debonnaire P, Nasser R, Voigt JU, Schotborgh MA, Geleijnse ML, Kardys I, Spitzer E, Daemen J, De Jaegere PP, Houthuizen P, Swaans MJ, Dubois C, Claeys M, Van Der Heyden J, Tonino PA, Van Mieghem NM. Transcatheter Edge-to-Edge Repair in Proportionate Versus Disproportionate Functional Mitral Regurgitation. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2022;35(1):105-115. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2021.08.002>
  19. Grayburn PA, Sannino A, Packer M. Proportionate and Disproportionate Functional Mitral Regurgitation: A New Conceptual Framework That Reconciles the Results of the MITRA-FR and COAPT Trials. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019;12(2):353-362. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.11.006>
  20. Cimino S, Agati L, Filomena D, Maestrini V, Monosilio S, Birtolo LI, Mocchi M, Mancone M, Sardella G, Grayburn P, Fedele F. 3D Echo Characterization of Proportionate and Disproportionate Functional Mitral Regurgitation before and after Percutaneous Mitral Valve Repair. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(3):645. <https://doi.org/10.3390/jcm11030645>
  21. Lim DS, Howard C, Herrmann, Paul Grayburn, Konstantinos Koulogiannis, Gorav Ailawadi, Mathew Williams, Vivian G. Ng, Katherine H. Chau, Paul Sorajja, Robert L. Smith II, Mayra Guerrero, David Daniels, Juan F. Granada, Michael J. Mack, Martin B. Leon & Patrick McCarthy. Consensus Document on Non-Suitability for Transcatheter Mitral Valve Repair by Edge-to-Edge Therapy. *Structural Heart*. 2021;5(3):227-233. <https://doi.org/10.1080/24748706.2021.1902595>
  22. Guarracino F, Ferro B, Baldassarri R, Bertini P, Forfori F, Giannini C, Di Bello V, Petronio AS. Non invasive evaluation of cardiomechanics in patients undergoing MitraClip procedure. *Cardiovascular Ultrasound*. 2013;11:13. <https://doi.org/10.1186/1476-7120-11-13>
  23. Starling MR. Left ventricular-arterial coupling relations in the normal human heart. *American Heart Journal*. 1993;125(6):1659-1666. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(93\)90756-y](https://doi.org/10.1016/0002-8703(93)90756-y)
  24. Комлев А. Е., Ганаев К. Г., Имаев Т. Э., Саидова М. А., Makeev М. И., Кучин И. В., Курилина Э. В., Акчурин Р. С. Синдром Такоцубо и разрыв межпредсердной перегородки — редкое сочетание осложненной транскатетерной пластики митрального клапана. *Кардиологический вестник*. 2022;17(3):63-73.  
Komlev AE, Ganaev KG, Imaev TE, Saidova MA, 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>
  25. Nickenig G, Estevez-Loureiro R, Franzen O, Tamburino C, Vanderheyden M, Lüscher TF, Moat N, Price S, Dall'Ara G, Winter R, Corti R, Grasso C, Snow TM, Jeger R, Blankenberg S, Settergren M, Tiroch K, Balzer J, Petronio AS, Büttner HJ, Etori F, Sievert H, Fiorino MG, Claeys M, Ussia GP, Baumgartner H, Scandura S, Alamgir F, Keshavarzi F, Colombo A, Maisano F, Ebelt H, Aruta P, Lubos E, Plicht B, Schueler R, Pighi M, Di Mario C; Transcatheter Valve Treatment Sentinel Registry Investigators of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. Percutaneous mitral valve edge-to-edge repair: in-hospital results and 1-year follow-up of 628 patients of the 2011-2012 Pilot European Sentinel Registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(9):875-884. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.06.1166>
  26. Chiarito M, Pagnesi M, Martino EA, Pighi M, Scotti A, Biondi-Zoccai G, Latib A, Landoni G, Mario CD, Margonato A, Maisano F, Feldman T, Alfieri O, Colombo A, Godino C. Outcome after percutaneous edge-to-edge mitral repair for functional and degenerative mitral regurgitation: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2018;104(4):306-312. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311412>

Поступила 26.08.2023

Received 26.08.2023

Принята к печати 28.08.2023

Accepted 28.08.2023

## Госпитальные результаты эндоваскулярного хирургического лечения больных аневризмой брюшной аорты в сочетании с предварительной реваскуляризацией миокарда при ишемической болезни сердца

© Р.С. АКЧУРИН, А.А. ШИРЯЕВ, Т.Э. ИМАЕВ, Е.В. МЕРКУЛОВ, Р.С. ЛАТЫПОВ, П.М. ЛЕПИЛИН, Д.В. ПЕТРОВСКИЙ, А.Н. ЗАДОЯ

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

### Резюме

**Цель исследования.** Оценить эффективность тактики предварительной реваскуляризации коронарных артерий (КА) у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) при эндоваскулярном лечении аневризм брюшной аорты (АБА).

**Материал и методы.** Проведено одноцентровое ретроспективное исследование, в которое включено 232 пациента с ИБС в сочетании с АБА. Решение о целесообразности, этапности и деталях оперативных вмешательств принималось на консилиуме специалистов (*heart-team*). В зависимости от проводимой предварительной реваскуляризации пациенты были подразделены на две группы: 1-я группа — транслюминальная баллонная катетерная ангиопластика (ТБКА) КА со стентированием первым этапом, эндоваскулярное протезирование АБА (*endovascular aneurysm repair — EVAR*) — вторым ( $n=138$ ; 59,5%), 2-я группа — коронарное шунтирование (КШ) первым этапом, EVAR — вторым ( $n=94$ ; 40,5%). Произведен анализ госпитальных результатов эндоваскулярного протезирования АБА у пациентов с АБА и ИБС, которым предварительно выполнена реваскуляризация миокарда.

**Результаты.** Общая госпитальная летальность составила 0,4% (в 1-й группе 0,7%, во 2-й отсутствовала). Частота периоперационных ишемических событий в 1-й группе составила 1,4%, во 2-й группе не была отмечена. В раннем послеоперационном периоде в двух группах наблюдались: 1 (0,4%) эпизод стенокардии; 1 (0,4%) инфаркт миокарда (с летальным исходом); 5 (2,2%) впервые возникших пароксизмов фибрилляции предсердий; 4 (1,7%) тромбоза бранши стент-графта и 2 (0,9%) деформации стент-графта, потребовавших повторного вмешательства; 5 (2,2%) состояний острой почечной недостаточности; 42 (18,1%) эндоллика, из которых 3 (1,3%) прогностически значимых, потребовавших повторного вмешательства (остальные регрессировали в течение 6 мес); 2 (0,7%) случая развития пневмонии; 1 (0,4%) эпизод тромбоемболического синдрома.

**Выводы.** 1. Тактика предварительной реваскуляризации миокарда перед эндопротезированием брюшной аорты у пациентов с ИБС в сочетании с АБА (имеющих показания к вмешательству на двух сосудистых бассейнах) показала низкую общую летальность — 0,4%. Однако для рутинного применения методики требуются дальнейшие исследования. 2. Было установлено, что у пациентов с анамнезом ТБКА со стентированием, направленных на операцию EVAR, риск развития периоперационной ишемии миокарда незначительно выше, чем у пациентов с анамнезом КШ ( $p=0,241$ ;  $OR=1,01$ ;  $ОШ=3,46$ ). 3. Общая частота осложнений в группе после ТБКА оказалась меньше, чем в группе после КШ ( $p<0,05$ ;  $OR=0,75$ ;  $ОШ=0,54$ ).

**Ключевые слова:** аневризма брюшного отдела аорты, ишемическая болезнь сердца, эндопротезирование аневризм брюшной аорты, реваскуляризация миокарда.

### Информация об авторах:

Акчурин Р.С. — <https://orcid.org/0000-0002-6726-4612>

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

Имаев Т.Э. — <https://orcid.org/0000-0002-5736-5698>

Меркулов Е.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8193-8575>

Латыпов Р.С. — <https://orcid.org/0000-0002-1652-7232>

Лепилин П.М. — <https://orcid.org/0000-0003-2979-2542>

Петровский Д.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8193-8575>

Задоя А.Н. — <https://orcid.org/0009-0007-0587-7193>

Автор, ответственный за переписку: Задоя А.Н. — [zadoya.artiom@gmail.com](mailto:zadoya.artiom@gmail.com)

### Как цитировать:

Акчурин Р.С., Ширяев А.А., Имаев Т.Э., Меркулов Е.В., Латыпов Р.С., Лепилин П.М., Петровский Д.В., Задоя А.Н. Госпитальные результаты эндоваскулярного хирургического лечения больных аневризмой брюшной аорты в сочетании с предварительной реваскуляризацией миокарда при ишемической болезни сердца. *Кардиологический вестник*. 2023;18(4):41–48. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231804141>

## In-hospital outcomes of endovascular abdominal aortic aneurysm repair after previous myocardial revascularization for coronary artery disease

© R.S. AKCHURIN, A.A. SHIRYAEV, T.E. IMAEV, E.V. MERKULOV, R.S. LATYPOV, P.M. LEPILIN, D.V. PETROVSKII, A.N. ZADOIA

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

### Abstract

**Objective.** To evaluate the effectiveness of preliminary myocardial revascularization in patients with coronary artery disease (CAD) undergoing endovascular abdominal aortic aneurysm (AAA) repair.

**Material and methods.** A single-center retrospective study included 232 patients with CAD and AAA. Heart team determined feasibility, stages and details of surgical interventions. Patients were divided into 2 groups depending on myocardial revascularization strategy: group 1 — percutaneous transluminal angioplasty (PTA) with stenting as the first stage followed by endovascular aneurysm repair (EVAR) as the second stage ( $n=138$ ; 59.5%); group 2 — coronary artery bypass grafting (CABG) at the first stage and EVAR at the second stage ( $n=94$ ; 40.5%). We analyzed in-hospital results of EVAR in patients with AAA and CAD after previous myocardial revascularization.

**Results.** Overall in-hospital mortality was 0.4% (group 1 — 0.7%, group 2 — 0). Incidence of perioperative ischemic events was 1.4% and 0%, respectively. We observed the following early postoperative adverse events: angina pectoris ( $n=1$ , 0.4%), myocardial infarction with fatal outcome ( $n=1$ , 0.4%), atrial fibrillation de novo ( $n=5$ , 2.2%), stent-graft thrombosis ( $n=4$ , 1.7%), stent-graft deformations requiring redo intervention ( $n=2$ , 0.9%), acute renal failure ( $n=5$ , 2.2%), endoleaks ( $n=42$ , 18.1%) including 3 (1.3%) severe ones requiring redo intervention (other endoleaks regressed within 6 months), pneumonia ( $n=2$ , 0.7%) and thromboembolic syndrome ( $n=1$ , 0.4%).

**Conclusion.** Preliminary myocardial revascularization before EVAR in patients with coronary artery disease and abdominal aortic aneurysm (indications for intervention in two vascular territories) is characterized by low overall mortality rate (0.4%). However, further research is required. Risk of perioperative myocardial ischemia is slightly higher in patients with undergoing EVAR after previous PTA compared to CABG ( $p=0.241$ ;  $RR=1.01$ ;  $OR=3.46$ ). The overall incidence of complications was lower after PTA compared to CABG ( $p<0.05$ ;  $OR=0.75$ ;  $OR=0.54$ ).

**Keywords:** abdominal aortic aneurysm, coronary artery disease, endovascular aneurysm repair, myocardial revascularization.

### Information about the authors:

Akchurin R.S. — <https://orcid.org/0000-0002-6726-4612>

Shiryaev A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3325-9743>

Imaev T.E. — <https://orcid.org/0000-0002-5736-5698>

Merkulov E.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8193-8575>

Latypov R.S. — <https://orcid.org/0000-0002-1652-7232>

Lepilin P.M. — <https://orcid.org/0000-0003-2979-2542>

Petrovskii D.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8193-8575>

Zadoia A.N. — <https://orcid.org/0009-0007-0587-7193>

**Corresponding author:** Zadoia A.N. — [zadoya.artiom@gmail.com](mailto:zadoya.artiom@gmail.com)

### To cite this article:

Akchurin RS, Shiryaev AA, Imaev TE, Merkulov EV, Latypov RS, Lepilin PM, Petrovskii DV, Zadoia AN. In-hospital outcomes of endovascular abdominal aortic aneurysm repair after previous myocardial revascularization for coronary artery disease.

*Russian Cardiology Bulletin.* 2023;18(4):41–48. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231804141>

## Введение

При ишемической болезни сердца (ИБС) в зависимости от степени поражения коронарного русла применяются как консервативные, так и хирургические методы лечения [1]. Основными методами инвазивного лечения ИБС являются чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и коронарное шунтирование (КШ) [2]. Выбор между ЧКВ и КШ осуществляется, исходя из клинических характеристик, результатов инструментальных исследований, ангиографической шкалы поражения коронарных артерий (КА) SYNTAX Score, анатомо-технических аспектов и необходимости в сопутствующих вмешательствах на сердце и магистральных сосудах [3]. В последние годы с внедрением компьютерной томографии (КТ) и дуплексного сканирования

возможности диагностики мультифокального атеросклероза значительно расширились, увеличивается доля коморбидных пациентов [4]. Таким образом, значительно возросло количество больных с ИБС в сочетании с аневризмой брюшной аорты (АБА) [5]. ИБС является фактором риска при АБА, а их сочетание представляет одну из самых тяжелых комбинаций атеросклеротического поражения [5, 6]. Согласно различным исследованиям, распространенность АБА среди пациентов с ИБС составляет 0,48—18,2% (среди пациентов с многососудистым поражением КА частота встречаемости аневризмы аорты может достигать 14,4%), в то время как распространенность ИБС среди пациентов с АБА составляет 30—90% [7].

Аневризма аорты — самое распространенное заболевание аорты после стенозирующего атеросклероза [8].

По данным некоторых исследований, АБА случайно обнаруживается у 3,2% в общей популяции и у 5% больных ИБС [9]. Исходом отсутствия лечения аневризмы аорты становится ее разрыв и другие осложнения с летальным исходом [10]. По современным рекомендациям открытые хирургические или эндоваскулярные методы реконструкции аорты являются методами выбора [8].

Часто могут быть показания к оперативному вмешательству как на аорте, так и на КА.

Помимо того, что АБА и атеросклероз КА имеют общие факторы риска, распространенность ИБС у пациентов с анамнезом АБА выше по сравнению с общей популяцией примерно в 2,4 раза [6, 11]. У больных с сочетанным атеросклеротическим поражением аорты и КА повышается риск ишемии миокарда при выполнении реконструктивных вмешательств на аорте. Так, основной причиной смертности после операции по хирургической реконструкции АБА является инфаркт миокарда (ИМ) — до 50% всех летальных исходов. Более того, 5-летняя летальность от ИМ у больных, которым установили диагноз ИБС до операции по резекции АБА, была в 4 раза выше, чем у тех, кто не страдал от ИБС [5]. Сопутствующая коронарная болезнь у пациентов с АБА повышает риск интраоперационной смерти и ишемии миокарда во время реконструкции аорты, а также негативно влияет на отдаленные клинические результаты [12].

Лечение пациентов с сочетанной патологией вызывает большие трудности, в частности остается неоднозначной правильная последовательность операций. Неизвестно, какой подход более предпочтителен — симультанная операция или этапная. С течением времени эндоваскулярное протезирование АБА стало методом выбора. Однако вопрос сочетания такой операции с КШ и стентированием КА, а также применения указанной технологии в рамках последовательных или симультанных операций остается недостаточно изученным. На данный момент в России отсутствуют исследования, посвященные теме одномоментного и поэтапного лечения АБА и ИБС с применением технологии эндопротезирования аорты. В отделе сердечно-сосудистой хирургии НМИЦ кардиологии им. Е.И. Чазова накоплен опыт лечения пациентов с ИБС и АБА, которым предварительно были проведены вмешательства на КА, а затем эндоваскулярное протезирование аорты.

Цель исследования — оценка эффективности тактики предварительной реваскуляризации КА у больных с ИБС в сочетании с АБА.

## Материал и методы

В НМИЦ кардиологии им. Е.И. Чазова проведено одностороннее ретроспективное исследование, в которое включено 232 пациента старше 18 лет с ИБС в сочетании с АБА. Произведен анализ госпитальных результатов эндоваскулярного протезирования АБА у пациентов с АБА и ИБС, которым предварительно была выполнена реваскуляризация миокарда.

Показаниями к открытому оперативному вмешательству на КА являлись нестабильная или стабильная стенокардия 3—4 функционального класса в сочетании с ишемией миокарда при нагрузочных пробах, а также с множественным поражением коронарного русла или трехсосудистым поражением с сахарным диабетом с оценкой SYNTAX Score

>22 по данным коронарной ангиографии. ЧКВ принималось при наличии клиники стенокардии в сочетании с 75% однососудистым или двухсосудистым поражением с оценкой по шкале SYNTAX Score <22, с учетом ожидаемой продолжительности жизни и наличии тяжелой сопутствующей патологии. Показаниями к оперативному вмешательству на брюшной аорте были размер аневризмы больше 5 см у женщин и больше 5,5 см у мужчин, а также увеличение размера аневризмы более, чем на 0,5 см на протяжении 6 мес, тромбоэмболические осложнения и другие признаки нестабильности аневризмы аорты.

Решение о целесообразности, этапности и деталях оперативных вмешательств принималось консилиумом специалистов как хирургического (кардиохирурги, сосудистые и рентгенэндоваскулярные хирурги), так и терапевтического профиля (кардиологи, анестезиологи-реаниматологи и другие специалисты), опираясь на рекомендации Европейского общества кардиологов и сосудистых хирургов от 2019 г. и рекомендации Американской кардиологической ассоциации от 2022 г. [13, 14].

В зависимости от проводимой предварительной реваскуляризации, пациенты были подразделены на две группы: 1-я группа — транслуминальная баллонная катетерная ангиопластика (ТБКА) со стентированием первым этапом, эндоваскулярное протезирование АБА — вторым ( $n=138$ ; 59,5%); 2-я группа — КШ первым этапом, EVAR — вторым ( $n=94$ ; 40,5%).

Эндоваскулярное протезирование брюшной аорты применялось во всех случаях, больные подбирались согласно показаниям, изложенным в клинических рекомендациях, а также с учетом индивидуальных анатомических особенностей (ангуляции, расстояния аневризмы от уровня отхождения почечных артерий, вовлеченность устьев почечных и верхней брыжечной артерий в зону аневризмы и др.).

Оценка результатов лечения проводилась с помощью выявления конечных точек: смертность, значимые сердечно-сосудистые события [ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), нестабильная гемодинамика, тромбоэмболия легочных артерий], рецидивы симптомов стенокардии, осложнения оперативного вмешательства на аорте (разрыв аорты, тромбоз бранши стент-графта, эндотелик, деформация стент-графта), прочие послеоперационные осложнения (острая почечная недостаточность, пневмония, сепсис, нарушения ритма). Конечные точки оценивались в госпитальном периоде.

При анализе количественных переменных нормальность распределения оценивалась при помощи критерия Шапиро—Уилка. Был проведен факторный анализ благодаря построению корреляционной матрицы с учетом теста  $\chi^2$  Пирсона и коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ ) при уровне  $p$  value <0,05. Результаты исследования обработаны с помощью программ Jamovi и Excel.

Всем 232 больным на этапе предоперационного обследования были проведены электрокардиография (ЭКГ), тредмил-тест, эхокардиография, ультразвуковая доплерография магистральных сосудов, рентгенография органов грудной клетки, мультиспиральная компьютерная томография аорты и коронарная ангиография. Пациентам после проведенных вмешательств на аорте и КА были даны рекомендации по изменению образа жизни, а также была назначена комплексная медикаментозная терапия — антиагрегантная: у пациентов, ранее перенесших плановую ТБКА со стентированием сроком до 1 мес (при экстренном

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, n=232

Table 1. Clinical characteristics of patients, n=232

Показатель	1-я группа, n=138	2-я группа, n=94	Всего, n=232	%	p (разница двух групп, $\chi^2$ )
Возраст, лет	70,0±8,1	69,8±7,8	69,9±8,0	—	—
Пол:					0,670
мужской	131	88	219	94,4	—
женский	7	6	13	5,6	—
Постинфарктный кардиосклероз (ИМ более года назад)	77	58	135	58,2	0,371
Артериальная гипертензия	121	83	204	87,9	0,887
ХОБЛ	25	20	45	19,4	0,550
Сахарный диабет	18	18	36	15,5	0,207
ОНМК (более года назад)	9	6	15	6,5	0,966

Примечание. ИМ — инфаркт миокарда; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Таблица 2. Характеристики аневризм

Table 2. Characteristics of aneurysms

Показатель	1-я группа, n=138	2-я группа, n=94	Всего, n=232	%	p (разница двух групп, $\chi^2$ )
Хроническое расслоение	23	10	33	14,2	0,200
Пенетрирующая язва	2	1	3	1,3	0,799
Разрыв аорты	1	1	2	0,9	0,784
Анатомические особенности:					
изолированная АБА	77	57	134	57,8	0,464
АБА с переходом на правую ОПА	18	11	29	12,5	0,762
АБА с переходом на левую ОПА	6	1	7	3,0	0,151
АБА с переходом на обе ОПА	20	17	37	15,9	0,463
аневризма правой ОПА	2	1	3	1,3	0,799
аневризма левой НПА	1	0	1	0,4	0,408
мешотчатая аневризма	14	7	21	9,1	0,482

Примечание. АБА — аневризма брюшной аорты; ОПА — общая подвздошная артерия; НПА — наружная подвздошная артерия.

стентировании КА по поводу острого коронарного синдрома — до 3 мес), двойная антиагрегантная терапия (ацетилсалициловая кислота + клопидогрел) была продолжена без прекращения на время EVAR; пациентам, которым ранее выполнялось плановое стентирование КА сроком более 1 мес (при экстренном ЧКВ более 3 мес), двойная дезагрегантная терапия была приостановлена (отменен клопидогрел) на время вмешательства; гиполипидемическая, антиангинальная, гипотензивная, гипогликемическая при наличии сахарного диабета, целью которой являлась профилактика сердечно-сосудистых осложнений.

В исследование вошло 219 (94,4%) мужчин и 13 (5,6%) женщин. Средний возраст составил 69,9±8,0 года (95% ДИ 68,9—70,9; Шапиро—Уилка  $p=0,29$ ), в 1-й группе — 70,0±8,1 года, во 2-й группе — 69,8±7,8 года. Ожирением (I—III степени) страдали 89 (38,4%) пациентов. Кроме того, у больных наблюдались следующие сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия — у 204 (87,9%), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — у 45 (19,4%), сахарный диабет — у 36 (15,5%), ОНМК (более года назад) в анамнезе — у 15 (6,5%), постинфарктный кардиосклероз (ИМ более года назад) — у 135 (58,2%). Данные приведены в **табл. 1**.

Хроническое расслоение аневризмы наблюдалось у 33 (14,2% — 23 в 1-й группе, 10 — во 2-й группе), пенетри-

рующая язва у 3 (1,3% — 2 в 1-й группе, 1 — во 2-й группе), разрыв у 2 (0,9% — 1 в 1-й группе, 1 — во 2-й группе). Изолированное аневризматическое поражение аорты (без вовлечения подвздошных артерий) было отмечено у 134 (57,8% — 77 в 1-й группе, 57 — во 2-й группе), аневризма инфраренального отдела с переходом на правую общую подвздошную артерию (ОПА) у 29 (12,5% — 18 в 1-й группе, 11 — во 2-й группе), АБА с переходом на левую ОПА у 7 (3,0% — 6 в 1-й группе, 1 — во 2-й группе), АБА с переходом на ОПА у 37 (15,9% — 20 в 1-й группе, 17 — во 2-й группе), мешотчатая аневризма у 21 (9,1% — 14 в 1-й группе, 7 — во 2-й группе), аневризма правой ОПА у 3 (1,3% — 2 в 1-й группе, 1 — во 2-й группе), аневризма левой наружной подвздошной артерии (НПА) у 1 (0,4% — 1 в 1-й группе). Данные отражены в **табл. 2**.

Для выполнения эндопротезирования аорты были использованы следующие модели стент-графтов: Aneconda — 20 (8,6%), Ancura — 9 (3,9%), Aorfix — 23 (9,9%), Zenith — 15 (6,5%), Excluder Gore — 8 (3,4%), Incraft — 9 (3,9%), Jotec — 4 (1,7%), Medtronic Endurant — 137 (59,1%), Ovation — 6 (2,6%), Advanta — 1 (0,4%). Техника chimney была применена в 30 (12,9%) операциях.

В связи с анатомическими особенностями аневризмы, не позволяющими отложить оперативное вмешательство, эндоваскулярные процедуры были выполнены с временным

Таблица 3. Осложнения

Table 3. Complications

Осложнение	1-я группа		2-я группа		p (разница двух групп, $\chi^2$ )
	n=138	%	n=94	%	
Стенокардия	1	0,7	0	0	0,41
Инфаркт миокарда	1	0,7	0	0	0,41
Впервые возникший пароксизм ФП	3	2,2	2	2,1	0,98
Тромбоз бранши протеза	3	2,2	1	1,1	0,52
Деформация стент-графта	1	0,7	1	1,1	0,78
Эндолик:	21	15,2	21	22,3	0,17
1a	6	4,3	5	5,3	—
1b	1	0,7	1	1,1	—
2	12	8,7	11	11,7	—
3	2	1,4	4	4,3	—
ОПН	2	1,4	3	3,2	0,37
Пневмония	1	0,7	1	1,1	0,78
Тромбоэмболический синдром	0	0	1	1,1	0,23

Примечание. ФП — фибрилляция предсердий; ОПН — острая почечная недостаточность.

промежутком менее 6 мес у 50 пациентов в группе с предварительной ТБКА со стентированием и у 21 пациента в группе с предварительным КШ.

В остальных случаях в связи с высоким риском периоперационных кровотечений на фоне агрессивной антиагрегантной терапии после вмешательств на КА, перерыв между операциями составил более 6 мес: 88 больных в 1-й группе и 73 во 2-й группе. Среднее время между операциями в 1-й группе (предварительное стентирование КА) составило 40,6 мес, во 2-й группе (предварительное КШ) — 72,7 месяца. Среднее время между операциями в целом составило 56,7 мес.

## Результаты

В госпитальном периоде был отмечен 1 (0,4%) летальный исход в 1-й группе, причиной которого стало нарушение ритма по типу желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков на фоне острого ИМ, отека легких, кардиогенного шока, острой левожелудочковой недостаточности. Таким образом, в 1-й группе (n=138) больных с предварительным стентированием КА общая летальность составила 0,7% (1 пациент), во 2-й группе (n=94) с предварительным проведенным КШ летальность отсутствовала.

В интраоперационном периоде в 1-й группе произошло 1 (0,7%) расслоение аорты. В послеоперационном периоде были отмечены: 1 (0,7%) эпизод стенокардии; 1 (0,7%) ИМ (с летальным исходом, описанным выше); 3 (2,2%) пароксизма фибрилляции предсердий; 3 (2,2%) тромбоза бранши стент-графта, потребовавших повторного вмешательства (тромбэктомия из бранши эндопротеза и эндопротезирование бранши ранее установленного стент-графта) и 1 (0,7%) деформация стент-графта, потребовавшая повторного вмешательства (баллонирование ранее установленного стент-графта); 2 (1,4%) состояния острой почечной недостаточности; 1 (0,7%) возникновение новой коронавирусной инфекции с пневмонией, потребовавшей перевода больного в ковидный госпиталь для оказания специализированной помощи.

В 21 (15,2%) случае отмечались ранние признаки эндоподтеканий, из них 2 (1,4%) случая (эндолики типа 1a) были расценены как прогностически значимые, что послужило причиной выполнения 2 повторных вмешательств по их коррекции, остальные [эндолики 1a типа — 4 (2,9%), 1b типа — 1 (0,7%), 2 типа — 12 (8,7%), 3 типа — 2 (1,4%)] были признаны клинически незначимыми. Спустя 6 мес наблюдений все эндолики регрессировали.

В послеоперационном периоде во 2-й группе (n=94) были зафиксированы 2 (2,1%) пароксизма фибрилляции предсердий; 1 (1,1%) острый тромбоз бранши стент-графта с развитием ишемии нижней конечности, потребовавший повторного вмешательства (тромбэктомия из левой бранши протеза); 1 (1,1%) деформация стент-графта; 3 (3,2%) состояния острой почечной недостаточности; 1 (1,1%) случай развития нозокомиальной пневмонии на фоне тяжелой периоперационной кровопотери, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, последующей трахеостомии, критической ишемии и ампутации левой нижней конечности; 1 (1,1%) эпизод развития тромбоэмболического синдрома с тромботической окклюзией подколенной артерии с последующим проведением тромбэктомии с положительным эффектом. В 21 случае (22,3%) отмечались ранние признаки эндоподтеканий, из них 1 (1,1%) эндолик типа 1a был расценен как прогностически значимый, в связи с чем было выполнено повторное вмешательство. Остальные случаи [эндолики 1a типа — 4 (4,3%), 1b типа — 1 (1,1%), 2 типа — 11 (11,7%), 3 типа — 4 (4,3%)] были признаны клинически незначимыми. По прошествии 6 мес наблюдений все эндолики регрессировали (табл. 3).

Пациентам из обеих групп с диагностированными эндоликами были даны рекомендации по проведению КТ-аортографии через 3 мес после вмешательства. Всем пациентам в течение полугода было выполнено КТ-исследование аорты, в рамках которого эндоликов не обнаружено. Следует отметить, что во 2-й группе в госпитальном периоде не отмечено ни одного эпизода ишемии миокарда, зарегистрированного на ЭКГ или приступа стенокардии. В случае с летальным исходом тяжести исходной сопутствующей патологии, не позволявшая выполнить открытое

вмешательство, являлась основной причиной развития осложнений.

По результатам, полученным при изучении осложнений, был проведен факторный анализ с построением таблицы сопряжения и проведением теста  $\chi^2$  Пирсона с подсчетом относительного риска и отношения шансов: статистической разницы между вероятностью развития периоперационных ишемических событий в 1-й и 2-й группах не получено. Однако в 1-й группе отмечено 2 ишемических события, в то время как во 2-й группе ишемических событий не было, что может иметь клиническое значение ( $p=0,241$ ;  $OR=1,01$ ;  $OШ=3,46$ ). Требуется дополнительное исследование больших масштабов для получения статистически достоверных результатов.

Риск развития осложнений в целом [ИМ, стенокардия, впервые возникший пароксизм ФП, тромбоз бранши, деформация стент-графта, эндолик, острая почечная недостаточность, пневмония, тромбоэмболический синдром (согласно табл. 3)] оказался достоверно выше во 2-й группе ( $p<0,05$ ;  $OR=0,75$ ;  $OШ=0,54$ ).

По результатам проведенного анализа было установлено, что у пациентов с ИБС в сочетании с АБА с наличием в анамнезе ХОБЛ, риск развития осложнений, указанных в табл. 3, при выполнении EVAR выше, чем у больных, не страдающих от ХОБЛ ( $p<0,05$ ).

В дополнение к полученным данным в результате проведенного регрессионного анализа с расчетом коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ ) была выявлена связь между возрастом и частотой развития осложнений, указанных в табл. 3. Так, при повышении возраста больных отмечалось значимое увеличение частоты осложнений ( $p<0,05$ ).

## Обсуждение

У пациентов с аневризмой аорты повышен риск сердечно-сосудистых событий, не связанных непосредственно с аневризмой, таких как ИМ и инсульт [15, 16].

Говоря о предпочтительной хирургической тактике, пациентам с АБА, имеющим в анамнезе эпизоды стенокардии, необходимо обследовать коронарное русло для предотвращения периоперационных осложнений. Предоперационная оценка коронарного атеросклероза и последующие ЧКВ или КШ улучшают послеоперационный прогноз и снижают риск развития значимых кардиальных событий [17]. Однако очередность вмешательств у таких пациентов до настоящего времени не определена и существует различие мнений по данному вопросу. Некоторые исследования показывают отсутствие положительного эффекта от профилактических коронарных вмешательств перед операцией по реконструкции брюшного отдела аорты [18]. По данным исследования CARP (The Coronary Artery Revascularization Prophylaxis Trial) и некоторых других работ, рутинные КШ и ЧКВ перед плановыми реконструктивными сосудистыми операциями не продемонстрировали значительного снижения послеоперационного ИМ (при этом пациенты с поражением ствола левой КА и фракцией выброса менее 20% были исключены из исследования) [19]. Другие рекомендуют такой подход для предотвращения интра- и послеоперационных осложнений, в частности, А.Н. Сумин и соавт. определили, что КАГ и превентивная коронарная реваскуляризация перед хирургией АБА ассоциирована с меньшим количеством интраоперационных осложнений,

а Т. Sun и соавт., ретроспективно проанализировав 368 пациентов с АБА, сделали вывод, что оценка состояния миокарда и последующая реваскуляризация перед операцией по поводу АБА может улучшить клинические результаты у пациентов с тяжелой ИБС [20, 21]. Те же выводы делает и группа исследователей во главе со А.А. Спиридоновым: предварительное КШ может уменьшить риск сердечно-сосудистых событий в послеоперационном периоде при комбинации тяжелой ИБС и АБА [22].

Результаты нашего исследования показали, что тактика предварительной реваскуляризации (как КШ, так и стентирование КА) перед эндоваскулярной операцией на аорте по поводу АБА демонстрирует высокую эффективность, учитывая летальность и частоту периоперационных осложнений. Однако выяснено, что при предварительном КШ риск развития периоперационных ишемических событий при проведении EVAR незначительно ниже, чем при предварительном стентировании КА. Эффективность тактики предварительной реваскуляризации показывают и другие исследования. Так, команда ученых во главе с М.К. Ноҗда и соавт., проведя ретроспективное исследование 271 пациента с ИБС и АБА, сделала вывод, что среди пациентов, проходящих через операцию на магистральных сосудах, характерен высокий риск периоперационного ИМ, однако для пациентов, прошедших предоперационную оценку и лечение коронарного русла, характерна более низкая частота больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ИМ, остановка сердца, инсульт и транзиторная ишемическая атака) [17].

Говоря о предпочтительной тактике ведения обсуждаемой категории больных, важно отметить повышающуюся актуальность симультанных операций. В систематическом обзоре во главе с А.М. Williams и соавт. сделан вывод, что выполнение одномоментно КШ и открытой реконструкции АБА может быть эффективно для пациентов с очень высоким риском, требующих обеих операций (369 пациентов, 30-дневная летальность — 3,0%) [23]. Кроме того, одной из современных тенденций в сосудистой хирургии является применение рентгенэндоваскулярных методов. Благодаря последним достижениям эндоваскулярных технологий, подход EVAR вместо открытой реконструкции распространился достаточно быстро из-за меньшей инвазивности такого вмешательства [24]. Принимая во внимание вышесказанное, можно отметить, что для пациентов с АБА больших размеров и серьезным поражением КА, требующем КШ, одним из оптимальных вариантов лечения может стать проведение этапного КШ и затем EVAR — нами был использован именно такой подход. Также может рассматриваться вариант одномоментных EVAR и КШ или стентирования КА при наличии специализированной операционной для гибридных вмешательств [25]. Так, под руководством М.Л. Field и соавт. было проведено исследование, где 10 больных прошли через симультанную операцию EVAR вместе с открытой операцией на сердце. Сделан вывод, что одномоментное выполнение открытой операции на сердце и эндоваскулярного протезирования брюшной аорты возможно и безопасно при наличии показаний к обеим операциям [26].

Вопрос выбора между хирургической реконструкцией аорты или эндопротезированием остается открытым, однако на данный момент устоялось мнение о том, что открытое вмешательство и EVAR не дают значимых различий в выживаемости или в больших и малых осложнениях [27,

28]. Внедрение эндоваскулярных технологий в современную хирургическую практику возрастает благодаря более короткому периоду реабилитации и соответственно меньшей длительности госпитализации, меньшему количеству осложнений со стороны послеоперационных ран и меньшему объему кровопотери в сравнении с открытыми вмешательствами. Рассматривая применимость эндоваскулярных технологий в лечении ИБС в сочетании с АБА, необходимо отметить, что при наличии у пациента тяжелой ИБС, требующей КШ, в сочетании с АБА, нужно брать в расчет то, что открытая операция на сердце предполагает длительный реабилитационный период и может сопровождаться различными осложнениями. В таком случае подход применения EVAR в сочетании с КШ (как этапно, так и симультанно) может стать более привлекательным по той причине, что открытая операция на аорте может значительно затруднять период восстановления и сопровождаться дополнительными осложнениями. Таким образом, при наличии у пациента, которому планируется эндопротезирование брюшной аорты, эпизодов стенокардии в анамнезе, необходимо проводить предоперационную оценку коронарного кровотока для определения тактики предварительной реваскуляризации, несмотря на малоинвазивность вмешательства. Учитывая полученные результаты (общая летальность составила 0,4%), наши данные подтверждают эффективность метода сочетания как КШ, так и стентирования

КА, выполняющегося первым этапом, с эндоваскулярным протезированием брюшной аорты, выполняющимся вторым этапом у пациентов с ИБС и АБА.

## Выводы

1. Тактика предварительной реваскуляризации миокарда перед эндопротезированием брюшной аорты у пациентов с ИБС в сочетании с АБА (имеющих показания к вмешательству на двух сосудистых бассейнах) показала низкую общую летальность — 0,4%. Однако для возможности рутинного применения методики требуются дальнейшие исследования.
2. С точки зрения периоперационных осложнений при проведении EVAR, группа после эндоваскулярной коронарной реваскуляризации показала незначительно большую частоту кардиогенных осложнений ( $p=0,241$ ;  $OR=1,01$ ;  $OШ=3,46$ ).
3. Несмотря на большее количество кардиальных осложнений, общая частота осложнений в группе после ТБКА оказалась меньше, чем в группе после КШ ( $p<0,05$ ;  $OR=0,75$ ;  $OШ=0,54$ ).

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Jensen RV, Hjortbak MV, Botker HE. Ischemic heart disease: an update. *El-sevier*. 2020;195-207.
2. Lee B-K, Lim H-S, Fearon WF, Yong AS, Yamada R, Tanaka S, Lee DP, Yeung AC, Tremmel JA. Invasive evaluation of patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease. *Circulation*. 2015;131(12):1054-1060. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2020.02.007>
3. Serruys PW, Onuma Y, Garg S, et al. Assessment of the SYNTAX score in the Syntax study. *EuroIntervention*. 2009;5(1):50-56.
4. Gallino A, Aboyans V, Diehm C, Cosentino F, Stricker H, Falk E, Schouten O, Lekakis J, Amann-Vesti B, Siclari F, Poredos P, Novo S, Brodmann M, Schulte K-L, Vlachopoulos C, De Caterina R, Libby P, Baumgartner I; European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. Non-coronary atherosclerosis. *European Heart Journal*. 2014;35(17):1112-1119. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu071>
5. Чарчян Э., Степаненко А., Гене А. Тактика лечения больных с аневризмами брюшной аорты в сочетании с ишемической болезнью сердца при мультифокальном атеросклерозе. *Кардиология*. 2014;54(3):37-41. Charchan ER, Stepanenko AB, Gens AP. Clinical Management of Patients With Abdominal Aortic Aneurysms Combined With Coronary Artery Disease and Multifocal Atherosclerosis. *Kardiologiya*. 2014;54(3):37-41. (In Russ.).
6. Hernesniemi JA, Vänni V, Hakala T. The prevalence of abdominal aortic aneurysm is consistently high among patients with coronary artery disease. *Journal of Vascular Surgery*. 2015;62(1):232-240. e3. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.02.037>
7. Vishwakarma P, Patwari P, Pradhan A, et al. Screening for prevalence of abdominal aortic aneurysm during transthoracic echocardiography in patient with significant coronary artery disease. *Cardiology Research*. 2021;12(5):318. <https://doi.org/10.14740/cr1288>
8. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Di Bartolomeo R, Eggebrecht H, Evangelista A, Falk V, Frank H, Gaemperli O, Grabenwöger M, Haverich A, Jung B, Manolis AJ, Meijboom F, Nienaber CA, Roffi M, Rousseau H, Sechtem U, Sirnes PA, von Allmen RS, Vrints CJM; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Committee for Practice Guidelines. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2014;35(41):2873-2926. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu281>
9. Аракелян В.С., Жане А.К., Гидаспов Н.А., Куличков П.П., Бортникова Н.В. Распространенность кардиальных факторов риска у пациентов с аневризмой брюшной аорты. *Атеротромбоз*. 2019;(1):138-147. Arakelyan VS, Jane AR, Gidaspov NA, Kulichkov PP, Bortnikova NV. Prevalence of cardiac risk factors in patients with abdominal aortic aneurysm. *Aterotromboz*. 2019;(1):138-147. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-138-147>
10. Wanhainen A, Verzini F, Van Herzele I, Allaire E, Bown M, Cohnert T, Dick F, van Herwaarden J, Karkos C, Koelemay M, Köbel T, Loftus I, Mani K, Melissano G, Powell J, Szeberin Z, Esvs Guidelines Committee, de Borst GJ, Chakfe N, Debus S, Hinchliffe R, Kakkos S, Koncar I, Kolh P, Lindholt JS, de Vega M, Vermassen F, Document Reviewers, Björck M, Cheng S, Dalman R, Davidovic L, Donas K, Earnshaw J, Eckstein H-H, Golledge J, Haulon S, Mastracci T, Naylor R, Ricco J-B, Verhagen H. Editor's choice—European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 clinical practice guidelines on the management of abdominal aorto-iliac artery aneurysms. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2019;57(1):8-93. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.09.020>
11. Elkalioubie A, Haulon S, Duhamel A, Rosa M, Rauch A, Staels B, Susen S, Van Belle E, Dupont A. Meta-analysis of abdominal aortic aneurysm in patients with coronary artery disease. *American Journal of Cardiology*. 2015;116(9):1451-1456. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.07.074>
12. Mukai S, Yao H, Miyamoto T, Yamamura M, Nakagawa T, Ryomoto M. The long-term follow-up results of elective surgical treatment for abdominal aortic aneurysms. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2002;8(1):38-41.
13. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(8):151-226. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(8):151-226. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-8-151-226>
14. Writing Committee Members, Issebacher EM, Preventza O, Black JH III, Augoustides JG, Beck AW, Bolen MA, Braverman AC, Bray BE, Brown-Zimmerman MM, Chen EP, Collins TJ, DeAnda A, Fanola CL, Girardi LN, Hicks CW, Hui DS, Jones WS, Kalahasti V, Kim KM, Milewicz DM, Oderich GS, Ogbechie L, Promes SB, Ross EG, Schermerhorn ML, Times SS, Tseng EE, Wang GJ, Woo J. 2022 ACC/AHA Guideline for the diagnosis and management of aortic disease: a report of the Amer-

- ican Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;80(24):e223-e393.  
https://doi.org/10.1161/cir.0000000000001106
15. Bath M, Gokani V, Sidloff D, Jones LR, Choke E, Sayers RD, Bown MJ. Systematic review of cardiovascular disease and cardiovascular death in patients with a small abdominal aortic aneurysm. *Journal of British Surgery*. 2015;102(8):866-872.  
https://doi.org/10.1002/bjs.9837
  16. Karthikesalingam A, Bahia S, Patterson B, Peach G, Vidal-Diez A, Ray KK, Sharma R, Hinchliffe RJ, Holt PJ, Thompson MM. The shortfall in long-term survival of patients with repaired thoracic or abdominal aortic aneurysms: Retrospective case — control analysis of Hospital Episode Statistics. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2013;46(5):533-541.  
https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2013.09.008
  17. Hołda MK, Iwaszczuk P, Wszolek K, Chmiel J, Brzywczy A, Trystuła M, Misztal M. Coexistence and management of abdominal aortic aneurysm and coronary artery disease. *Cardiology Journal*. 2020;27(4):384-393.  
https://doi.org/10.5603/cj.a2018.0101
  18. Hosokawa Y, Takano H, Aoki A, Inami T, Ogano M, Kobayashi N, Tanabe J, Yokoyama H, Kato T, Takagi H, Umemoto T, Takayama M, Mizuno K. Management of coronary artery disease in patients undergoing elective abdominal aortic aneurysm open repair. *Clinical Cardiology: An International Indexed and Peer-Reviewed Journal for Advances in the Treatment of Cardiovascular Disease*. 2008;31(12):580-585.  
https://doi.org/10.1002/clc.20335
  19. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, Goldman S, Krupski WC, Littooy F, Pierpont G, Santilli S, Rapp J, Hattler B, Shunk K, Jaenicke C, Thottaputhu L, Ellis N, Reda DJ, Henderson WG. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(27):2795-2804.  
https://doi.org/10.1056/nejmoa041905
  20. Сумин А.Н., Корок Е.В., Панфилов С.Д., Евдокимов Д.О., Райх О.И., Кислов Э.Е., Иванов С.В., Барбараш Л.С. Превентивная реваскуляризация миокарда перед операциями на брюшной аорте: отдаленные результаты. *Российский кардиологический журнал*. 2013;(6):11-16.  
Sumin AN, Korok EV, Panfilov SD, Evdokimov DO, Raikh OI, Kislov EE, Ivanov SV, Barbarash LS. Preventive myocardial revascularisation before abdominal aortic interventions: long-term results. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;(6):11-16. (In Russ.).  
https://doi.org/10.15829/1560-4071-2013-6-11-16
  21. Sun T, Cheng Y-t, Zhang H-j, Chen S-h, Zhang D-h, Huang J, Zhang J-m, Li Z-z. Severe coronary artery disease in Chinese patients with abdominal aortic aneurysm: prevalence and impact on operative mortality. *Chinese Medical Journal*. 2012;125(6):1030-1034.
  22. Спиридонов А.А., Тутов Е.Г., Аракелян В.С. Хирургическое лечение аневризм брюшной аорты. М.: Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2000;206.  
Spiridonov AA, Tutov EG, Arakelyan VS. Chirurgicalicheskoe lechenie anevrism bruschnoi aorty. M.: Isd-vo NC CCX im. A.N. Bakuleva RAMN. 2000;206. (In Russ.).
  23. Williams AM, Watson J, Mansour MA, Sugiyama GT. Combined coronary artery bypass grafting and abdominal aortic aneurysm repair: presentation of 3 cases and a review of the literature. *Annals of Vascular Surgery*. 2016;30:321-330.  
https://doi.org/10.1016/j.avsg.2015.06.072
  24. De La Motte L, Jensen L, Vogt K, Kehlet H, Schroeder T, Lonn L. Outcomes after elective aortic aneurysm repair: a nationwide Danish cohort study 2007–2010. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2013;46(1):57-64.  
https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2013.04.020
  25. Kim SM, Cho JY, Kim JH, Park K-H, Sim DS, Hong YJ, Ahn Y, Jeong MH. Successful endovascular aneurysm repair for abdominal aortic aneurysm in a patient with severe coronary artery disease undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. *Chonnam Medical Journal*. 2014;50(1):31-36.  
https://doi.org/10.4068/cmj.2014.50.1.31
  26. Field ML, Vallabhaneni SR, Kuduvalli M, Brennan JA, Torella F, McWilliams RG, Oo A. Combined cardiac surgery and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *Journal of Endovascular Therapy*. 2013;20(3):345-349.  
https://doi.org/10.1583/12-3966r.1
  27. Becquemin J-P, Pillet J-C, Lescalie F, Sapoval M, Goueffic Y, Lermusiaux P, Steinmetz E, Marzelle J; ACE trialists. A randomized controlled trial of endovascular aneurysm repair versus open surgery for abdominal aortic aneurysms in low-to moderate-risk patients. *Journal of Vascular Surgery*. 2011;53(5):1167-1173.e1.  
https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.10.124
  28. Patel R, Sweeting MJ, Powell JT, Greenhalgh RM. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm in 15-years' follow-up of the UK endovascular aneurysm repair trial 1 (EVAR trial 1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10058):2366-2374.  
https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31135-7

Поступила 30.06.2023

Received 30.06.2023

Принята к публикации 10.08.2023

Accepted 10.08.2023

## Депрессия как предиктор повышения артериальной жесткости у больных с низким/умеренным риском сердечно-сосудистых осложнений

© М.Д. СМЕРНОВА, О.Н. СВИРИДА, З.Н. БЛАНКОВА, Т.В. ФОФАНОВА, М.В. ВИЦЕНЯ, Ф.Т. АГЕЕВ  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

### Резюме

Одним из общих звеньев патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний и депрессии, возможно, является повышение артериальной жесткости.

**Цель исследования.** Оценка значения аффективных расстройств (тревоги(A) и депрессии(D) как предикторов повышения артериальной жесткости у больных с низким/умеренным риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

**Материал и методы.** В исследование было включено 289 больных низкого и умеренного риска ССО. Кроме стандартного клинического обследования проводилась объемная сфигмография с оценкой скорости распространения пульсовой волны (СПВ) «плече-лодыжечным» способом и расчетом САVI (cardio-ankle vascular index — кардио-лодыжечный сосудистый индекс) и анкетирование Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).

**Результаты.** Средний балл по шкале тревоги (A) —  $8,1 \pm 3,7$ . Средний балл по шкале депрессии (D) —  $5,6 \pm 2,9$ . Признаки D ( $>7$  баллов) выявлены у 39%. Признаки A ( $>7$  баллов) — у 54%. В том числе больных с клинически выраженной A — 24,2% (70 человек), с клинически выраженной D — 6,2% (18 человек). Уровни A и D умеренно коррелировали друг с другом ( $r=0,411$ ,  $p<0,0001$ ). Больные с признаками D по шкале HADS были старше ( $51,7 \pm 7,8$  против  $49,3 \pm 8,9$  года;  $p=0,03$ ) и имели больший ОТ ( $91,1 \pm 12,1$  против  $95,2 \pm 14,2$  см,  $p=0,03$ ). Различий по полу, а также по доли больных с АГ по группам не было. Выявлена корреляция между уровнем D и САVI ( $r=0,360$ ,  $p<0,01$ ). D влияла на артериальную жесткость независимо от уровня АД, липидов и других биохимических параметров, пола, статуса курения, антропометрических параметров, получаемой терапии, возраста пациентов. САVI у больных с D был выше:  $7,9$  (95% ДИ  $7,6; 8,9$ ) против  $7,3$  (95% ДИ  $7,0; 7,6$ ),  $p=0,01$ . Корреляции A и САVI не выявлено.

**Заключение.** Депрессия — независимый предиктор повышения артериальной жесткости у больных с низким и умеренным риском ССО.

**Ключевые слова:** депрессия, тревога, артериальная жесткость, стратификация сердечно-сосудистого риска.

### Информация об авторах:

Смирнова М.Д. — <https://orcid.org/0000-0001-6515-3882>

Свирида О.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-1317-036X>

Бланкова З.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-1317-036X>

Фофанова Т.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3321-2902>

Виценя М.В. — <https://orcid.org/0000-0003-1996-3416>

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

Автор, ответственный за переписку: Смирнова М.Д. — e-mail: [Naliya1@yandex.ru](mailto:Naliya1@yandex.ru)

### Как цитировать:

Смирнова М.Д., Свирида О.Н., Бланкова З.Н., Фофанова Т.В., Виценя М.В., Агеев Ф.Т. Депрессия как предиктор повышения артериальной жесткости у больных с низким/умеренным риском сердечно-сосудистых осложнений. *Кардиологический вестник*. 2023;18(4):49–55. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231804149>

## Depression as a predictor of high arterial stiffness in patients with low/moderate risk of cardiovascular complications

© M.D. SMIRNOVA, O.N. SVIRIDA, Z.N. BLANKOVA, T.V. FOFANOVA, M.V. VITSENYA, F.T. AGEEV

Chazov National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

### Abstract

According to some authors, increased arterial stiffness is one of the common elements in pathogenesis of cardiovascular diseases and depression.

**Objective.** To assess the role of affective disorders (anxiety and depression) as predictors of increased arterial stiffness in patients with low/moderate risk of cardiovascular complications.

**Material and methods.** The study included 289 patients with low-to-moderate risk of cardiovascular complications. In addition to standard clinical examination, we performed volumetric sphygmography with assessment of pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index, as well as applied the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) questionnaire.

**Results.** Mean anxiety score was  $8.1 \pm 3.7$ , depression score —  $5.6 \pm 2.9$ . Signs of depression ( $>7$  points) were detected in 39% of patients, signs of anxiety ( $>7$  points) — in 54% of cases. There were 70 (24.2%) people with severe anxiety and 18 (6.2%) ones with severe depression. Severity of anxiety and depression moderately correlated with each other ( $r=0.411$ ,  $p<0.0001$ ). Patients with depression were older ( $51.7 \pm 7.8$  vs  $49.3 \pm 8.9$  years;  $p=0.03$ ) and had a greater waist circumference ( $91.1 \pm 12.1$  vs  $95.2 \pm 14.2$  cm,  $p=0.03$ ). There were no differences in gender and number of patients with hypertension. We found a correlation between depression and CAVI ( $r=0.360$ ,  $p<0.01$ ). Depression influenced arterial stiffness regardless of blood pressure, lipids and other biochemical parameters, gender, smoking status, anthropometric parameters, therapy and age of patients. CAVI was higher in patients with depression:  $7.9$  (95% CI  $7.6$ ;  $8.9$ ) versus  $7.3$  (95% CI  $7.0$ ;  $7.6$ ),  $p=0.01$ . There was no correlation between anxiety and CAVI.

**Conclusion.** Depression is an independent predictor of increased arterial stiffness in patients with low-to-moderate risk of cardiovascular events.

**Keywords:** depression, anxiety, arterial stiffness, cardiovascular risk stratification.

#### Information about the authors:

Smirnova M.D. — <https://orcid.org/0000-0001-6515-3882>

Svirida O.N. — <https://orcid.org/0000-0003-1317-036X>

Blankova Z.N. — <https://orcid.org/0000-0003-1317-036X>

Fofanova T.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3321-2902>

Vitsenya M.V. — <https://orcid.org/0000-0003-1996-3416>

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

**Corresponding author:** Smirnova M.D. — e-mail: [naliya1@yandex.ru](mailto:naliya1@yandex.ru)

#### To cite this article:

Smirnova MD, Svirida ON, Blankova ZN, Fofanova TV, Vitsenya MV, Ageev FT. Depression as a predictor of high arterial stiffness in patients with low/moderate risk of cardiovascular complications. *Russian Cardiology Bulletin*. 2023;18(4):49–55. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231804149>

## Введение

Аффективные расстройства, прежде всего депрессия, признаны одним из факторов риска (ФР) возникновения и ухудшения прогноза сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1–4]. Не только большая, но и так называемая «малая» депрессия значительно повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в том числе у больных низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска [4–7]. Сведения о влиянии тревоги на прогноз ССЗ не так однозначны. Ряд исследований подтверждают ее значение [7, 8], некоторые, напротив, опровергают этот тезис [9, 10]. С другой стороны, наличие хронических заболеваний, в том числе ССЗ, увеличивает риск развития аффективных расстройств [11]. Таким образом, двунаправленная связь депрессии и ССЗ общепризнана, однако механизмы, лежащие в ее основе, только начинают изучать. Одним из звеньев этой взаимосвязи ряд авторов считают повышение артериальной жесткости у больных депрессией [12, 13].

Цель исследования — оценка значения аффективных расстройств (тревоги и депрессии) как предикторов повышения артериальной жесткости у больных с низким/умеренным риском ССО.

## Материал и методы

В исследование было включено 289 больных низкого и умеренного риска ССО (0–4% по шкале SCORE), обратившихся в консультативно-диагностическое отделение НИИЦ Кардиологии им академика Е.И. Чазова. Критериями невключения в исследование были: кардиомиопатии, клапанная патология сердца, клинически значимые нарушения ритма и проводимости сердца, эндокринные заболевания, хроническая почечная и печеночная недо-

статочность, онкологические и гематологические заболевания, коллагенозы, морбидное ожирение [индекс массы тела (ИМТ)  $>40$  кг/м<sup>2</sup>], бронхо-легочные заболевания (в стадии обострения), острые респираторные заболевания в течение 1 предшествующего месяца, беременность и период лактации, прием психотропных препаратов в течение 3 предшествующих месяцев, отказ от участия в исследовании. Средний возраст пациентов был  $50,5 \pm 8,3$  года, 26,9% из них составили мужчины. Пациентам проводилось стандартное клинико-инструментальное обследование: осмотр, сбор жалоб и анамнеза, определение антропометрических показателей, включая ИМТ и окружность талии (ОТ), измерение офисного артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), биохимический анализ крови с определением креатинина, мочевой кислоты, глюкозы, липидного профиля, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), уровня высокочувствительного С-реактивного белка (СРБвч). Жесткость магистральных артерий определялась методом объемной сфигмографии на приборе VaseraVS-1500 (Fukuda Denshi, Япония). Скорость распространения пульсовой волны (СПВ) измерялась «плече-лодыжечным» способом. CAVI (cardio-ankle vascular index — кардио-лодыжечный сосудистый индекс) вычислялся автоматически по формуле:  $CAVI = 1/k^2(\ln САД/ДАД) \times СПВ^2$ . Больные проходили анкетирование с целью оценки уровня тревоги и депрессии с использованием Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [14]. Шкала создана для использования врачами общей практики для скрининга аффективных расстройств и состоит из двух подшкал: тревоги и депрессии. Результаты оцениваются следующим образом: 0–7 баллов по каждой из подшкал соответствует норме (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии); 8–10 баллов — «субклинически выраженная тревога/депрессия»; 11 баллов и выше — «клинически выраженная тревога/депрессия».

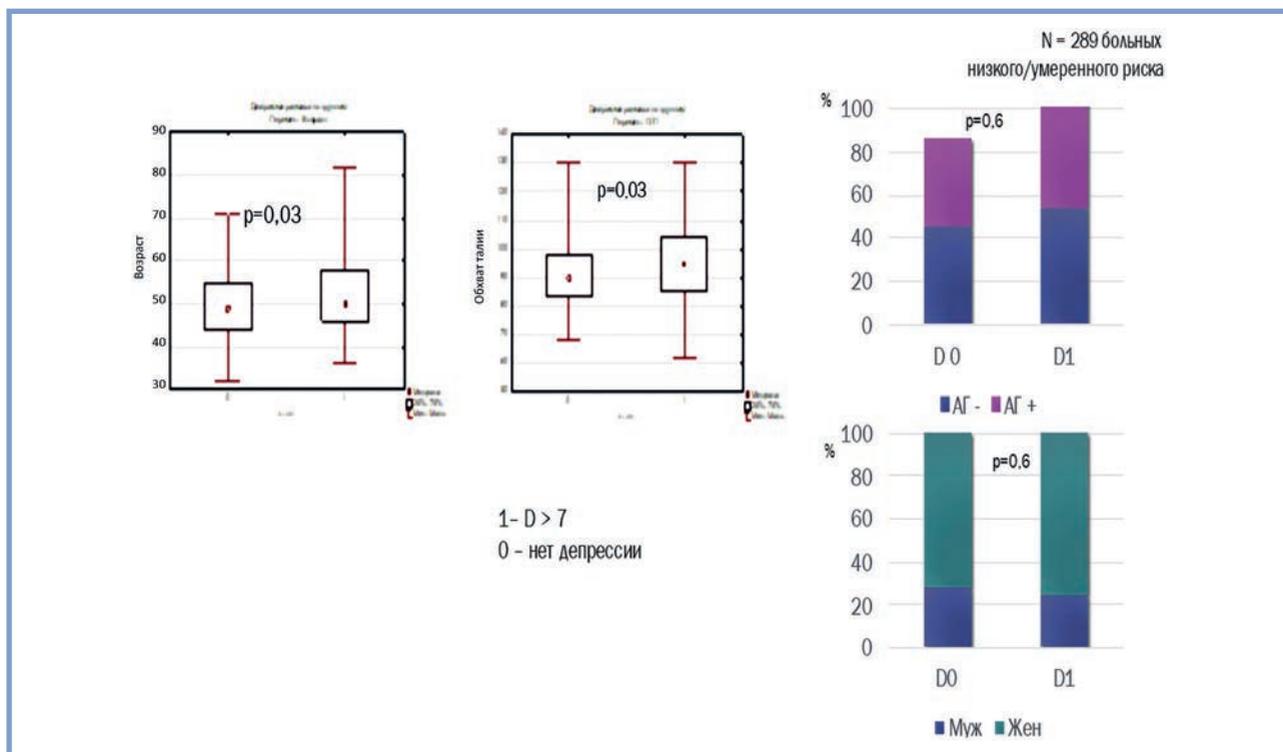


Рис. 1. Сравнение больных с признаками Д(D1) и без них(D0).  
 Fig. 1. Comparison of patients with (D1) and without (D0) signs of depression.

**Статистический анализ** проводился с помощью пакетов статистических программ Statistica 10 и SPSS 20. Непрерывные переменные, распределение которых было близко к нормальному, представлялись как среднее ( $M$ ) ± стандартное отклонение ( $\sigma$ ), при отличии распределения переменной от нормального распределения приводились медиана и 95% доверительным интервалом Ме (–95% ДИ; 95% ДИ), максимальное и минимальное значения. Для проверки гипотез о средних в двух группах применялся  $t$ -критерий Стьюдента или его непараметрический аналог — критерий Манна—Уитни. Зависимость признаков в таблице сопряженности  $2 \times 2$  исследовалась с помощью двустороннего точного критерия Фишера. Для анализа корреляции использовался метод Спирмена. Независимый характер связи изученных показателей оценивался в регрессионной модели с использованием многофакторного пошагового анализа. Для анализа корреляции использовался метод Спирмена. Независимый характер связи изученных показателей оценивался в регрессионной модели с использованием многофакторного пошагового анализа. Уровень значимости для проверки гипотез принимался равным 0,05.

## Результаты

### Клиническая характеристика пациентов.

Среди пациентов, включенных в исследование, артериальная гипертензия I—II степени была у 51,7%. Гипотензивную терапию получали 108 человек (37,4%): 59 — блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, 56 — бета-блокаторы, 22 — диуретики, 13 — антагонисты кальция. Комбинирован-

ную терапию получало 35 человек. Курили 16,9%. Средний ИМТ составил  $28,7 \pm 5,8$  кг/м<sup>2</sup>, ОТ —  $91,8 \pm 13,4$  см. Уровень офисного АД для систолического (САД)  $130,0$  (132,4; 136,6) мм рт.ст. и диастолического (ДАД)  $80,0$  (81,1; 83,2) мм рт.ст., ЧСС —  $70,0$  (70,8; 72,8) уд/мин. Дислипидемия была диагностирована у 87,9%. Общий холестерин (ОХС) —  $5,9 \pm 1,1$  ммоль/л, триглицериды (ТГ) —  $1,8 \pm 1,0$  ммоль/л. ХС липопротеидов низкой плотности (ХСЛНП)  $3,7 \pm 1,0$  ммоль/л, ХС липопротеидов высокой плотности (ХСЛВП)  $1,4 \pm 0,4$  ммоль/л, глюкозы  $5,3 \pm 1,4$  ммоль/л. АЛТ  $22,2$  (26,4; 30,6), АСТ  $20,0$  (20,4; 24,5), мочевая кислота  $274,1$  (277,4; 295,6) ммоль/л. Уровень СРБвч  $1,8$  (1,7; 2,9) мг/л/CAVI —  $7,4$  (95% ДИ 7,3; 7,9), уровень СПВ  $12,6$  (12,4; 13,1) м/с.

### Доля больных с аффективными расстройствами и клинические особенности больных с признаками депрессии

Средний балл по шкале тревоги (А) —  $8,1 \pm 3,7$ . Средний балл по шкале депрессии (D) —  $5,6 \pm 2,9$ . Признаки D (>7 баллов) выявлены у 39%. Признаки А (>7 баллов) — у 54%. В том числе больных с клинически выраженной А — 24,2% (70 человек), с клинически выраженной D — 6,2% (18 человек). Уровни А и D умеренно коррелировали друг с другом ( $r=0,411$ ,  $p<0,0001$ ).

Больные с признаками D по шкале HADS были старше ( $51,7 \pm 7,8$  против  $49,3 \pm 8,9$  года,  $p=0,03$ ) и имели больший ОТ ( $91,1 \pm 12,1$  против  $95,2 \pm 14,2$  см,  $p=0,03$ ). Различий по полу, а также по доли больных с АГ по группам не было (рис. 1). Также не выявлено значимых отличий и по другим изучаемым параметрам.

Таблица 1. Взаимосвязь между CAVI, СПВ и рядом клинических и биохимических параметров у больных с низким и умеренным риском ССО, n=289

Table 1. Relationship between CAVI, PWV and some clinical and biochemical parameters in patients with low-to-moderate risk of cardiovascular events

Показатель	Spearman, r	t(N-2)	p
CAVI & возраст	0,571929	6,937	<0,001
CAVI & степень АГ	0,236392	2,384	0,020
CAVI & АСТ	0,236392	2,384	0,019
CAVI & СРБвч	-0,069811	-0,542075	0,589
СПВ & возраст	0,395165	6,719	<0,001
СПВ & ОТ	0,152800	2,415	0,016
СПВ & САД	0,218051	3,204	0,002
СПВ&ДАД	0,370330	6,163	<0,001
СПВ & мочевая кислота	0,240654	3,719	<0,001
СПВ & СРБвч	0,130490	2,000	0,047

Примечание. CAVI — cardio-ankle vascular index (кардио-лодыжечный сосудистый индекс); АГ — артериальная гипертензия; АСТ — аспаратаминотрансферазы; СРБвч — высокочувствительный С-реактивный белок; СПВ — скорость пульсовой волны; ОТ — окружность талии; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

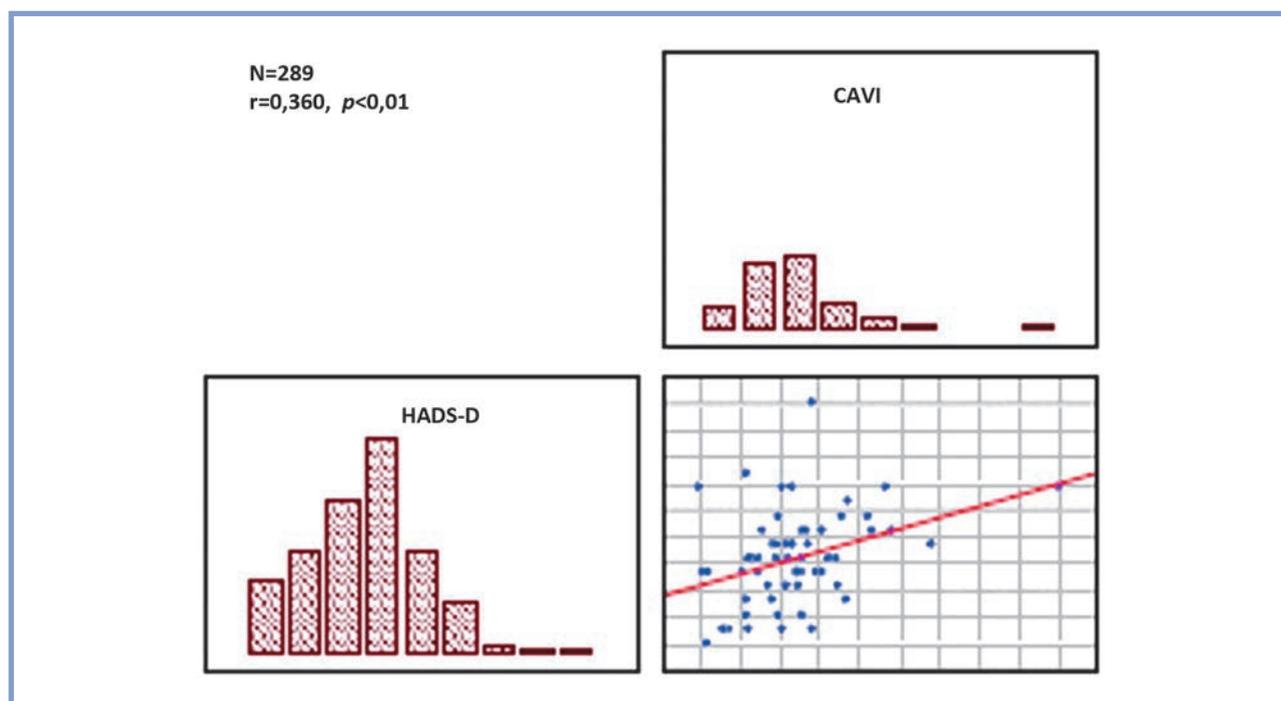


Рис. 2. Зависимость артериальной жесткости (CAVI) от уровня депрессии (D).

Fig. 2. Arterial stiffness (CAVI) as a function of depression (D).

Больные с признаками тревоги ни по одному из изучаемых параметров не отличались от подгруппы больных без признаков тревоги, за исключением пола (среди пациентов с А было 80,4% женщин, среди пациентов без А — 64,7%,  $p=0,02$ ).

#### Предикторы повышения сосудистой жесткости

Увеличение значений CAVI и СПВ ожидаемо тесно коррелировало с возрастом пациента. Кроме того, были выявлены корреляции CAVI со степенью АГ (от 0 до 2) и уровнем АСТ, а СПВ с уровнем САД, ДАД и мочевой кислоты

(табл. 1). Также была выявлена очень слабая корреляция СПВ и СРБвч и ОТ.

Выявлена корреляция между уровнем D и CAVI ( $r=0,360$ ,  $p<0,01$ ) (рис. 2). Корреляции А и CAVI выявлено не было ( $r=0,11$ ,  $p=0,3$ ).

CAVI у больных с D был выше (рис. 3) и составлял 7,9 (95% ДИ 7,6; 8,9) против 7,3 (95% ДИ 7,0; 7,6),  $p=0,01$ .

Нами была построена регрессионная модель, включающая параметры, потенциально влияющие на жесткость: возраст, пол, степень АГ, уровень липидов и другие биохимические параметры, статус курения, антропометрические параметры, получаемая терапия. Независимыми предикторами уровня CAVI показали себя только

Таблица 2. Параметры, детерминирующие CAVI. Результаты многофакторного регрессионного анализа

Table 2. Parameters determining CAVI (multivariate regression analysis)

Характеристика	<i>p</i>	$\beta$
Возраст	0,043	0,1664
HADS-D	0,020	0,1841
Пол	0,158	-0,1190
АГ степень (0—III)	0,671	0,0337
Курение	0,609	0,0425
ОТ	0,142	-0,1232
ХС	0,615	0,0392
ТГ	0,948	0,0071
АСТ	0,052	0,1667
АЛТ	0,593	-0,0592
Мочевая кислота	0,225	-0,1068
Глюкоза	0,057	0,1498
Терапия (есть/нет)	0,125	0,0971

Примечание. АГ — артериальная гипертония, ОТ — обхват талии, ХС — холестерин, ТГ — триглицериды, АЛТ — аланинаминотрансферазы, АСТ — аспартатаминотрансфераза.

возраст и уровень D, причем их влияние было независимо друг от друга.

## Обсуждение

В нашем исследовании депрессией страдало около четверти пациентов, тревожным расстройством — более половины. В большинстве случаев речь шла о субклиническом аффективном расстройстве. Одной из задач нашего исследования было сравнение лиц умеренного сердечно-сосудистого риска с признаками аффективных расстройств и без таковых. Больные с депрессией были ожидаемо старше. Старший возраст ассоциируется с большим риском депрессии: по данным некоторых авторов, приблизительно на 50% на 10 лет жизни. Разница в возрасте у наших больных была статистически значима, но составляла всего 2,5 года. По данным эпидемиологических исследований [2], D чаще встречается у женщин, однако в нашей выборке группы по полу не различались. Также не различались группы по доле больных АГ. Единственным статистически значимым различием оказался больший ОТ у больных с депрессией (95 против 91 см). Эти результаты соответствуют данным метаанализа, опубликованного в 2023 г. [15], согласно которым у больных с метаболическим синдромом (МС) риск симптомов D выше на 29%, чем пациентов без МС. Причем с D статистически значимо коррелировал каждый из компонентов МС: центральное ожирение (как и в нашем исследовании), дислипидемия (гипертриглицеридемия, пониженный уровень ЛПВП), гипергликемия, АГ. По всей видимости, это связано с эндокринными нарушениями, ассоциированными с развитием D и включающими активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГН) и аномальную обратную связь в этой системе на всех ее уровнях. В частности, нарушаются ответы адренокортикотропного гормона (АКТГ) на кортикотропин-рилизинг-фактор, а глюкокортикостероидов — на АКТГ. В результате у больных D отсутствует адекватное подавление кортизола в ответ на дексаметазон и, как итог, повышается уровень

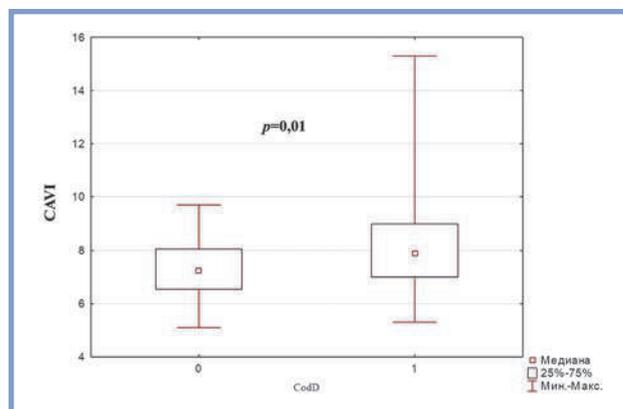


Рис. 3. CAVI у пациентов низкого и умеренного риска с D(1) и без D(0).

Fig. 3. CAVI in low-to-moderate-risk patients with (1) and without depression (0).

циркулирующего кортизола [16]. Как описано в литературе, у больных АГ аффективные расстройства сочетаются с увеличением частоты случаев избыточного употребления поваренной соли, повышения массы тела и ожирения [17].

Нами выявлена ассоциация уровня D с повышением артериальной жесткости. Причем значимо уровень D коррелировала именно с CAVI — параметром, характеризующим истинную жесткость артериальной сосудистой стенки, а не степень ее растяжения артериальным давлением. АД, по крайней мере, офисное, — параметр очень вариабельный, зависит от множества факторов, в том числе сезонных [18], поэтому использование СПВ, тесно связанной с АД в момент проведения измерения, для стратификации риска ССО менее надежно. Интересно, что именно CAVI показал себя независимым предиктором ССО у больных низкого/умеренного риска по данным 10-летнего наблюдения в нашем собственном исследовании [6]. Мы проанализировали и другие факторы, влияющие на жесткость. Прежде всего это возраст, и здесь корреляция самая тесная. Больные с D, как уже упоминалось, были старше, но, по данным многофакторного регрессионного анализа, возраст и D влияли на CAVI независимо друг от друга. Влияние степени и уровня АСТ нивелировалось при введении в модель других факторов, влияющих на CAVI. Что касается СПВ, то здесь мы выявили корреляцию с уровнем АД, а также ОТ и мочевой кислоты. Интересно, что с артериальной жесткостью ассоциировалось не ожирение или избыток массы тела как таковые, а именно центральное ожирение. Ассоциация тревоги с сосудистой жесткостью выявить не удалось.

По данным литературы, существует тесная взаимосвязь депрессии и повышенной жесткости сосудистой стенки и центрального артериального давления (ЦАД) [11—13, 17]. Так, Т.Т. Van Sloten и соавт. выявили положительную корреляцию между тяжестью и длительностью D и показателями артериальной жесткости [19]. В исследование A. Seldengijk и соавт. (2010) [13] было включено 449 пациентов с диагнозом депрессивного и/или тревожного расстройства и 169 контрольных субъектов от 20 до 66 лет. Независимыми предикторами повышения сосудистой жесткости (определялся индекс аугментации с AIx75) являлись наличие текущей депрессии и тревоги, их сочетание, более высокая тяжесть депрессии и тревоги, большая продолжительность симптомов. Мало того, в одном из исследований положительная

динамики параметров жесткости сосудистой стенки и ЦАД при использовании в составе комбинации антидепрессанта эсциталопрама была сопоставимой с таковой при применении амлодипина [20]. В другом исследовании [21] более выраженные неблагоприятные изменения большинства параметров артериальной жесткости и ЦАД при депрессии были у мужчин. Нами гендерных различий выявлено не было.

Рассматриваются различные механизмы повышения сосудистой жесткости у больных депрессией. Предполагается, что на фоне депрессии снижается выработка оксида азота, рассматривается роль кортикостероидов, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [16]. В относительно недавнем исследовании авторы экспериментально подтвердили гипотезы нейроэндокринной и иммунной дисфункции при депрессии. Например, активность циркулирующего кортизола, альдостерона и ренина плазмы была повышена в группе крыс с моделью Д по сравнению с контрольной группой. Такие патофизиологические изменения могут привести к повышению артериальной жесткости, в том числе и у нормотензивных пациентов низкого риска ССО [16].

Другие корреляции, выявленные у наших пациентов, также соответствуют литературным данным. Так, мы нашли ряд работ, демонстрирующих роль повышения трансминаза у больных неалкогольной жировой болезнью печени как независимого ФР развития атеросклероза [21]. Кроме того, хорошо известна роль повышения мочевой кислоты как ФР развития атеросклероза [22]. Обращает на себя внимание отсутствие корреляции между уровнем липидов и ар-

териальной жесткостью у больных низкого и умеренного риска, включенных в наше исследование. Индекс САVI отражает степень именно атеросклероза (раннего старения) сосудистой стенки. Влияние традиционных факторов риска атеросклероза на развитие атеросклероза удается выявить не всегда, что предполагает альтернативные патофизиологические механизмы последнего [23].

Также интересно, что мы не выявили ассоциаций уровня СРБвч ни с D, ни с САVI, а корреляция его с СПВ была очень слабой. Таким образом, гипотеза о роли системного воспаления как общего звена патогенеза D и атеросклероза в нашем исследовании не подтвердилась. Подчеркнем, что речь идет только о больных низкого/умеренного риска, в большинстве своем с субклинической депрессией и только одним из маркеров воспаления.

## Заключение

Депрессия — независимый предиктор повышения артериальной жесткости у больных с низким и умеренным риском ССО.

Ограничением исследования стало отличие по возрасту больных с признаками депрессии и без них. В дальнейшем планируется проведение исследования с формированием групп, сопоставимых по возрасту и полу.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9)
2. Погосова Г.В. Депрессия — фактор риска развития ИБС. *Кардиология*. 2012;12:4-11. Pogosova GV. Depression — a Risk Factor for Coronary Heart Disease and a Predictor of Coronary Death: 10 Years of Scientific Research. *Kardiologia*. 2012;12:4-11. (In Russ.).
3. Ladwig KH, Baumert J, Marten-Mittag B, Lukaschek K, Johar H, Fang X, Ronel J, Meisinger C, Peters A; KORA Investigators. for the KORA Investigators. Room for depressed and exhausted mood as a risk predictor for all-cause and cardiovascular mortality beyond the contribution of the classical somatic risk factors in men. *Atherosclerosis*. 2017;257:224-231. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.12.003>
4. Ford DE, Mead LA, Chang PP, Cooper-Patrick L, Wang NY, Klag MJ. Depression predicts cardiovascular disease in men: the Precursors Study. *Archives of Internal Medicine*. 1998;158 (13):1422-1426. <https://doi.org/10.1001/archinte.158.13.1422>
5. Penninx BWJH, Beekman ATF, Honig A, Deeg DJH, Schoevers RA, van Eijk JTM, van Tilburg W. Depression and cardiac mortality: results from a community-based longitudinal study. *Archives of General Psychiatry*. 2001;58:221-227. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.3.221>
6. Смирнова М.Д., Свирида О.Н., Фофанова Т.В., Бланова З.Н., Яровая Е.Б., Агеев Ф.Т., Бойцов С.А. Субклинические депрессия и тревога как дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с низким и умеренным риском (по данным десятилетнего наблюдения). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(4):2762. Smirnova MD, Svirida ON, Fofanova TV, Blankova ZN, Yarovaya EB, Ageev FT, Boytsov SA. Subclinical depression and anxiety as an additional risk factor for cardiovascular events in low- and moderate-risk patients: data from 10-year follow-up. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(4):2762. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2762>
7. Janszky I, Ahnve S, Lundberg I, Hemmingsson T. Early-onset depression, anxiety and risk of subsequent coronary heart disease. 37-year follow-up of 49,321 young Swedish men. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(1):31-37. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.034>
8. Scherrer JF, Chrusciel T, Zeringue A, Garfield LD, Hauptman PJ, Lustman PJ, Freedland KE, Carney RM, Bucholz KK, Owen R, True WR. Anxiety Disorders Increase Risk for Incident Myocardial Infarction in Depressed and Nondepressed Veterans Administration Patients. *American Heart Journal*. 2010;159:772-779. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.02.033>
9. Meyer T, Buss U, Herrmann-Lingen C. Role of cardiac disease severity in the predictive value of anxiety for all-cause mortality. *Psychosomatic Medicine*. 2010;72(1):9-15. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181c64fc0>
10. Ivanovs R, Kivite A, Ziedonis D, Mintale I, Vrublevska J, Rancans E. Association of Depression and Anxiety With the 10-Year Risk of Cardiovascular Mortality in a Primary Care Population of Latvia Using the SCORE System. *Frontiers in Psychiatry*. 2018;9:276. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00276>
11. Воробьева О.В. Клинические особенности депрессии в общемедицинской практике (по результатам программы КОМПАС). *Consilium Medicum*. 2004;6(2):154-158. Vorobyeva OV. Clinical features of depression in general medical practice (based on the results of the COMPASS program). *Consilium Medicum*. 2004;6(2):154-158.
12. Mermerelis A, Kyvelou SM, Vellinga A, Stefanadis C, Papageorgiou C, Douzenis A. Anxiety and Depression Prevalence in Essential Hypertensive. Patients is there an Association with Arterial Stiffness? *Journal of Depression and Anxiety*. 2018;7(2):304. <https://doi.org/10.4172/2167-1044.1000304>

13. Seldenrijk A, van Hout HPJ, van Marwijk HWJ, de Groot E, Gort J, Rustemeijer C, Diamant M, Penninx BWJH. Depression, Anxiety, and Arterial Stiffness. *Biological Psychiatry*. 2011;69(8):795-803. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.12.034>
14. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1983;67(6):361-370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>
15. Kim H-B, Wolf BJ, Kim J-H. Association of metabolic syndrome and its components with the risk of depressive symptoms: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Journal of Affective Disorders*. 2023;323(15):46-54. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.11.049>
16. Grippo AJ, Beltz TG, Weiss RM, Johnson AK. The effects of chronic fluoxetine treatment on chronic mild stress-induced cardiovascular changes and anhedonia. *Biological Psychiatry*. 2006;59:309-316. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.07.010>
17. Медведева С.О., Колбасников С.В. Выраженность тревожно-депрессивных расстройств и их соотношение с церебральными и гемодинамическими нарушениями у больных артериальной гипертензией в практике врача общего профиля. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2016;116(12):106-109. Medvedeva SO, Kolbasnikov SV. Severity of anxiety and depressive disorders and their relationship with cerebral and hemodynamic impairment in patients with arterial hypertension in the practice of general practitioner. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(12):109-111. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2016116121109-111>
18. Смирнова М.И., Горбунов В.М., Андреева Г.Ф., Молчанова О.В., Федорова Е.Ю., Калинина А.М., Лукьянов М.М., Бойцов С.А. Влияние сезонных метеорологических факторов на заболеваемость и смертность населения от сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний. *Профилактическая медицина*. 2012;15(6):76-86. Smirnova MI, Gorbunov VM, Andreeva GF, Molchanova OV, Fedorova EYu, Kalinina AM, Luk'ianov MM, Boytsov SA. Influence of seasonal and weather factors on cardiovascular and bronchopulmonary morbidity and mortality. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2012;15(6):76-86. (In Russ.)
19. Van Sloten T, Mitchell GF, Sigurdsson S, van Buchem MA, Jonsson PV, Garcia ME, Harris TB, Henry RMA, Levey AS, Stehouwer CDA, Gudnason V, Launer LJ. Associations between arterial stiffness, depressive symptoms and cerebral small vessel disease: cross-sectional findings from the AGES-Reykjavik Study. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. 2016;41(3):162-168. <https://doi.org/10.1503/jpn.140334>
20. Скибицкий В.В., Скибицкий А.В., Фендрикова А.В. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на показатели жесткости сосудистой стенки у больных с неконтролируемой артериальной гипертензией и депрессивными расстройствами. *Российский кардиологический журнал*. 2016;4(132):76-82. Skibitsky VV, Skibitsky AV, Fendrikova AV. Influence of combination anti-hypertension therapy on the parameters of vessel wall rigidity in non-controlled arterial hypertension patients with depression. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;4(132):76-82. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-4-76-82>
21. Wang CC, Lin SK, Tseng YF, Hsu CS, Tseng TC, Lin HH, Wang LY, Kao JH. Elevation of serum aminotransferase activity increases risk of carotid atherosclerosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2009;24(8):1411-1416. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.05872.x>
22. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359(9311):995-1003.
23. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике (конгресс РКО, 2015). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(2):4-19. Consistent opinion of Russian experts on arterial stiffness assessment in clinical practice (RCO Congress, 2015). *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2016;15(2):4-19. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-4-19>

Поступила 13.07.2023

Received 13.07.2023

Принята к печати 31.08.2023

Accepted 31.08.2023

## Последствия COVID-19 на отдаленном этапе после госпитализации по данным клинико-инструментальных и лабораторных методов исследования

© Н.В. ПОГОСОВА<sup>1,2</sup>, Д.Т. КУЧИЕВ<sup>1</sup>, А.Б. ПОПОВА<sup>1,2</sup>, А.К. АУШЕВА<sup>1,2</sup>, Р.А. ЖЕТИШЕВА<sup>1,2</sup>, И.В. БАРИНОВА<sup>1</sup>, М.А. САИДОВА<sup>1</sup>, Т.В. БАЛАХОНОВА<sup>1</sup>, Н.В. ГОМЫРАНОВА<sup>1</sup>, А.Н. РОГОЗА<sup>1</sup>, М.А. ШАРИЯ<sup>1</sup>, М.А. ГАЛАЕВА<sup>1</sup>, А.Г. БАЛАЦИНА<sup>1</sup>, О.В. СТУКАЛОВА<sup>1</sup>, О.А. ПОГОРЕЛОВА<sup>1</sup>, М.И. ТРИПОТЕНЬ<sup>1</sup>, Ф.Н. ПАЛЕЕВ<sup>1</sup>, С.А. БОЙЦОВ<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. П. Лумумбы», Москва, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Оценить последствия COVID-19 у госпитализированных пациентов через 3–7 мес после выписки из стационара по данным клинико-инструментальных и лабораторных методов исследования.

**Материал и методы.** В исследование включены пациенты, прошедшие стационарное лечение в COVID-центре ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России (за период с апреля по июнь 2020 г.) и согласившиеся принять участие в программе амбулаторного обследования «COVID-19 — отдаленное наблюдение» через 3–7 мес после выписки. Всем участвующим в программе пациентам ( $n=213$ ) на амбулаторном этапе был проведен комплекс лабораторных методов обследования (общеклинический анализ крови, биохимический анализ крови, высокочувствительный тропонин I, высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ), Д-димер, N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP) регистрировалась электрокардиография (ЭКГ), проводилась эхокардиография (ЭхоКГ). Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ) и дуплексное сканирование вен нижних конечностей проводили пациентам, которым исследования выполнялись в остром периоде заболевания COVID-19. Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с отсроченным контрастированием проводилась пациентам, у которых концентрация тропонина I в остром периоде заболевания COVID-19 имела десятикратное превышение 99 перцентилля.

**Результаты.** В исследование включено 213 пациентов (55,4% мужчин, медиана возраста 57 [49; 64] лет). По данным общего анализа крови, у преобладающего большинства пациентов показатели были в пределах нормальных значений, однако до 10% включенных лиц имели анемию (легкой степени), нейтропению, лимфопению. В биохимическом анализе крови обращали на себя внимание повышенный уровень NT-proBNP у 70 (32,9%) человек, вЧСРБ у 35 (16,4%), Д-димера у 32 (15,1%) и тропонина I у 14 (6,6%) пациентов. Снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> было выявлено у 16 (7,5%) пациентов. По данным ЭКГ, нарушения ритма сердца были зарегистрированы у 25 (11,8%) пациентов. Нарушение проводимости сердца в виде блокады ножек пучка Гиса регистрировалось почти у половины пациентов (47,6%). Изменения сегмента ST в виде депрессии, элевации было зарегистрировано у 33 (15,6%) пациентов. При анализе данных ХМ ЭКГ нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердий, пробежки наджелудочковой тахикардии и желудочковой тахикардии) в остром периоде инфекции были зарегистрированы у 14 (61%) пациентов ( $n=23$ ), тогда как через 3–7 мес после выписки из COVID-центра — у 18 (78%) пациентов. Достоверно чаще регистрировались неустойчивые пробежки наджелудочковой тахикардии в постковидном периоде ( $p=0,01$ ). Значимых пауз и изменений сегмента ST зарегистрировано не было. По данным ЭхоКГ нарушения локальной сократимости выявлены у 12 (5,7%) пациентов. Ни у одного из включенных нами пациентов не было клинических признаков, позволяющих заподозрить перенесенный миокардит. По результатам МРТ сердца с гадолинием ( $n=5$ ) ни у одного больного данных за острый миокардит и поствоспалительные фиброзные изменения миокарда в отдаленном периоде не подтвердились. При ДС вен нижних конечностей в остром периоде инфекции ( $n=24$ ) у 29,2% были выявлены изменения: у 3 (12,5%) человек — признаки флебита, еще у 1 (4,2%) — посттромбофлебитический синдром (ПТФС) и у 2 (8,3%) — признаки тромбоза, а у 1 (4,2%) пациента выявлены признаки тромбоза в сочетании с ПТФС. У 70,8% пациентов патологии вен нижних конечностей не выявлено. В отдаленном периоде наблюдения только у одного пациента признаки тромбоза вен нижних конечностей выявлены впервые.

**Заключение.** Представленные данные свидетельствуют о наличии изменений по данным клинико-инструментальных и лабораторных методов исследования у пациентов, перенесших COVID-19. Дальнейшее изучение постковидного синдрома, его клинических проявлений и патофизиологических механизмов является одной из важнейших задач для общественно-здравоохранения.

**Ключевые слова:** COVID-19, постковидный синдром, долгосрочные результаты, анализы крови, ЭКГ, ультразвуковое исследование.

### Информация об авторах:

Погосова Н.В. — <https://orcid.org/0000-0002-4165-804X>

Кучиев Д.Т. — <https://orcid.org/0000-0002-3492-5373>

Попова А.Б. — <https://orcid.org/0000-0003-4779-324X>

Аушева А.К. — <https://orcid.org/0000-0001-9794-7484>

Жетишева Р.А. — <https://orcid.org/0000-0001-7211-1971>

Барина И.В. — <https://orcid.org/0000-0003-3753-1860>  
Саидова М.А. — <https://orcid.org/0000-0002-3233-1862>  
Балахонова Т.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7273-6979>  
Гомыранова Н.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4500-0904>  
Рогоза А.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-0543-3089>  
Шария М.А. — <https://orcid.org/0000-0002-0370-5204>  
Галаева М.А. — <https://orcid.org/0000-0002-8097-9030>  
Баласина А.Г. — <https://orcid.org/0009-0005-3107-8585>  
Стукалова О.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8377-2388>  
Погорелова О.А. — <https://orcid.org/0000-0001-7897-4727>  
Трипотень М.И. — <https://orcid.org/0000-0003-4462-3894>  
Палеев Ф.Н. — <https://orcid.org/0000-0001-9481-9639>  
Бойцов С.А. — <https://orcid.org/0000-0001-6998-8406>  
**Автор, ответственный за переписку:** Кучиев Д.Т. — e-mail: [dr.kuchiev@gmail.com](mailto:dr.kuchiev@gmail.com)

#### Как цитировать:

Погосова Н.В., Кучиев Д.Т., Попова А.Б., Аушева А.К., Жетишева Р.А., Барина И.В., Саидова М.А., Балахонова Т.В., Гомыранова Н.В., Рогоза А.Н., Шария М.А., Галаева М.А., Баласина А.Г., Стукалова О.В., Погорелова О.А., Трипотень М.И., Палеев Ф.Н., Бойцов С.А. Последствия COVID-19 на отдаленном этапе после госпитализации по данным клинико-инструментальных и лабораторных методов исследования. *Кардиологический вестник*. 2023;18(4):56–66. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231804156>

## Clinical, instrumental and laboratory data on consequences of COVID-19 in delayed period after admission

© N.V. POGOSOVA<sup>1,2</sup>, D.T. KUCHIEV<sup>1</sup>, A.B. POPOVA<sup>1,2</sup>, A.K. AUSHEVA<sup>1,2</sup>, R.A. ZHETISHEVA<sup>1,2</sup>, I.V. BARINOVA<sup>1</sup>, M.A. SAIDOVA<sup>1</sup>, T.V. BALAKHONOVA<sup>1</sup>, N.V. GOMYRANOVA<sup>1</sup>, A.N. ROGOZA<sup>1</sup>, M.A. SHARIYA<sup>1</sup>, M.A. GALAEVA<sup>1</sup>, A.G. BALATSINA<sup>1</sup>, O.V. STUKALOVA<sup>1</sup>, O.A. POGORELOVA<sup>1</sup>, M.I. TRIPOTEN<sup>1</sup>, F.N. PALEEV<sup>1</sup>, S.A. BOYTSOV<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

#### Abstract

**Objective.** To assess the consequences of COVID-19 in 3–7 months after discharge according to clinical, instrumental and laboratory data.

**Material and methods.** The study included patients who underwent inpatient treatment at the COVID-19 center between April 2020 and June 2020. All ones agreed to participate in outpatient examination program «COVID-19 — follow-up study» in 3–7 months after discharge. All patients ( $n=213$ ) underwent outpatient laboratory examination (general blood test, biochemical blood test, highly sensitive troponin I, highly sensitive C-reactive protein (HCRP), D-dimer, N-terminal fragment of the brain natriuretic hormone precursor (NT-proBNP)), electrocardiography and echocardiography. A 24-hour ECG monitoring and Doppler ultrasound of the lower extremity veins were performed in patients who underwent these procedures in acute period of disease. Contrast-enhanced MRI of the heart was performed in patients whose troponin I concentration was 10-fold higher than the 99<sup>th</sup> percentile in acute period of disease.

**Results.** The study included 213 patients (55.4% men, median age 57 [49; 64] years). General blood test was normal in most patients. However, mild anemia, neutropenia and lymphopenia were detected in up to 10% of persons. Biochemical blood test revealed high level of NT-proBNP in 70 (32.9%) people, HCRP in 35 (16.4%), D-dimer in 32 (15.1%) and troponin I in 14 (6.6%) patients. GFR  $<60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> was detected in 16 (7.5%) patients, heart rhythm disturbances — in 25 (11.8%) patients, PQ prolongation — in 11 (5.4%) patients, QT prolongation — in 6 (2.8%) cases, bundle branch block — in 47.6% of patients, ST segment depression/elevation — in 33 (15.6%) patients. According to ECG monitoring data, cardiac arrhythmias (atrial fibrillation, non-sustained supraventricular tachycardia and ventricular tachycardia) in acute period of infection were reported in 14 (61%) patients ( $n=23$ ), after 3–7 months — in 18 (78%) patients. Non-sustained supraventricular tachycardia was more common in post-COVID period ( $p=0.01$ ). There were no significant pauses or ST segment changes. According to echocardiography data, local contractility disorders were detected in 12 (5.7%) patients. None patient had clinical signs of previous myocarditis. According to contrast-enhanced MRI ( $n=5$ ), no data on acute myocarditis and post-inflammatory fibrous myocardial changes in long-term period were confirmed in any patient. Doppler ultrasound of lower extremity veins in acute period of infection ( $n=24$ ) revealed signs of phlebitis in 3 (12.5%) people, post-thrombophlebitis syndrome — in 1 (4.2%) patient, signs of thrombosis — in 2 (8.3%) patients, signs of thrombosis and PTFS — in 1 (4.2%) patient. No venous lesions were found in 70.8% of patients. In long-term period, only one patient had signs of lower extremity vein thrombosis de novo.

**Conclusion.** These data indicate certain changes in patients with previous COVID-19 infection. Further study of post-COVID syndrome, its clinical manifestations and pathophysiological mechanisms is one of the most important objectives.

**Keywords:** COVID-19, post-COVID syndrome, long-term results, blood tests, ECG, ultrasound.

#### Information about the authors:

Pogosova N.V. — <https://orcid.org/0000-0002-4165-804X>

Kuchiev D.T. — <https://orcid.org/0000-0002-3492-5373>

Popova A.B. — <https://orcid.org/0000-0003-4779-324X>  
Ausheva A.K. — <https://orcid.org/0000-0001-9794-7484>  
Zhetisheva R.A. — <https://orcid.org/0000-0001-7211-1971>  
Barinova I.V. — <https://orcid.org/0000-0003-3753-1860>  
Saidova M.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3233-1862>  
Balakhonova T.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7273-6979>  
Gomyranova N.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4500-0904>  
Rogoza A.N. — <https://orcid.org/0000-0002-0543-3089>  
Shariya M.A. — <https://orcid.org/0000-0002-0370-5204>  
Galaeva M.A. — <https://orcid.org/0000-0002-8097-9030>  
Balacina A.G. — <https://orcid.org/0009-0005-3107-8585>  
Stukalova O.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8377-2388>  
Pogorelova O.A. — <https://orcid.org/0000-0001-7897-4727>  
Tripoten M.I. — <https://orcid.org/0000-0003-4462-3894>  
Paleev F.N. — <https://orcid.org/0000-0001-9481-9639>  
Boytsov S.A. — <https://orcid.org/0000-0001-6998-8406>  
**Corresponding author:** Kuchiev D.T. — e-mail: dr.kuchiev@gmail.com

#### To cite this article:

Pogosova NV, Kuchiev DT, Popova AB, Ausheva AK, Zhetisheva RA, Barinova IV, Saidova MA, Balakhonova TV, Gomyranova NV, Rogoza AN, Shariya MA, Galaeva MA, Balacina AG, Stukalova OV, Pogorelova OA, Tripoten MI, Paleev FN, Boytsov SA. Clinical, instrumental and laboratory data on consequences of COVID-19 in delayed period after admission. *Russian Cardiology Bulletin*. 2023;18(4):56–66. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231804156>

## Введение

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019) — инфекционное заболевание, вызванное РНК-содержащим вирусом SARS-CoV-2, и чаще всего имеющее мультисистемный характер поражения. В связи с очень высокой контагиозностью вируса во всем мире в 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила глобальную пандемию. В настоящее время инфицировано более 768 млн человек, из которых практически 7 млн человек умерло (по состоянию на 21 июня 2023 г.) [1].

COVID-19 может протекать как в легкой форме острой респираторной инфекции, так и иметь тяжелое течение в виде острого респираторного дистресс-синдрома [2–4].

Как правило, на начальных этапах COVID-19 поражает преимущественно дыхательную систему. Тяжесть заболевания COVID-19 коррелирует с возрастом пациентов и наличием сопутствующей патологии. Известно, что сердечно-сосудистые заболевания, такие как артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий (ФП), являются неблагоприятными предикторами более тяжелого течения COVID-19, развития осложнений и смертельных исходов [5–9].

После выздоровления у некоторых людей сохраняется или появляется вновь довольно широкий спектр симптомов различной интенсивности, причем это не всегда зависит от исходной тяжести заболевания [10, 11]. Это послужило поводом для введения в мае 2020 г. специального термина «долгий COVID (постковидный синдром)» [12].

Распространенность постковидного синдрома в мире неизвестна. По данным Управления национальной статистики Великобритании, у 1,8 млн человек в Великобритании (2,8% населения страны) имелись указания на те или иные симптомы, продолжающиеся более 4 нед после перенесенного COVID-19 [13].

По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США, 7,5% взрослых все еще испытывали стойкие симптомы через 3 мес или дольше после первоначального

диагноза COVID-19 [14]. Данные крупного метаанализа 194 исследований (общее число включенных пациентов более 735 тыс. человек) продемонстрировали, что у 45% выписанных лиц, перенесших COVID-19, независимо от тяжести течения заболевания сохраняются те или иные симптомы и через 4 мес после выписки [15].

В марте 2023 г. опубликован метаанализ 11 крупных клинических исследований. Из более чем 5,8 млн участников почти 450 тыс. пациентов имели сердечно-сосудистые осложнения. Среди лиц с длительным течением COVID-19 частота сердечно-сосудистых осложнений была в 2,3–2,5 раза выше по сравнению с лицами контрольной группы [16].

В настоящий момент нет определенных однозначных лабораторных критериев постковидного синдрома. В основном с целью обследования пациентов в научных программах используется стандартный набор исследований, включающий общий и биохимический анализы крови, в том числе С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, ферритин, Д-димер, N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP). Следует отметить, что в отдельных случаях необходимы более углубленные исследования воспалительных, коагуляционных изменений.

В настоящее время не определены возможные варианты течения постковидного синдрома, что существенно затрудняет разработку эффективных стратегий и тактики лечения таких пациентов.

Несмотря на то что с мая 2023 г. в связи с существенным снижением числа лиц, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, ВОЗ объявила об окончании пандемии коронавирусной инфекции [17], число лиц с отдаленными последствиями перенесенной COVID-19 (постковидным синдромом) все еще достаточно велико. Изучение отсроченных эффектов перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 в виде постковидного синдрома, его клинических проявлений и патофизиологических механизмов все еще остается одной из важных задач современного здравоохранения.

**Таблица 1.** Основные клинико-демографические характеристики включенных в исследование пациентов,  $n=213$

**Table 1.** Clinical and demographic characteristics of patients,  $n=213$

Показатель	Значение
Возраст, лет	57 [49; 64]
Возрастная группа, $n$ (%):	
младше 39	17 (8,0)
40—64	150 (70,4)
65 и старше	46 (21,6)
Мужской пол, $n$ (%)	118 (55,4)
Сердечно-сосудистые заболевания, $n$ (%):	
всего	159 (74,6)
артериальная гипертония	155 (72,8)
ишемическая болезнь сердца	27 (12,7)
фибрилляция предсердий	25 (11,7)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, $n$ (%)	9 (4,2)
Транзиторная ишемическая атака в анамнезе, $n$ (%)	5 (2,3)
Индекс массы тела, $\text{кг}/\text{м}^2$	29,4 [26,7; 33,6]
Статус курения, $n$ (%):	
не курит	142 (67,0)
курил, но прекратил	55 (25,9)
продолжает курить	15 (7,1)

## Материал и методы

В исследование планировалось включение пациентов, прошедших стационарное лечение в COVID-центре ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России за период с апреля по июнь 2020 г. ( $n=700$ ), через 3—7 мес после выписки. Телефонный контакт был установлен с 612 (87,4%) пациентами, на участие в программе амбулаторного обследования «COVID-19 — отдаленное наблюдение» через 3—7 мес после выписки согласилось 213 человек (118 (55,4%) мужчин; медиана возраста 57 [49; 64] лет). От участия в программе отказалось 372 человека, 27 человек (4,4%) умерло после выписки из COVID-центра, с 88 пациентами не удалось установить контакт (40 из них были жителями других регионов). Основные клинико-демографические характеристики, имеющие сердечно-сосудистые заболевания в момент госпитализации в стационар с COVID-19 и тяжесть течения острого периода COVID-19 у включенных в исследование пациентов ( $n=213$ ) представлены в табл. 1 и 2 [18].

В рамках этой программы проводился широкий спектр клинико-диагностических исследований, включающий комплекс лабораторных методов обследования (общеклинический анализ крови, биохимический анализ крови, высокочувствительный тропонин I, высокочувствительный СРБ (вчСРБ), Д-димер, NT-proBNP) и инструментальные исследования (электрокардиографию (ЭКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца с гадолинием, дуплексное сканирование вен нижних конечностей). ХМ ЭКГ и дуплексное сканирование вен нижних конечностей проводили пациентам, которым исследования выполнялись в остром периоде. МРТ сердца

**Таблица 2.** Тяжесть течения острого периода COVID-19 включенных в исследование пациентов,  $n=213$

**Table 2.** Severity of acute period of COVID-19 infection,  $n=213$

Параметр	Значение
Оценка по шкале NEWS, баллов	5 [2; 7]
Низкий уровень (1—4 баллов), $n$ (%)	99 (46,5)
Средний уровень (5—6 баллов), $n$ (%)	48 (22,5)
Высокий уровень (7 и более баллов), $n$ (%)	66 (31,0)
Степень тяжести КТ, $n$ (%):	
0	9 (3,8)
I	38 (17,9)
II	65 (30,7)
III	78 (36,8)
IV	23 (10,8)

*Примечание.* NEWS — Шкала для оценки тяжести состояния пациентов с COVID-19; КТ — компьютерная томография.

*Note.* NEWS — Scale for assessing the severity of the condition of patients with COVID-19; CT — computed tomography.

с отсроченным контрастированием проводилось пациентам, у которых концентрация тропонина I в остром периоде заболевания COVID-19 имела десятикратное превышение — 99 процентиля.

Статистический анализ выполнен с использованием программы IBM SPSS Statistics version 23.0 (SPSS Inc., США). Анализ вида распределения количественных переменных не проводили, поэтому все результаты представлены как Me (25%; 75%), где Me — медиана, 25 и 75% — 25-й и 75-й процентиля. Некоторые качественные порядковые переменные для наглядности (при одинаковых значениях медианы) представлены одновременно как Me (25%; 75%) и  $M \pm SD$ , где  $M$  — среднее,  $SD$  — стандартное отклонение. Статистически значимыми считали различия при двустороннем значении  $p < 0,05$ .

## Результаты

В ранее опубликованной статье была представлена часть результатов, включающая основные клинико-демографические характеристики, впервые выявленные синдромы, сердечно-сосудистые и другие заболевания в постковидном периоде, а также оценка наличия и степени выраженности одышки по Шкале mMRC, результаты мультиспиральной КТ легких в динамике, данные теста с 6-минутной ходьбой, включенных в исследование пациентов [18]. В этой статье представлены результаты лабораторных методов, данных ЭКГ, ЭхоКГ, ХМ ЭКГ, МРТ сердца с гадолинием, дуплексное сканирование вен нижних конечностей в динамике у изучаемой категории пациентов.

При оценке и сравнении результатов анализов в остром периоде заболевания COVID-19 с результатами анализов, полученными на момент включения в программу, отмечается их положительная динамика.

При анализе полученных результатов общего анализа крови на момент включения в программу амбулаторного обследования лиц, перенесших COVID-19, у преобладающего большинства пациентов показатели были в пределах нормальных значений.

Медиана количества эритроцитов составила 4,95 (4,58; 5,25) на  $10^{12}/\text{л}$ ; лейкоцитов — 6,4 (5,5; 7,6) на  $10^9/\text{л}$ ;

Таблица 3. Результаты определения гематологических показателей

Table 3. Hematological data

Показатель	COVID-19	Post-COVID	p
Общий анализ крови:			
эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,7 [4,3; 5,1]	4,95 [4,58; 5,25]	—
гемоглобин, г/дл	12,8 [11,0; 13,3]	14,6 [13,6; 15,6]	—
анемия, n (%) (гемоглобин <13 г/дл у мужчин; <12 г/дл у женщин)	103 (48,4)	17 (8)	0,001
лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	7,5 [5,8; 10,6]	6,4 [5,5; 7,6]	—
лимфоциты, абс. число (тыс/мкл)	1,1 [0,7; 1,6]	2,1 [1,8; 2,5]	—
лимфопения, n (%) (<0,9 тыс/мкл)	57 (26,8)	1 (0,5)	Н. д.
нейтрофилы, абс. число (тыс/мкл)	4,0 [2,7; 5,8]	3,6 [2,9; 4,5]	—
нейтропения, n (%) (<1,9 тыс/мкл)	43 (20,2)	5 (2,3)	Н. д.
тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	328 [258,0; 416,0]	229 [200,5; 257,5]	—
Биохимический анализ крови:			
NT-проBNP, пг/мл	—	70,5 [34,8; 175,3]	—
повышенный уровень NT-проBNP, n (%) (>100 пг/мл у мужчин; >150 пг/мл у женщин)	—	70 (32,9)	—
C-реактивный белок, мг/л	55,9 [134,6; 19,3]	2,0 [1,0; 3,9]	—
повышенный уровень СРБ, n (%) (>5 мг/л)	181 (86,2)	35 (16,4)	0,001
глюкоза, ммоль/л	6,3 [5,5; 8,1]	5,46 [5,01; 6,17]	—
креатинин, мкмоль/л	86,3 [71,6; 106,1]	77,8 [68,0; 86,7]	—
СКФ по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	—	86,6 [76,5; 96,7]	—
снижение СКФ, (<60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), n (%)	—	16 (7,5%)	—
АСТ, ЕД/л	50 [32; 83]	22 [18; 27]	—
АЛТ, ЕД/л	57 [30; 101,3]	22 [17; 32,5]	—
ЛДГ, ЕД/л	288 [217; 409]	193 [171; 218]	—
общий холестерин, ммоль/л	—	5,65 [4,62; 6,46]	—
триглицериды, ммоль/л	—	1,46 [0,98; 2,01]	—
ХС ЛНП, ммоль/л	—	3,59 [2,61; 4,11]	—
ХС ЛВП, ммоль/л	—	1,34 [1,17; 1,59]	—
повышенный уровень Д-димера, n (%) (>243 нг/мл либо >0,50 мкг/мл)	108 (59,7)*	32 (15,1)	—
повышенный уровень тропонина I, n (%) (>34,2 пг/мл у мужчин; >15,6 пг/мл у женщин)	22 (13,1)**	14 (6,6)	—

Примечание. Здесь и в табл. 5: ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; Н. д. — недостоверно. В остром периоде заболевания ряд анализов не определялся (в таблице отмечены знаком «—»).

\* — определено у 181 человек; \*\* — определено у 168 человек.

Note. Here and in table 5: LDH — lactate dehydrogenase; LDL cholesterol — low-density lipoprotein cholesterol; HDL cholesterol — high-density lipoprotein cholesterol; ND — unreliable. In the acute period of the disease, a number of tests were not determined (marked with a «—» sign in the table).

\* — determined in 181 people; \*\* — defined in 168 people.

тромбоцитов — 229 (200,5; 257,5) на 10<sup>9</sup>/л; гемоглобина — 14,6 (13,6; 15,6) г/дл. Анемия легкой степени отмечалась у 17 (8%) пациентов, нейтропения — у 5 (2,3%), а лимфопения — у 1 (0,5%) пациента. Подробнее данные представлены в табл. 3.

В биохимическом анализе крови обращали на себя внимание повышенный уровень NT-проBNP у 70 (32,9%) человек, СРБ у 35 (16,4%), Д-димера у 32 (15,1%) и тропонина I у 14 (6,6%) пациентов. Медиана скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> составила 86,6 (76,5; 96,7). При этом снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> было выявлено у 16 (7,5%) пациентов.

ЭКГ была зарегистрирована у 212 пациентов (одна пациентка отказалась от регистрации ЭКГ). По данным ЭКГ медиана [Ме (25%; 75%)] частоты сердечных сокращений (ЧСС) составила 68 (61; 75) уд/мин. Нарушения ритма сердца были зарегистрированы у 25 (11,8%) пациентов. Надеж-

лудочковая экстрасистолия регистрировалась чаще, чем желудочковая — 10 (4,7%) и 6 (2,8%) соответственно. Удлинение интервала PQ были зафиксированы у 11 (5,4%) пациентов; удлинение интервала QT — 6 (2,8%) (продолжительность интервала PQ не оценивалась у пациентов с ФП). Блокады ножек пучка Гиса регистрировались почти у половины пациентов — 47,6%. Изменения сегмента ST в виде депрессии, элевации было зарегистрировано у 33 (15,6%) пациентов (табл. 4).

При анализе данных ХМ ЭКГ в остром периоде заболевания COVID-19 (n=23) минимальная ЧСС составила 54,1±15,2 уд/мин; средняя ЧСС — 69,9±13,1 уд/мин, а максимальная — 111,0±22,4 уд/мин, а в отдаленном периоде при повторном исследовании минимальная ЧСС составила 46,9±9,0 уд/мин, средняя — 69,0±11,8 уд/мин, максимальная — 118,3±20,2 уд/мин. Нарушения ритма сердца [ФП, неустойчивые пробежки наджелудочковой тахикар-

**Таблица 4. Результаты ЭКГ в постковидном периоде, n=212**

**Table 4. ECG data in post-COVID period, n=212**

Показатель	Значение
ЧСС, уд/мин [Me (25%; 75%)]	68 [61; 75]
Нарушения ритма сердца, n (%)	25 (11,8)
Экстрасистолия, n (%):	
нет	196 (92,5)
наджелудочковая	10 (4,7)
желудочковая	6 (2,8)
Фибрилляция предсердий, n (%)	8 (3,8)
Удлинение интервала PQ (>200 мс), n (%)*	11 (5,4)
Удлинение интервала QT (у муж. — >0,45 с; у жен. >0,47 с), n (%)	6 (2,8)
Блокады ножек пучка Гиса, n (%)	101 (47,6)
Признаки гипертрофии ЛЖ, n (%)	29 (13,7)
Признаки изменений сегмента ST (депрессии/элевации), n (%)	33 (15,6)

*Примечание.* ЛЖ — левый желудочек; \* — продолжительность интервала PQ не анализировали у пациентов с фибрилляцией предсердий.  
*Note.* LV — left ventricle; \* — the duration of the PQ interval was not analyzed in patients with atrial fibrillation.

**Таблица 5. Результаты холтеровского мониторинга ЭКГ**

**Table 5. Results of Holter ECG monitoring**

Показатель	COVID-19, n=23	Post-COVID, n=23	p
	значение	значение	
Минимальная ЧСС, уд/мин	54,1±15,2	46,9±9,0	Н. д.
Средняя ЧСС, уд/мин	69,9±13,1	69,0±11,8	Н. д.
Максимальная ЧСС, уд/мин	111,0±22,4	118,3±20,2	Н. д.
Нарушения ритма сердца, n (%)	14 (61)	18 (78)	Н. д.
Ритм ЭКС, n (%)	2 (9)	2 (9)	Н. д.
Фибрилляция предсердий, n (%)	7 (30)	5 (22)	Н. д.
НЖЭС, n (%)	16 (70)	18 (78)	Н. д.
Более 10 НЖЭС в час, n (%)	5 (22)	5 (22)	Н. д.
ЖЭС, n (%)	21 (91)	18 (78)	Н. д.
Более 10 ЖЭС в час, n (%)	6 (26)	4 (17)	Н. д.
Политопные ЖЭС, n (%)	13 (56)	10 (43)	Н. д.
Пробежки НЖТ (3 и более НЖЭС), n (%)	6 (26)	15 (65)	0,01
Пробежки ЖТ (3 и более ЖЭС), n (%)	3 (13)	4 (17)	Н. д.
Гемодинамически значимые паузы (RR>2000 мс, n (%))	0	0	—
Изменения сегмента ST, n (%)	0	0	—

*Примечание.* ЭКС — электрокардиостимулятор; НЖЭС — наджелудочковые экстрасистолы; ЖЭС — желудочковые экстрасистолы; НЖТ — наджелудочковая тахикардия; ЖТ — желудочковая тахикардия.

*Note.* EX — pacemaker; NZHES — supraventricular extrasystoles; ZHES — ventricular extrasystoles; NZHT — supraventricular tachycardia; ZHT — ventricular tachycardia.

дии (НЖТ) и желудочковой тахикардии (ЖТ)] в остром периоде болезни были зарегистрированы у 14 (61%) пациентов (у 6 человек — ФП, у 5 — пробежки НЖТ, у 1 — пробежки ЖТ, у 1 пациента ФП сочеталась с пробежками ЖТ и также у 1 — сочетание пробежек НЖТ и ЖТ). Через 3—7 мес после выписки из COVID-центра нарушения ритма сердца зарегистрированы у 18 (78%) пациентов (у 2 пациентов на протяжении всего времени мониторинга ЭКГ регистрировалась ФП, у 2 пациентов — пароксизмальная форма ФП с пробежками НЖТ в моменте восстановления синусового ритма, у 10 — пробежки НЖТ, у 1 человека — сочетание ФП и пробежек ЖТ и у 3 — сочетание пробежек НЖТ и ЖТ). Таким образом, как показывают результаты, ФП в остром периоде зарегистрирована у 7 (30%) пациентов (известно, что у 4 пациентов ранее в анамнезе была

пароксизмальная форма, у 2 — постоянная форма, у одного — впервые зарегистрированный пароксизм ФП). Подробная информация представлена в **табл. 5**. Следует отметить, что значимых пауз (RR>2000 мс) и изменений сегмента ST не зарегистрировано.

ЭхоКГ в остром периоде заболевания COVID-19 была выполнена 66 пациентам (результаты приведены в **табл. 6**). Нарушения локальной сократимости по данным ЭхоКГ в остром периоде заболевания COVID-19 были выявлены у 15 (22,7%) пациентов: у 8 человек по медицинским документам имелись данные о перенесенном инфаркте миокарда (ИМ) в анамнезе, у 7 пациентов нарушения локальной сократимости были выявлены впервые. Из вновь выявленных случаев нарушений локальной сократимости у 3 пациентов такие изменения возникли на фоне развив-

Таблица 6. Результаты ЭхоКГ

Table 6. Echocardiography data

Показатель	COVID-19, n=66	Post-COVID, n=211
ФВ ЛЖ, % [Ме (25%; 75%)]	60 [50; 60]	60 [60; 60]
СДЛА, мм рт.ст. [Ме (25%; 75%)]	35 [29; 47]	28 [25; 30]
Повышение СДЛА, мм рт.ст., %:		
более 30	22 (53,6)	35 (16,6)
60	—	0,5
Нарушение локальной сократимости, n (%)	15 (22,7)	12 (5,7)
Митральный стеноз, n (%)	0	0
Митральная регургитация, n (%)	3 (4,5)	3 (1,4)
Аортальный стеноз, n (%)	3 (4,5)	3 (1,4)
Аортальная регургитация, n (%)	2 (3,0)	2 (0,9)
Диастолическая дисфункция ЛЖ, n (%)	—	147 (69,7)
Тип диастолической дисфункции ЛЖ, n (%):		
тип 1	—	107 (50,7)
тип 2	—	4 (1,9)
тип 3	—	1 (0,5)
по данным ТМД	—	35 (16,6)

Примечание. ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ТМД — тканевая миокардиальная доплерэхокардиография.

Note. LVEF — left ventricular ejection fraction; TMD — tissue myocardial doppler echocardiography.

шегося пароксизма ФП (тахиформа), у 4 пациентов — на фоне основного заболевания (у 3 пациентов — острый инфаркт миокарда (ИМ) (одномоментная реваскуляризация инфаркт-связанной коронарной артерии) и у 1 пациента — кардиомиопатия Такоцубо).

В постковидном периоде ЭхоКГ выполнена 211 пациентам (2 человека из включенных в программу отказались от проведения исследования). При проведении ЭхоКГ фракция выброса (ФВ) у большинства пациентов была нормальная (медиана составила 60 (60; 60)). Данные представлены в табл. 6. Нарушения локальной сократимости по данным ЭхоКГ выявлены у 12 (5,7%) пациентов, из них у 10 человек по медицинским документам имеются данные о перенесенном ИМ в анамнезе (из которых — 2 человека с ИМ в период госпитализации по поводу COVID-19), у 1 человека нарушение локальной сократимости выявлено впервые (ИМ после выписки отрицает), у 1 ЭхоКГ проводилось впервые, что затрудняет оценить его результаты в динамике. В сравнении с данными ЭхоКГ в остром периоде заболевания COVID-19 обращает на себя внимание нормализация сократительной способности миокарда у 5 пациентов (у 3 пациентов, у которых нарушения локальной сократимости развились на фоне нарушений ритма сердца (тахиформа фибрилляции предсердий), у 1 пациента с перенесенным ИМ на фоне ангиопластики со стентированием инфаркт-связанной артерии и у 1 пациента с кардиомиопатией Такоцубо). При определении систолического давления в легочной артерии (СДЛА) у 47 (22,3%) пациентов при качественной оценке признаки легочной гипертензии отсутствовали, еще у 3 (1,4%) пациентов измерение СДЛА было затруднено из-за слабовыраженной струи трикуспидальной регургитации. У остальных пациентов (n=161) СДЛА было измерено количественно; его значения варьировались от 20 до 65 мм рт.ст. Повышение СДЛА более 30 мм рт.ст. отмечалось в 16,6%, более 60 мм рт.ст. — в 0,5% случаев. Изменения диастолической функции выявлены у 147 пациентов, из которых у 35 человек зарегистрирована диастолическая дисфунк-

ция по данным тканевой миокардиальной доплерэхокардиографии, у 107 человек — диастолическая дисфункция 1 типа, у 4 человек — 2 типа, у 1 человека — 1 типа.

МРТ сердца с отсроченным контрастированием планировалось провести пациентам, у которых концентрация тропонина I в остром периоде заболевания COVID-19 имела десятикратное превышение 99 процентиля (у всех пациентов, согласившихся принять участие в обследовании (n=7), косвенные признаки повреждения миокарда по данным ЭхоКГ отсутствовали). На проведение данного исследования согласились 5 человек, у которых были выявлены хронические ишемические изменения сердца, и ни у 1 больного данных за острый миокардит и поствоспалительные фиброзные изменения миокарда в отдаленном периоде не получено.

Дуплексное сканирование вен нижних конечностей в остром периоде коронавирусной инфекции было проведено 24 пациентам. По данным исследования, изменения вен нижних конечностей было выявлено у 7 (29,2%) человек [из них у 3 (12,5%) человек выявлен флебит, у 1 (4,2%) — посттромбофлебитический синдром (ПТФС), у 2 (8,3%) — тромбоз вен нижних конечностей, и у 1 (4,2%) пациента обнаружены признаки тромбоза в сочетании с ПТФС]. При повторном исследовании через 3–7 мес после перенесенной коронавирусной инфекции (n=24) изменения вен нижних конечностей выявлены у 5 пациентов. При этом у 1 пациента признаки тромбоза вен нижних конечностей выявлены впервые. У 4 из 7 пациентов, у которых были выявлены изменения в остром периоде коронавирусной инфекции, изменения вен сохранялись и на момент повторного исследования (у 1 пациента сохранялись признаки флебита, у 1 человека — ПТФС, у 2 — признаки тромбоза).

## Обсуждение

Данные результаты являются продолжением исследования отдаленных последствий COVID-19, опубликованного

ранее (программа амбулаторного обследования «COVID-19 — отдаленное наблюдение»). В предыдущей статье подробно изложены особенности выборки включенных пациентов (случайная последовательная выборка) [18].

Изучение отдаленных последствий перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов остается крайне актуальной. По результатам проведенного анализа этих пациентов, находившихся на стационарном лечении в COVID-центре ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России 2020 г., через 3—7 мес, по данным оценки большого спектра клинико-инструментальных и лабораторных показателей, у большинства пациентов отсутствовали значимые отклонения.

По нашим данным, на момент обследования по программе долгосрочного наблюдения у преобладающего большинства пациентов показатели общего анализа крови были в пределах нормальных значений, однако до 10% включенных лиц имели анемию (легкой степени), нейтропению, лимфопению.

По данным литературы, у 40—60% пациентов, госпитализированных с COVID-19, развивается анемия [19, 20]. По результатам исследований итальянских коллег, проведенного во время пика вспышки COVID-19 в Италии, установлено, что 39% госпитализированных пациентов нуждались в переливании крови. В анализе сообщается, что чем тяжелее было течение COVID-19 и, соответственно, чем дольше было пребывание в стационаре, тем чаще диагностировалась анемия [21].

В исследовательских работах отдаленных последствий коронавирусной инфекции также сообщается о сохранении анемии у некоторых пациентов и в отдаленном периоде после выздоровления. Как демонстрируют результаты исследования A. Hudgins, у 34,1% лиц с диагнозом COVID-19 через 180 дней после постановки диагноза COVID-19 сохранялась анемия. Автором сделан вывод, что в основном подвержены анемии были лица, имеющие в анамнезе онкологические заболевания, диабет или пациенты, госпитализированные с тяжелой формой COVID-19 [22].

В нашем исследовании у 26 человек был сахарный диабет (преимущественно сахарный диабет 2-го типа ( $n=25$ ), и 104 человека имели средне-тяжелую и тяжелую форму COVID-19 (по данным КТ (КТ III—IV ст.). Онкологические пациенты в наше исследование не были включены.

В биохимическом анализе крови у наших пациентов у каждого третьего человека (32,9%) обнаружено повышение уровня NT-проBNP. Также установлено повышение уровня вчСРБ (у 16,4% пациентов); Д-димера (у 15,1%) и тропонина I (у 6,6%). По данным результатов исследований международных коллег, метаанализ с включением 47910 пациентов (возраст 17—87 лет) продемонстрировал повышение следующих лабораторных показателей: Д-димер (20%), NT-проBNP (11%), СРБ (8%). Также в метаанализе оценивались и другие показатели: ферритин сыворотки был повышен у 8% обследованных, прокальцитонин — у 4% и интерлейкин-6 — у 3% (не входили в задачи нашего протокола) [23].

Эти различия могут быть обусловлены выборкой пациентов и тяжестью сопутствующей патологии.

При анализе ЭКГ преимущественно у всех лиц, согласившихся принять участие в программе амбулаторного обследования пациентов, перенесших COVID-19, была зарегистрирована нормосистолия (медиана [Me (25%; 75%)

ЧСС составила 68 (61; 75) уд/мин). Зарегистрированные нарушения ритма сердца были выявлены у 25 (11,8%) пациентов (наджелудочковая экстрасистолия — у 10 (4,7%), желудочковая — у 6 (2,8%). Удлинение интервала PQ были зафиксированы у 11 (5,4%) пациентов; удлинение интервала QT — 6 (2,8%). Блокады ножек пучка Гиса регистрировались почти у половины пациентов — 47,6%. Признаки ишемии миокарда были зарегистрированы у 33 (15,6%) пациентов.

В обзорной статье M.S. Ramadan и соавт. анализируют 9 исследований, в которых сообщалось о результатах ЭКГ, общее количество участников составило 828 человек (678 пациентов и 150 человек в контрольной группе). Из 678 пациентов у 26 человек выявлены изменения сегмента ST (включая элевацию и депрессию) ( $n=26/678$ ; медиана 0%; диапазон 0—10%), у 26 человек — блокада правой ножки пучка Гиса ( $n=26/678$ ; медиана 0%; диапазон 0—18%) и у 2 человек регистрировалась синусовая тахикардия ( $n=2/678$ ; медиана 0%; диапазон 0—2%) [24].

Выявление нарушений ритма при регистрации ЭКГ также описывается в исследованиях, включающих пациентов с постковидным синдромом, что требовало проведение ХМ ЭКГ для верификации диагноза.

В нашем исследовании ХМ ЭКГ выполнялось пациентам, которым ранее в остром периоде проводилось такое исследование, а также пациентам при наличии жалоб на нарушения ритма сердца в постковидном периоде. По полученным результатам выявлено, что нарушения ритма сердца в остром периоде были зарегистрированы у 14 (61%) пациентов из обследованных, а через 3—7 мес после выписки из COVID-центра — у 18 (78%) пациентов. Преимущественно у наших пациентов регистрировались наджелудочковые нарушения ритма сердца как в остром периоде инфекции, так и в отдаленном периоде наблюдения (в остром периоде инфекции зарегистрировано: пробежки НЖТ у 6 (26%) пациентов, а пробежки ЖТ — у 3 (13%); тогда как в отдаленном периоде пробежки НЖТ регистрировались у 15 (65%) пациентов ( $p=0,01$ ), а пробежки ЖТ — у 4 (17%).

Влияние COVID-19 на возникновение нарушений ритма сердца изучалось во многих исследованиях. Анализ данных ХМ ЭКГ в отдаленном периоде показал, что у пациентов в постковидный период чаще регистрировалась экстрасистолия, суправентрикулярная и желудочковая пробежки тахикардии [25, 26].

По данным опубликованного в феврале 2022 г. анализа кардиоваскулярных событий, через 1 год после перенесенной инфекции у 153 760 пациентов по сравнению с аналогичными пациентами без анамнеза COVID-19 выявлен повышенный риск ФП (ОР 1,71) и других нарушений сердечного ритма [27].

В исследовании, проведенном в Италии, в котором приняли участие 696 пациентов с перенесенной COVID-19, продемонстрировано значительное увеличение бремени желудочковых нарушений ритма у больных. Исследователи связывают эти изменения со снижением физической активности пациентов и снижением вариабельности сердечного ритма [28].

В другом многоцентровом исследовании с участием 204 лиц, перенесших COVID-19, через 3 мес после выздоровления также сообщается о более высокой частоте развития желудочковых нарушений ритма у пациентов по сравнению с контрольной группой лиц, не болевших

COVID-19 (27% пациентов имели нарушение ритма сердца) [29, 30].

У большинства обследованных нами пациентов при проведении ЭхоКГ фракция выброса была сохранной. Нарушения локальной сократимости выявлены у 5,7% пациентов (причем у большинства (у 10 человек) имеются указания на перенесенный ИМ в анамнезе, у 1 выявлено впервые (ИМ после выписки отрицает) и у 1 отсутствуют данные в остром периоде, что затрудняет оценку результатов ЭхоКГ в динамике. Ни у одного из включенных нами пациентов не было клинических признаков, позволяющих заподозрить перенесенный миокардит. МРТ в нашем исследовании проводилось не всем пациентам (планировалось проведение у всех лиц, у которых было выявлено значимое повышение тропонина I в остром периоде болезни COVID-19 ( $n=7$ ), на проведение этого исследования согласились 5 человек). По данным МРТ не получено информации за острый миокардит и поствоспалительные фиброзные изменения миокарда в отдаленном периоде.

По данным литературы, частота развития миокардита после COVID-19 варьирует от 8 до 12% [31].

Во многих работах также имеются доказательства того факта, что COVID-19 может являться триггером нестабильности атеросклеротических бляшек [32].

Как показывают исследования, любые инфекционные заболевания ассоциированы с риском тромботических осложнений [33, 34].

Пациенты с тяжелой формой COVID-19 имеют высокий риск тромботических осложнений во время пребывания в стационаре [35]. Как показывают исследования, частота развития тромботических осложнений у пациентов, госпитализированных в ОРИТ, составляет 20,6–31,0% [36, 37].

В журнале *The Lancet Infectious Diseases* опубликованы результаты исследования, проведенного E. Vign и со-

авт., в котором изучалась 90-дневная частота развития венозных и артериальных тромбоэмболии и смерти у пациентов, перенесших COVID-19 (анализ пациентов 5 стран: Нидерландов, Италии, Испании, Великобритании и Германии). Исследование показало существенные различия между разными странами: частота встречаемости венозных тромбозов в Нидерландах составляла 2:1 тыс. человек, в то время как в Испании — 8:1 тыс.; а встречаемость артериальных тромбозов варьировала от 1:1 тыс. человек в Великобритании и до 8:1 тыс. в Испании [38].

Однако до сих пор менее изученными остаются долгосрочные риски тромботических событий у пациентов с легкой формой течения COVID-19 [39].

В нашем исследовании дуплексное сканирование вен нижних конечностей проводилось лишь тем пациентам, которым исследование было проведено во время нахождения в COVID-центре нашего учреждения. При этом только у одного пациента из обследованных выявлен тромбоз вен нижних конечностей в отдаленном периоде, генез которого может быть связан с отдаленными последствиями SARS-CoV-2 инфекции.

Таким образом, представленные результаты исследования свидетельствуют о наличии отдаленных негативных последствий новой коронавирусной инфекции COVID-19 и необходимости дальнейшего изучения этой категории пациентов. Очевидно, что дальнейшее изучение постковидного синдрома, его клинических проявлений и патофизиологических механизмов является одной из важнейших задач для общественного здравоохранения. Накопление дальнейшей информации поможет при разработке наиболее оптимальных стратегий скрининга, а также терапевтических вмешательств, направленных на эту непростою категорию больных.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/>
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. China medical treatment expert group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(18):1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
3. Hughes S. COVID-19: AHA Guidance on Hypertension, Latest on Angiotensin Link. *Medscape*. 2020.
4. Ежов М.В., Попова М.Д., Алексеева И.А., Покровский Н.С., Палеев Ф.Н. Новая коронавирусная инфекция: от патогенеза к терапии. *Кардиологический вестник*. 2021;16(1):10–19. Ezhov MV, Popova MD, Alekseeva IA, Pokrovsky NS, Paleev FN. New coronavirus infection: from pathogenesis to therapy. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(1):10–19. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211601110>
5. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, Bi Z, Zhao Y. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology*. 2020;109:531e. <http://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>
6. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW; the Northwell COVID-19 Research Consortium; Barnaby DP, Becker LB, Chelico JD, Cohen SL, Cookingham J, Coppa K, Diefenbach MA, Dominello AJ, Duer-Hefele J, Falzon L, Gitlin J, Hajizadeh N, Harvin TG, Hirschwerk DA, Kim EJ, Kozel ZM, Marrast LM, Mogavero JN, Osorio GA, Qiu M, Zanos TP. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052–2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
7. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, Tobin KA, Cerfolio RJ, Francois F, Horwitz LI. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1966>
8. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Палеев Ф.Н., Ежов М.В., Комаров А.Л., Певзнер Д.В., Груздев К.А., Барина И.В., Суворов А.Ю., Алексеева И.А., Милько О.В. Клиническая картина и факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Кардиология*. 2021;61(2):4–14. Boytsov SA, Pogossova NV, Paleev FN, Ezhov MV, Komarov AL, Pevzner DV, Gruzdev KA, Barinova IV, Suvorov AY, Alekseeva IA, Milko OV. Clinical Characteristics and Factors Associated with Poor Outcomes in Hospitalized Patients with Novel Coronavirus Infection COVID-19. *Kardiologiya*. 2021;61(2):4–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.2.n1532>

9. Романов Ю.А. SARS-CoV-2, COVID-19 и сердечно-сосудистые осложнения: взгляд с позиции сосудистого эндотелия. *Кардиологический вестник*. 2022;17(1):21-28.  
Romanov YuA. SARS-CoV-2, COVID-19 and cardiovascular complications: a view from the perspective of the vascular endothelium. *Cardiological Bulletin*. 2022;17(1):21-28. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221701121>
10. Higgins V, Sohaei D, Diamandis EP, Prassas I. COVID-19: from an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2021;58(5):1473-1310.
11. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, Pujol JC, Klaser K, Antonelli M, Canas LS, Molteni E, Modat M, Jorge Cardoso M, May A, Ganesh S, Davies R, Nguyen LH, Drew DA, Astley CM, Joshi AD, Merino J, Tsereteli N, Fall T, Gomez MF, Duncan EL, Menni C, Williams FMK, Franks PW, Chan AT, Wolf J, Ourselin S, Specator T, Steves CJ. Attributes and predictors of long COVID. *Nature Medicine*. 2021;27(4):626-631.
12. Yong SJ, Liu S. Proposed subtypes of post-COVID-19 syndrome (or long-COVID) and their respective potential therapies. *Reviews in Medical Virology*. 2021;e2315.
13. Office for National Statistics Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK: 6 May 2022. 2022.  
<https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/6may2022>
14. National Centre for Health Statistics Nearly one in five American adults who have had COVID-19 still have «Long COVID» 2022.  
[https://www.cdc.gov/nchs/pressroom/nchs\\_press\\_releases/2022/20220622.htm](https://www.cdc.gov/nchs/pressroom/nchs_press_releases/2022/20220622.htm)
15. O'Mahoney LL, Routen A, Gillies C, Ekezie W, Welford A, Zhang A, Karamchandani U, Simms-Williams N, Cassambai S, Ardavani A, Wilkinson TJ, Hawthorne G, Curtis F, Kingsnorth AP, Almaqawi A, Ward T, Ayoubkhani D, Banerjee A, Calvert M, Shafran R, Stephenson T, Sterne J, Ward H, Evans RA, Zaccardi F, Wright S, Khunti K. The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2022;55:101762.  
<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101762>
16. Lee J, Kothari A, Bhatt G, Gupta N, Ali AE, Najam N, Mazroua M, Mansoor T, Amal T, Elsaban M, Deo R, Bansal V, Kashyap R. Cardiac Complications Among Long Covid Patients: A Systematic Review And Meta-Analysis. *JACC: Journal of the American College of Cardiology*. 2023;81(8 suppl):2115.  
[https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(23\)02559-7](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(23)02559-7)
17. Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic.  
[https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic)
18. Погосова Н.В., Палеев Ф.Н., Аушева А.К., Кучиев Д.Т., Гаман С.А., Веселова Т.Н., Белькинд М.Б., Соколова Ю.Ю., Жетишева Р.А., Терновой С.К., Бойцов С.А. Последствия COVID-19 на отдаленном этапе после госпитализации. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2022;18(2):118-126.  
Pogosova NV, Paleev FN, Ausheva AK, Kuchiev DT, Gaman SA, Veselova TN, Belkind MB, Sokolova OYu, Zhetisheva RA, Ternovoy SK, Boytsov SA. Sequelae of COVID-19 at long-term follow-up after hospitalization. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(2):118-126. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-04-03>
19. Bergamaschi G, Borrelli de Andreis F, Aronico N, Lenti MV, Barteselli C, Merli S, Pellegrino I, Coppola L, Cremonese EM, Croce G, Mordà F, Lapa F, Ferrari S, Ballesio A, Parodi A, Calabretta F, Ferrari MG, Fumoso F, Gentile A, Melazzini F, Di Sabatino A; Internal Medicine Covid-19 Collaborators. Anemia in patients with Covid-19: pathogenesis and clinical significance. *Clinical and Experimental Medicine*. 2021;21(2):239-246.  
<https://doi.org/10.1007/s10238-020-00679-4>
20. Bellmann-Weiler R, Lanser L, Barket R, Rangger L, Schapfl A, Schaber M, Fritsche G, Wöll E, Weiss G. Prevalence and Predictive Value of Anemia and Dysregulated Iron Homeostasis in Patients with COVID-19 Infection. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(8):2429.  
<https://doi.org/10.3390/jcm9082429>
21. Berzuini A, Bianco C, Migliorini AC, Maggioni M, Valenti L, Prati D. Red blood cell morphology in patients with COVID-19-related anaemia. *Blood Transfus*. 2021;19(1):34-36.  
<https://doi.org/10.2450/2020.0242-20>
22. Hudgins AF IV. Assessing the Prevalence of Anemia Post COVID-19 Infection in Adult Members of a Southeastern Integrated Healthcare System. *The-sis, Georgia State University*. 2022.  
<https://doi.org/10.57709/29959212>
23. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, Villapol S. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv [Preprint]*. 2021;2021.01.27.21250617.  
<https://doi.org/10.1101/2021.01.27.21250617>
24. Ramadan MS, Bertolino L, Zampino R, Durante-Mangoni E; Monaldi Hospital Cardiovascular Infection Study Group. Cardiac sequelae after coronavirus disease 2019 recovery: a systematic review. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021;27(9):1250-1261.  
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.06.015>
25. Bhatla A. COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):14391444.  
<https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.06.016>
26. Gawałko M, Kapłan-Cieślicka A, Hohl M, Dobrev D, Linz D. COVID-19 associated atrial fibrillation: Incidence, putative mechanisms and potential clinical implications. *IJC Heart & Vasculture*. 2020;30:100631.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100631>
27. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nature Medicine*. 2022;28(3):583-590.  
<https://doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3>
28. Diemberger I, Vicentini A, Cattafi G, Ziacchi M, Iacopino S, Morani G, Pisanò E, Molon G, Giovannini T, Dello Russo A, Boriani G, Bertaglia E, Biffi M, Bongiorno MG, Rordorf R, Zucchelli G. The Impact of COVID-19 Pandemic and Lockdown Restrictions on Cardiac Implantable Device Recipients with Remote Monitoring. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(23):5626.  
<https://doi.org/10.3390/jcm10235626>
29. Ingul CB, Grimsmo J, Mecinaj A, Trebinjac D, Berger Nossen M, Andrup S, Grenne B, Dalen H, Einvik G, Stavem K, Follestad T, Josefson T, Omeland T, Jensen T. Cardiac Dysfunction and Arrhythmias 3 Months After Hospitalization for COVID-19. *Journal of the American Heart Association*. 2022;11(3):e023473.  
<https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023473>
30. Huseynov A, Akin I, Duerschmied D, Scharf RE. Cardiac Arrhythmias in Post-COVID Syndrome: Prevalence, Pathology, Diagnosis, and Treatment. *Viruses*. 2023;15(2):389.  
<https://doi.org/10.3390/v15020389>
31. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savatis K, Marelli-Berg FM, Madhur MS, Tomaszewski M, Maffia P, D'Acquisto F, Nicklin SA, Marian AJ, Nosalski R, Murray EC, Guzik B, Berry C, Touyz RM, Kreutz R, Wang DW, Bhella D, Sagliocco O, Crea F, Thomson EC, McInnes IB. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovascular Research*. 2020;116(10):1666-1687.  
<https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106>
32. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
33. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(25):2611-2618.
34. Clayton TC, Gaskin M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of venous thromboembolism: case-control study through a general practice database. *International Journal of Epidemiology*. 2011;40(3):819-827.  
<https://doi.org/10.1093/ije/dyr012>
35. Desai R, Gandhi Z, Singh S, Sachdeva S, Manaktala P, Savani S, Desai V, Sachdeva R, Kumar G. Prevalence of Pulmonary Embolism in COVID-19: a Pooled Analysis. *SN Compr Clinical Medicine*. 2020;2(12):2722-2725.  
<https://doi.org/10.1007/s42399-020-00605-5>
36. From the American Association of Neurological Surgeons (AANS), American Society of Neuroradiology (ASNR), Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe (CIRSE), Canadian Interventional Radiology Association (CIRA), Congress of Neurological Surgeons (CNS), European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT), European Society of Neuroradiology (ESNR), European Stroke Organization (ESO), Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), Society of Interventional Radiology (SIR), Society of NeuroInterventional Surgery (SNIS), and World Stroke Organization (WSO); Sacks D, Baxter B, Campbell BCV, Carpenter JS, Cognard C, Dippel D, Eesa M, Fischer U, Hausegger K, Hirsch JA, Shazam Hussain M, Jansen O, Jayaraman MV, Khalessi AA, Kluck BW, Lavine S, Meyers PM, Ramee S, Rüfenacht DA, Schirm-

- er CM, Vorwerk D. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. *International Journal of Stroke*. 2018;13(6):612-632. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
37. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, Jeanpierre E, Rauch A, Labreuche J, Susen S; Lille ICU Haemostasis COVID-19 Group. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation*. 2020;142(2):184-186. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430>
38. Burn E, Duarte-Salles T, Fernandez-Bertolin S, Reyes C, Kostka K, Delmestri A, Rijnbeek P, Verhamme K, Prieto-Alhambra D. Venous or arterial thrombosis and deaths among COVID-19 cases: a European network cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022;22(8):1142-1152. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00223-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00223-7)
39. Houchen-Wolloff L, Poinasamy K, Holmes K, Tarpey M, Hastie C, Raihani K, Rogers N, Smith N, Adams D, Burgess P, Clark J, Cranage C, Desai M, Geary N, Gill R, Mangwani J, Staunton L, Berry C, Bolton CE, Chalder T, Chalmers J, De Soya A, Elneima O, Geddes J, Heller S, Ho LP, Jacob J, McAuley H, Parmar A, Quint JK, Raman B, Rowland M, Singapuri A, Singh SJ, Thomas D, Toshner MR, Wain LV, Horsley AR, Marks M, Brightling CE, Evans RA. Joint patient and clinician priority setting to identify 10 key research questions regarding the long-term sequelae of COVID-19. *Thorax*. 2022;77(7):717-720. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-218582>

Поступила 17.07.2023

Received 17.07.2023

Принята к публикации 06.09.2023

Accepted 06.09.2023

## Качество жизни и функциональный статус пациентов после протезирования аортального клапана аутоперикардом

© С.С. БАДАЛЯН, Р.Н. КОМАРОВ, Н.М. БАБАКУЛОВА, А.М. ИСМАИЛБАЕВ

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

### Резюме

**Цель исследования.** Оценка качества жизни и функционального статуса пациентов в среднетдаленные сроки после протезирования аортального клапана аутологичным перикардом.

**Материал и методы.** Проведено проспективное контролируемое одноцентровое исследование, включившее 71 пациента, с оценкой в среднетдаленные сроки после изолированного хирургического лечения стеноза клапана аорты. Исследуемая популяция разделена на следующие группы: 1-я группа — AVNeo M ( $n=24$ ) — пациенты молодого и среднего возраста (от 19 до 50 лет), перенесшие аутоперикардальную неокуспидизацию; 2-я группа — AVNeo B ( $n=23$ ) — пациенты старшей возрастной группы (от 51 до 79 лет), перенесшие аутоперикардальную неокуспидизацию; 3-я группа — ПАК ( $n=24$ ) — пациенты молодого и среднего возраста (от 26 до 50 лет), перенесшие механическое протезирование. Нами выбраны следующие контрольные точки: функциональные (тест 6-минутной ходьбы и функциональный класс по NYHA) и точки, касающиеся качества жизни (опросники Perchinsky и SF-36).

**Результаты.** Наибольшую дистанцию в ходе теста 6-минутной ходьбы прошли пациенты 1-й (AVNeo M) и 2-й (AVNeo B) групп —  $357\pm 110,1$  и  $352\pm 101$  м ( $p=0,865$ ) соответственно, наименьшую — пациенты 3-й группы (ПАК) —  $248,2\pm 89,1$  м ( $p<0,01$ ). Пациенты 1-й (AVNeo M) и 2-й (AVNeo B) групп в сравнении с 3-й (ПАК) группой продемонстрировали лучшие показатели качества жизни в отношении физического функционирования, физической роли, телесной боли, общего здоровья, жизнеспособности и социального функционирования. По результатам клапанного опросника Perchinsky пациентам 1-й (AVNeo M) и 2-й (AVNeo B) групп в сравнении с 3-й (ПАК) группой чаще доставляла дискомфорт необходимость последующего наблюдения, возможность клапанассоциированных осложнений, риск отказа клапана и повторной операции. В свою очередь, пациенты 3-й группы (ПАК) были недовольны частыми анализами крови и высоким риском кровотечений.

**Заключение.** Большинство пациентов после аутоперикардиальной неокуспидизации в сравнении с перенесшими механическое протезирование отличаются более высокой толерантностью к физическим нагрузкам. Пациентам, перенесшим аутоперикардальную неокуспидизацию аортального клапана, в сравнении с группой механического протезирования, чаще доставляет дискомфорт необходимость последующего наблюдения, возможность клапанассоциированных осложнений, риск отказа клапана и повторной операции.

**Ключевые слова:** аутоперикардальная неокуспидизация, качество жизни, функциональный статус.

### Информация об авторах:

Бадалян С.С. — <https://orcid.org/0000-0002-8246-3708>

Комаров Р.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-3904-6415>

Бабакулова Н.М. — <https://orcid.org/0000-0002-8740-9575>

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

**Автор, ответственный за переписку:** Бадалян С.С. — e-mail: sambadalyan@mail.ru

### Как цитировать:

Бадалян С.С., Комаров Р.Н., Бабакулова Н.М., Исмаилбаев А.М. Качество жизни и функциональный статус пациентов после протезирования аортального клапана аутоперикардом. *Кардиологический вестник*. 2023;18(4):67–75. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231804167>

## Quality of life and functional status of patients after autologous pericardial aortic valve reconstruction

© S.S. BADALYAN, R.N. KOMAROV, N.M. BABAKULOVA, A.M. ISMAILBAEV

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

### Abstract

**Objective.** To assess the quality of life and functional status of patients in mid-term period after autologous pericardial aortic valve reconstruction.

**Material and methods.** A prospective controlled single-center study included 71 patients after surgical treatment of aortic stenosis. Patients were divided into the following groups: group 1 (AVNeo M,  $n=24$ ) — young and middle-aged patients (19–50 years)

who underwent autologous pericardial neocuspidization; group 2 (AVNeo B,  $n=23$ ) — older patients (51—79 years) who underwent autologous pericardial neocuspidization; group 3 (AVR,  $n=24$ ) — young and middle-aged patients (26—50 years) who underwent aortic valve replacement. We analyzed functional outcomes (6-minute walk test and NYHA functional class) and quality of life (Perchinsky and SF-36 questionnaires).

**Results.** Pericardial neocuspidization in appropriate groups was followed by the longest distance in 6-minute walk test ( $357\pm 110.1$ ,  $352\pm 101$  and  $248.2\pm 89.1$  m, respectively,  $p<0.01$ ). The same patients demonstrated the best indicators of quality of life regarding physical functioning, physical role, body pain, general health, vitality and social functioning. According to the Perchinsky questionnaire, patients after autologous pericardial aortic valve reconstruction were more often irritated by the need for follow-up, risk of valve-associated complications, valve failure and repeated surgery. In turn, patients after AVR were dissatisfied with frequent blood tests and high risk of bleeding.

**Conclusion.** Most patients after aortic valve neocuspidization have a higher tolerance to physical activity compared to AVR. These ones are more often irritated by the need for follow-up, risk of valve-associated complications, valve failure and repeated surgery.

**Keywords:** autologous pericardial neocuspidization, quality of life, functional status.

#### Information about the authors:

Badalyan S.S. — <https://orcid.org/0000-0002-8246-3708>

Komarov R.N. — <https://orcid.org/0000-0002-3904-6415>

Babakulova N.M. — <https://orcid.org/0000-0002-8740-9575>

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

**Corresponding author:** Badalyan S.S. — e-mail: sambadalyan@mail.ru

#### To cite this article:

Badalyan SS, Komarov RN, Babakulova NM, Ismailbaev AM. Quality of life and functional status of patients after autologous pericardial aortic valve reconstruction. *Russian Cardiology Bulletin*. 2023;18(4):67–75. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231804167>

## Введение

Привлекательность ухода от механического протезирования аортального клапана (АК) основана на убеждении хирургов, что реконструкция АК дает пациенту возможность жить без бремени длительной антикоагулянтной терапии и связанных с ней рисков, что может обеспечить более высокое качество жизни (КЖ). В последнее десятилетие среди практикующих кардиохирургов набирает популярность процедура реконструкции АК путем неokuspidизации аутоперикардиальными неостворками (AVNeo) [1, 2]. Следует отметить, что процедура неokuspidизации аутоперикардом показывает многообещающие и приемлемые результаты в отношении гемодинамических показателей и свободы от повторных вмешательств, хотя вопрос «делать или не делать?» постоянно обсуждается в современном кардиохирургическом сообществе. По данным различных авторов, выбор стратегии хирургии АК определяется не только прогнозируемыми хорошими клиническими результатами, но и ожидаемым более высоким КЖ [3, 4]. Относительно недавнее внедрение в широкую хирургическую практику процедуры AVNeo определяет отсутствие каких-либо отчетов о КЖ пациентов в среднесрочной перспективе.

Цель исследования — оценка качества жизни и функционального статуса в среднеотдаленные сроки после протезирования АК аутологичным перикардом.

## Материал и методы

В представленное проспективное контролируемое одноцентровое исследование включен 71 пациент. Все исследуемые оценивались в среднеотдаленные сроки (до 70 мес) после изолированного хирургического лечения стеноза клапана аорты. Решение о виде оперативного лечения принималось кардиокомандой. Исследуемая популяция ( $n=71$ )

разделена на следующие группы: 1-я группа — AVNeo M ( $n=24$ ) — это пациенты молодого и среднего возраста (от 19 до 50 лет), перенесшие аутоперикардиальную неokuspidизацию АК; 2-я группа — AVNeo B ( $n=23$ ) — это пациенты старшей возрастной группы (от 51 до 79 лет), перенесшие аутоперикардиальную неokuspidизацию АК; 3-я группа — ПАК ( $n=24$ ) — это пациенты молодого и среднего возраста (от 26 до 50 лет), перенесшие механическое протезирование АК.

**Критерии включения:** пациенты, перенесшие в анамнезе изолированную коррекцию стеноза АК методом аутоперикардиальной неokuspidизации и механического протезирования, в возрасте старше 18 лет; добровольное согласие пациента на участие в исследовании.

**Критерии невключения:** пациенты, перенесшие биологическое протезирование АК; пациенты с ишемической болезнью сердца на фоне гемодинамически значимого поражения коронарных артерий; иная кардиальная патология, требующая хирургической коррекции (за исключением шовной пластики митрального клапана); патология грудного, брюшного отдела аорты, а также их ветвей, требующая хирургической коррекции; пациенты, перенесшие коррекцию стеноза АК в возрасте младше 18 лет.

**Критерии исключения:** пациенты, отказавшиеся участвовать в исследовании.

Для достижения цели исследования выбраны следующие контрольные точки: функциональные (тест 6-минутной ходьбы (ТШХ) и функциональный класс (ФК) по NYHA) и точки, касающиеся качества жизни (результаты, полученные при помощи клапанного опросника Perchinsky, результаты краткого опросника SF-36, приверженность к кардиотропной терапии).

Очное обследование пациентов предполагало два визита в клинику: визит 1 (сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование, ознакомление с меддокументацией, заполнение опросников КЖ) и визит 2: ЭКГ, тест 6-минутной

Таблица 1. Сравнение возрастных, гендерных и антропометрических параметров между группами

Table 1. Age, gender and anthropometric parameters in all groups

Показатель	1-я группа, AVNeo M, n=24	2-я группа, AVNeo B, n=23	3-я группа (ПАК), n=24	p
Возраст, лет, M±SD	36,1±11,2	65±6,5	41,5±7,4	$\frac{1}{2}<0,01$ $\frac{2}{3}<0,01$
Мужской пол, n (%)	10 (41,7)	13 (56,5)	10 (41,7)	0,601
BSA, м <sup>2</sup> , M±SD	1,83±0,22	1,87±0,16	1,85±0,15	0,397
BMI, (кг/м <sup>2</sup> , M±SD	28,1±4,75	28±3,8	29,2±3,8	0,634

Примечание. BMI — индекс массы тела; BSA — площадь поверхности тела.

Note. BMI — body mass index; BSA — body surface area.

Таблица 2. Дооперационный функциональный статус, сопутствующая кардиальная и экстракардиальная патология, n (%)

Table 2. Preoperative functional status, concomitant cardiac and extra-cardiac diseases, n (%)

Показатель	1-я группа, AVNeo M, n=24	2-я группа, AVNeo B, n=23	3-я группа, ПАК, n=24	p
ХСН 2 ФК и выше	18 (75)	18 (78,3)	15 (62,5)	0,388
Гипертоническая болезнь	4 (16,7)	18 (78,3)	10 (41,7)	$\frac{1}{2}<0,01$ $\frac{2}{3}0,02$ $\frac{1}{3}0,05$
ХОБЛ	2 (8,3)	1 (4,3)	2 (8,3)	0,691
СД	1 (4,2)	4 (17,4)	4 (16,7)	0,344
ОНМК в анамнезе	2 (8,3)	1 (4,3)	1 (4,2)	0,575
Клинически значимые наджелудочковые или желудочковые аритмии	10 (41,7)	10 (43,5)	6 (25)	0,358
ХПН	1 (4,2)	2 (8,7)	0	0,525

Примечание. ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; СД — сахарный диабет; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ХПН — хроническая почечная недостаточность.

Note. CHF — chronic heart failure; COPD — chronic obstructive pulmonary disease; DM — diabetes mellitus; ONMC — acute cerebrovascular accident; CRF — chronic renal failure.

ходьбы. Средний срок обследования пациентов с момента операции составил в 1-й группе (AVNeo M) — 54,5±4 мес, во 2-й группе (AVNeo B) — 39,6±5,8 мес и в 3-й группе (ПАК) — 48,75±16,6 мес.

Возрастные, гендерные и антропометрические показатели представлены в табл. 1. Учитывая дизайн исследования, во 2-й группе (AVNeo B) отмечен значимо более старший возраст пациентов, тогда как в 1-й (AVNeo M) и 3-й (ПАК) группах пациенты были сопоставимы в этом отношении. Гендерные и антропометрические показатели между группами не отличались.

Дооперационный функциональный статус, сопутствующая кардиальная и экстракардиальная патология представлены в табл. 2. Статистически достоверная разница выявлена лишь в отношении гипертонической болезни: в 1-й группе (AVNeo M) таких пациентов оказалась значимо меньше, чем в других когортах.

При сравнении дооперационных данных, касающихся АК, группы оказались сопоставимы в отношении частоты инфекционного эндокардита, узкого фиброзного кольца и бикуспидального АК (табл. 3). Стоит отметить, что исследуемые когорты также не отличались в отношении диаметра фиброзного кольца АК, причем во всех 3 группах отмечена тенденция к формированию узкого фиброзного кольца.

В табл. 4 представлены эхокардиографические показатели пациентов, диагностированные в раннем послеоперационном периоде. Этот анализ выявил, что две когорты аутоперикардиальной неокуспидизации продемонстрировали значимое снижение пикового трансортального градиента

и скорости на АК в сравнении с 3-й группой (ПАК) ( $p<0,01$ ). Другие эхокардиографические параметры в раннем послеоперационном периоде между группами не отличались.

Определение функционального класса сердечной недостаточности проводилось на основании классификации NYHA, пересмотренной в 1994 г. [5]. При проведении ТШХ пациенту ставится задача — пройти как можно большую дистанцию за 6 мин в своем собственном темпе (по измеренному (30 м) и размеченному через каждый 1 м коридору), после чего регистрируется преодоленное расстояние. Дистанцию, пройденную в течение 6 мин (6MWD), измеряют в метрах и сравнивают с должным показателем 6MWD (i), который вычисляют по формулам, учитывающим возраст в годах, массу тела в килограммах, рост в сантиметрах, индекс массы тела [6]. У больных с ХСН результаты пробы с 6-минутной ходьбой коррелируют с ФК сердечной недостаточности и параметрами потребления кислорода. При оценке эффективности лечения минимальное достоверное улучшение — увеличение дистанции на 70 м по сравнению с исходным результатом.

Оценка качества жизни пациентов проводилась при помощи 2 опросников: краткого опросника о состоянии здоровья (SF-36) [7] и клапанного опросника Perchinsky [8].

Краткий опросник о состоянии здоровья содержит 36 пунктов, сгруппированных в 8 шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где

Таблица 3. Дооперационные параметры, касающиеся аортального клапана

Table 3. Preoperative parameters of aortic valve

Показатель	1-я группа, AVNeo M, n=24	2-я группа, AVNeo B, n=23	3-я группа, ПАК, n=24	p
ИЭ АК, n (%)	2 (8,3)	0	1 (4,2)	0,551
УФК, n (%)	11 (45,8)	10 (43,5)	11 (45,8)	0,871
Бикуспидальный АК, n (%)	7 (29,2)	9 (39,1)	10 (41,7)	0,365
ФК АК, мм $M \pm SD$	20,9 $\pm$ 2,17	21,4 $\pm$ 2,1	21,2 $\pm$ 2,6	0,695

Примечание. ИЭ АК — инфекционный эндокардит; УФК — узкое фиброзное кольцо; ФК АК — фиброзное кольцо аортального клапана.

Таблица 4. Эхокардиографические показатели пациентов в раннем послеоперационном периоде

Table 4. Echocardiography data in early postoperative period

Показатель	1-я группа, AVNeo M, n=24	2-я группа, AVNeo B, n=23	3-я группа, ПАК, n=24	p
Пиковый градиент на АК, мм рт.ст., $M \pm SD$	11 $\pm$ 3,8	10,8 $\pm$ 4	16,4 $\pm$ 5,2	$1/3 < 0,01$ $2/3 < 0,01$
Пиковая скорость на АК, см/с, $M \pm SD$	199,5 $\pm$ 28,1	210 $\pm$ 38	266,8 $\pm$ 40,5	$1/3 < 0,01$ $2/3 < 0,01$
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup> , $M \pm SD$	113,2 $\pm$ 14	107,6 $\pm$ 11,8	115,5 $\pm$ 13	0,197
ФВ ЛЖ, %, $M \pm SD$	58,8 $\pm$ 7,7	61,7 $\pm$ 5,4	56 $\pm$ 11,4	0,221
КДО ЛЖ, мл, $M \pm SD$	80,2 $\pm$ 26,1	79,4 $\pm$ 27	88,6 $\pm$ 35	0,362
МН $\geq 2$ ст., n (%)	8 (33,3)	8 (34,8)	13 (54,2)	0,179
ЛГ $> 1$ ст., n (%)	4 (16,7)	4 (17,4)	7 (29,2)	0,339
ТН $> 1$ ст., n (%)	2 (8,3)	1 (4,3)	2 (8,3)	0,691

Примечание. ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; КДО — конечный диастолический объем; МН — митральная недостаточность; ЛГ — легочная гипертензия; ТН — трикуспидальная недостаточность.

Note. IMLJ — left ventricular myocardial mass index; LV LV — left ventricular ejection fraction; CDR — final diastolic volume; MN — mitral insufficiency; LH — pulmonary hypertension; TN — tricuspid insufficiency.

100 отражают полное здоровье. Все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие. Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ. Подробное описание подсчета данных, полученных при помощи опросника SF-36, представлено в работе С. McHorney и соавт. [7].

Клапанный опросник Perchinsky включает 8 вопросов об особенностях жизни после операции на клапане (вопрос о том, что вас беспокоит звук протеза клапана, был опущен, так как сбивал с толку пациентов групп AVNeo). Пример модифицированного опросника Perchinsky представлен в табл. 5. Следует отметить, что интерпретация результатов достаточно проста и состоит в подсчете процента ответивших на тот или иной вопрос пациентов.

**Статистические методы.** Обработка полученных данных проводилась автором с использованием программы Statistica (версии 8.0, StatSoft Inc., США). Для количественных показателей были рассчитаны: среднее значение ( $M$ ), среднеквадратическое отклонение ( $SD$ ), медиана ( $Me$ ), интерквартильный размах ( $Q25\% - Q75\%$ ). Все полученные количественные параметры были проверены на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро—Уилка. При полученном  $p < 0,05$  нулевую гипотезу отвергали, считали, что исследуемое распределение отличалось от нормального. Для нахождения различий между группами пациентов для нормально распределенных числовых показателей использовали критерий ANOVA (для нескольких групп) и затем применяли попарное сравнение групп с помощью критерия Манна—Уитни для 2 независимых выбо-

рок с поправкой Бонферрони на непрерывность. В случае неподтверждения гипотезы о нормальном распределении для сравнения количественных данных применяли непараметрические методы Краскела—Уоллиса (для нескольких групп) и затем осуществляли попарное сравнение групп методом  $U$ -критерия Манна—Уитни для несвязанных совокупностей. При множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони.

## Результаты

Для уточнения функционального статуса пациентов нами проведен ТШХ. Эта проба выполнялась на визите №2, при этом противопоказаний к проведению исследования не выявлено ни у одного пациента. Наибольшую дистанцию прошли пациенты 1-й (AVNeo M) и 2-й (AVNeo B) групп — 357 $\pm$ 110,1 и 352 $\pm$ 101 м ( $p=0,865$ ) соответственно. Наименьшую дистанцию прошли пациенты 3-й группы (ПАК) — 248,2 $\pm$ 89,1 м, продемонстрировав статистически достоверную разницу с другими группами ( $p < 0,01$ ) (рис. 1).

При распределении по функциональным классам NY-NA ни в одной из групп не отмечено пациентов, относящихся к ФК 0 или IV (рис. 2). 1-я (AVNeo M) и 2-я (AVNeo B) группа характеризовались большим количеством лиц, отнесенных к ФК I — 91,7 и 69,6% соответственно, причем статистическая разница выявлена как между этими группами ( $p=0,05$ ), так и в сравнении с 3-й группой (ПАК) ( $p < 0,01$ ). В 1-й группе (AVNeo M) 1 (4,2%) пациент соответствовал ФК III, во 2-й группе (AVNeo B) также 1

Таблица 5. Качество жизни, выраженное в отношении конкретных проблем, связанных с клапанами (Perchinsky) [8]

Table 5. Quality of life regarding certain problems related to heart valves (Perchinski) [8]

1. Если бы Вам пришлось делать это снова, Вы бы выбрали ту же процедуру? да я не знаю нет
2. Вам доставляет дискомфорт необходимость последующего наблюдения после операции на клапане? никогда изредка часто/всегда
3. Вам доставляет дискомфорт частое посещение врача после операции на клапане? никогда изредка часто/всегда
4. Вам доставляют дискомфорт частые анализы крови? никогда изредка часто/всегда
5. Вас беспокоит возможность осложнений из-за имплантированного клапана? никогда изредка часто/всегда
6. Вас беспокоит риск кровотечения из-за приема лекарств? никогда изредка часто/всегда
7. Вас беспокоит риск отказа клапана? никогда изредка часто/всегда
8. Вас беспокоит риск повторной операции? никогда изредка часто/всегда

(4,3%), а в 3-й группе (ПАК) таких больных было 6 (25%) ( $1/3 p=0,03$ ,  $2/3 p=0,05$ ).

В табл. 6 представлены результаты анкетирования пациентов по опроснику SF-36. Пациенты 1-й (AVNeo M) и 2-й (AVNeo B) групп в сравнении с 3-й группой (ПАК) продемонстрировали лучшие показатели КЖ в отношении физического функционирования, физической роли, телесной боли, общего здоровья, жизнеспособности и социального функционирования.

Результаты, полученные при помощи клапанного опросника Perchinsky, представлены в табл. 7. Пациентам 1-й (AVNeo M) и 2-й (AVNeo B) групп в сравнении с 3-й группой (ПАК) чаще доставлял дискомфорт необходимость последующего наблюдения, возможность клапанассоциированных осложнений, риск отказа клапана и повторной операции. В свою очередь, пациенты 3-й группы (ПАК) были недовольны частыми анализами крови и высоким риском кровотечений.

## Обсуждение

Дегенеративный аортальный стеноз исключает возможность реконструкции АК и в таком случае единственным доступным методом лечения остается его протезирование, которое по-прежнему считается золотым стандартом хирургии стеноза АК. Тем не менее эволюция кардиохирургии привела к разработке и внедрению методик протезирования АК с использованием аутологичных материалов,

позволяющих получить среднесрочные гемодинамические исходы, вполне сопоставимые с нативным клапаном [9]. В этом контексте рассматриваются различные модификации процедуры Росса, а также аутоперикардальная неокспидизация АК, наиболее известной из модификаций которой является операция Озаки.

Если процедура Росса считается прерогативой немногочисленных крупных кардиохирургических центров и крайне опытных хирургов, то AVNeo благодаря относительной технической простоте получила широкое распространение по всему миру, хотя и сопровождается бурными дискуссиями и имеет явных противников. По сути, в настоящий момент главными аргументами противников процедуры AVNeo является фактическое отсутствие отдаленных результатов (более 15 лет) и скудная информация, касающаяся среднеотдаленных исходов. Все доступные среднеотдаленные результаты AVNeo сводятся к выживаемости, свободе от реопераций и значимой АН, а также трансклапанным градиентам. Данная процедура, уже занявшая неоспоримое место в когорте больных с УФК [10], по-прежнему не изучена с точки зрения свободы от МАСЕ, функционального статуса, приверженности к медикаментозной терапии и качества жизни пациентов. Собственно, все эти факты определили дизайн данного исследования, ставшего первым в мире кардиологическим анализом среднеотдаленного периода процедуры AVNeo.

В исследовании Р. Засек и соавт., в котором авторы сравнили качество жизни пациентов, перенесших клапан-сохраняющую операцию, процедуру Росса и механическое

Таблица 6. Качество жизни пациентов. (Краткий опросник SF-36)

Table 6. Quality of life. (SF-36 questionnaire)

Вопрос, варианты ответов	1-я группа, AVNeo M, n=24	2-я группа, AVNeo B, n=23	3-я группа, ПАК, n=24
Физическое функционирование $p^1/3=0,001, p^2/3=0,001$	89,4±13,1	88,6±19,3	70,7±22,1
Роль физическая $p^1/3=0,002, p^2/3=0,015$	86,9±25,1	78,1±33,3	55,9±42,7
Телесная боль $p^1/3=0,022$	89,2±17,3	83,9±22,6	71,1±27,5
Общее здоровье $p^1/3=0,005, p^2/3=0,003$	71,2±22,7	71,4±17,9	55,9±18,6
Жизнеспособность $p^1/3=0,006, p^2/3=0,015$	62,9±16,1	62,4±19,7	54,9±15,8
Социальное функционирование $p^1/3=0,004, p^2/3=0,026$	88,1±21,3	83,3±22,6	74,3±21,1
Роль эмоциональная нет разницы	85,7±28,3	83,3±31,9	65,7±40,5
Душевное здоровье нет разницы	74,3±16,0	72,4±18,6	65,8±17,1

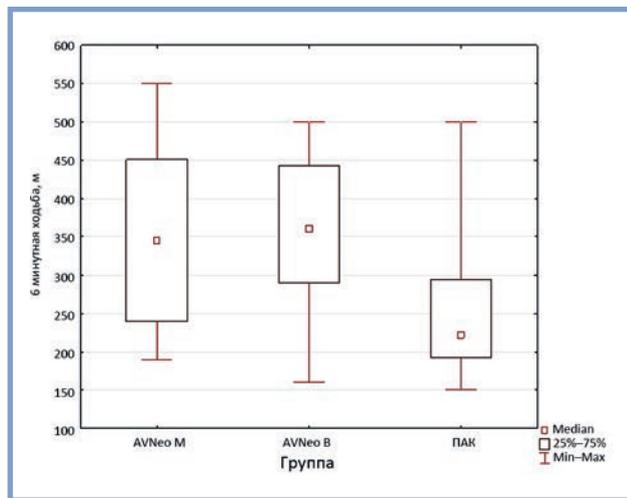


Рис. 1. Результаты теста 6-минутной ходьбы.

Fig. 1. Data of 6-minute walk test.

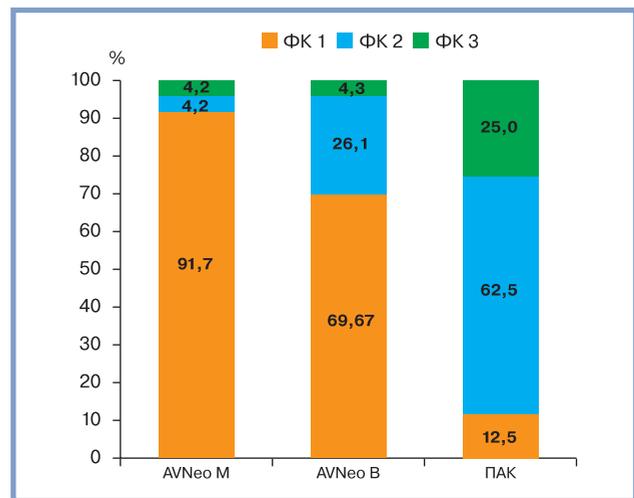


Рис. 2. Распределение пациентов по ФК NYHA.

Fig. 2. Distribution of patients by NYHA class.

протезирование АК, выделена когорта кандидатов, наиболее подходящих для реконструктивной методики, среди которых выделено 3 субпопуляции [11]. Во-первых, это молодые пациенты, в том числе женщины репродуктивного возраста. 2-я группа — это пациенты среднего возраста (45—55 лет), которые сталкиваются с проблемой резкой смены образа жизни, связанной с началом антикоагулянтной терапии вследствие механического ПАК. В 3-ю группу входят пациенты пожилого возраста, морфология АК которых позволяет провести реконструкцию, но в остальном обоснованно подходит для биопротеза или механического ПАК (возраст 60—65 лет). Дизайн нашего исследования частично базировался на этих данных. Процедура AVNeo мы предлагаем либо молодым и активным пациентам (1-я группа, средний возраст  $36,1 \pm 11,2$  года), либо пациентам старше 50 лет с тенденцией к узкому ФК АК, когда биоло-

гическое или механическое протезирование может потенциально привести к развитию РРМ и повторной реоперации (2-я группа, средний возраст  $65 \pm 6,5$  года). В качестве группы контроля нами выбрана когорта молодых пациентов (средний возраст  $41,5 \pm 7,4$  года), перенесших механическое протезирование АК, поскольку именно эти больные составляют популяцию, соответствующую критериям включения нашего исследования.

Для объективизации распределения пациентов по функциональным классам нами проведен тест 6-минутной ходьбы. Эта проба выполнялась на визите №2, при этом противопоказаний к проведению исследования не выявлено ни у одного пациента. Наибольшую дистанцию прошли пациенты 1-й (AVNeo M) и 2-й (AVNeo B) группы —  $357 \pm 110,1$  и  $352 \pm 101$  м соответственно. Наименьшую дистанцию прошли пациенты 3-й группы (ПАК) —  $248,2 \pm 89,1$  м, про-

Таблица 7. Результаты клапанного опросника Perchinsky, n (%)

Table 7. Perchinsky survey data, n (%)

Вопрос, варианты ответов	1-я группа, AVNeo М, n=24	2-я группа, AVNeo В, n=23	3-я группа, ПАК, n=24
1. Если бы Вам пришлось делать это снова, Вы бы выбрали ту же процедуру?			
да	2 (8,3)	0	1 (4,2)
я не знаю	1 (4,2)	3 (13)	2 (8,3)
нет	21 (87,5)	20 (87)	21 (87,5)
$p=0,955$	—	—	—
2. Вам доставляет дискомфорт необходимость последующего наблюдения после операции на клапане?			
никогда	4 (16,7)	1 (4,3)	20 (83,3)
изредка	10 (41,7)	3 (13)	4 (16,7)
часто/всегда	10 (41,7)	19 (82,6)	0
$p^{1/2}=0,02, p^{1/3}<0,01, p^{2/3}<0,01$	—	—	—
3. Вам доставляет дискомфорт частое посещение врача после операции на клапане?			
никогда	24 (100)	14 (60,9)	20 (83,3)
изредка	0	4 (17,4)	2 (8,3)
часто/всегда	0	5 (21,7)	2 (8,3)
$p^{1/2}=0,02$	—	—	—
4. Вам доставляют дискомфорт частые анализы крови?			
никогда	23 (95,8)	20 (87)	0
изредка	1 (4,2)	3 (13)	3 (12,5)
часто/всегда	0	0	20 (83,3)
$p^{1/3}<0,01, p^{2/3}<0,01$	—	—	—
5. Вас беспокоит возможность осложнений из-за имплантированного клапана?			
никогда	0	3 (13)	20 (83,3)
изредка	1 (4,2)	2 (8,7)	2 (8,3)
часто/всегда	23 (95,8)	18 (78,3)	3 (12,5)
$p^{1/3}<0,01, p^{2/3}<0,01$	—	—	—
6. Вас беспокоит риск кровотечения из-за приема лекарств?			
никогда	24 (100)	20 (87)	2 (8,3)
изредка	0	2 (8,7)	1 (4,2)
часто/всегда	0	1 (4,3)	22 (91,7)
$p^{1/3}<0,01, p^{2/3}<0,01$	—	—	—
7. Вас беспокоит риск отказа клапана?			
никогда	2 (8,3)	2 (8,7)	20 (83,3)
изредка	12 (50)	3 (13)	1 (4,2)
часто/всегда	10 (41,7)	18 (78,3)	3 (12,5)
$p^{1/2}=0,02, p^{1/3}<0,01, p^{2/3}<0,01$	—	—	—
8. Вас беспокоит риск повторной операции?			
никогда	0	1 (4,3)	5 (20,8)
изредка	0	2 (8,7)	15 (62,5)
часто/всегда	24 (100)	20 (87)	4 (16,7)
$p^{1/3}<0,01, p^{2/3}<0,01$	—	—	—

демонстрировав статистически достоверную разницу с другими группами ( $p<0,01$ ). Таким образом, пациенты, перенесшие аутоперикардальную неокуспидизацию, демонстрируют лучший функциональный статус вне зависимости от метода его определения.

В нашем исследовании мы использовали комбинацию двух инструментов опроса КЖ: общепризнанный и утвержденный опросник SF-36 для общей оценки КЖ и опросник Perchinsky, описывающий конкретные проблемы пациента после операции на клапане [8].

Основываясь на результатах опросника SF-36, в 2 группах аутоперикардальной неокуспидизации в сравнении с когортой ПАК продемонстрированы значительно лучшие результаты во всех 4 физических подшкалах и, по крайней мере, в 2 из 4 психических подшкал. Пожилые пациенты после AVNeo соответствовали более молодым пациентам и показали более лучшие результаты в сравнении с молодыми лицами после механической ПАК.

Результаты опросника, специфичного для клапана, дают другое представление о качестве жизни после опера-

ции на клапане. Пациентам 1-й (AVNeo M) и 2-й (AVNeo B) групп в сравнении с 3-й группой (ПАК) чаще доставляла дискомфорт необходимость последующего наблюдения, возможность клапанассоциированных осложнений, риск отказа клапана и повторной операции. В свою очередь, пациенты 3-й группы (ПАК) были недовольны частыми анализами крови и высоким риском кровотечений.

Какую информацию можно извлечь из этих результатов? Даже учитывая нерандомизированный характер исследования и небольшой размер выборки, имеются различия в КЖ, связанные с типом операции на клапане. Пациенты после AVNeo обычно очень хорошо себя чувствуют после операции. Это тщательно отобранная популяция молодых активных людей, которые очень довольны тем, что выбрали и успешно преодолели сложную хирургическую процедуру. Удивительно, что и более старшие пациенты после AVNeo демонстрируют сопоставимые с молодыми лицами результаты. Пациенты после механической замены АК демонстрируют стабильно более низкие показатели качества жизни, что, скорее всего, связано с классическими аспектами антикоагулянтной терапии и протезирования.

Существует гипотеза, что пациенты интуитивно предпочитают сохранение нативного клапана замещению его инородным материалом. Тем не менее любое информированное согласие должно включать тот факт, что текущие варианты протезирования позволяют сделать прогноз на 20 лет, а при сохранении нативного клапана или процедуре AVNeo в лучшем случае на 10 лет. Кроме того, некоторые авторы в более ранних публикациях продемонстрировали сомнительную долговечность клапансберегающих методик и осведомленность о данном факте может оказать негативное влияние на КЖ [12, 13]. С другой стороны, многие отчеты постулируют, что реконструкция АК и процедура Росса связана с более низкой частотой осложнений, связанных с клапаном, что может способствовать поло-

жительному отношению к данной процедуре [14, 15]. Наша гипотеза при разработке дизайна этого исследования заключалась в предположении, что отсутствие антикоагулянтной терапии и низкая частота осложнений, связанных с протезами, после процедуры AVNeo будет позитивно отражаться на показателях КЖ. В принципе, наша гипотеза подтвердилась, однако есть одно важное отступление. Осведомленность больных об отсутствии отдаленных результатов AVNeo привела к наличию тревоги о ненадежности этой процедуры.

Ограничением исследования является его нерандомизированный перекрестный характер. Подгруппы были определены с интересом, сосредоточенным на влиянии типа процедуры на среднеотдаленные результаты. Несмотря на различия в возрасте, группы считались сопоставимыми по их функциональному состоянию и фракции выброса. Перед операцией оценка качества жизни не проводилась, поэтому сравнение индивидуальных изменений до и после операции было невозможным.

## Заключение

Большинство пациентов после аутоперикардиальной неокуспидизации в сравнении с перенесшими механическое протезирование отличаются более высокой толерантностью к физическим нагрузкам. Пациентам, перенесшим аутоперикардиальную неокуспидизацию АК, в сравнении с группой механического протезирования чаще доставляет дискомфорт необходимость последующего наблюдения, возможность клапанассоциированных осложнений, риск отказа клапана и повторной операции.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Duran CM, Gometza B, Kumar N, Gallo R, Martin-Duran R. Aortic valve replacement with freehand autologous pericardium. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1995;110(2):511-516. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(95\)70248-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(95)70248-2)
- Ozaki S, Kawase I, Yamashita H, Uchida S, Nozawa Y, Matsuyama T, Takatoh M, Hagiwara S. Aortic valve reconstruction using self-developed aortic valve plasty system in aortic valve disease. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2011;12(4):550-553. <https://doi.org/10.1510/icvts.2010.253682>
- Aicher D, Langer F, Lausberg H, Bierbach B, Schäfers HJ. Aortic root remodeling: ten-year experience with 274 patients. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2007;134(4):909-915. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2007.05.052>
- Price J, De Kerchove L, Glineur D, Vanoverschelde JL, Noirhomme P, El Khoury G. Risk of valve-related events after aortic valve repair. *Annals of Thoracic Surgery*. 2013;95(2):606-612; discussion 613. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.07.016>
- Russell SD, Saval MA, Robbins JL, Ellestad MH, Gottlieb SS, Handberg EM, Zhou Y, Chandler B; HF-ACTION Investigators. New York Heart Association functional class predicts exercise parameters in the current era. *American Heart Journal*. 2009;158(4 suppl):S24-30. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.07.017>
- Бубнова М.Г., Персиянова-Дуброва А.Л. Применение теста с шестиминутной ходьбой в кардиореабилитации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2561. <https://doi.org/10.1080/24748706.2020.1792595>
- Bubnova MG, Persyanova—Dubrova AL. Six-minute walk test in cardiac rehabilitation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2561. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2561>
- McHorney CA, Ware JE Jr, Lu JF, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Medical Care*. 1994;32(1):40-66. <https://doi.org/10.1097/00005650-199401000-00004>
- Perchinsky M, Henderson C, Jamieson WR, Anderson WN Jr, Lamy A, Lowe N, de Guzman S. Quality of life in patients with bioprostheses and mechanical prostheses. Evaluation of cohorts of patients aged 51 to 65 years at implantation. *Circulation*. 1998;98(19 suppl):I181-86; discussion I186-87.
- Комаров Р.Н., Исмаилбаев, А.М., Чернявский С.В., Дзюндзя, А.Н., Даначев А.О., Огнев О.О., Ленковец М.В. Процедура БиоБенталл и аутологичные материалы в хирургии корня аорты. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2022;26(3):9-20. Komarov RN, Ismailbaev AM, Cherniavskii SV, Dzyundzya AN, Danachev AO, Ognev OO, Lencovets MV. BioBentall procedure and autological materials in aortic root surgery. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2022;26(3):9-20. (In Russ.). <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2022-3-9-20>
- Sa MP, Chernov I, Marchenko A, Chagyan V, Komarov R, Askadinov M, Enginiev S, Kadyraliev B, Ismailbaev A, Tcheglov M, Clavel M-A, Pibarot P, Ruyaparwar A, Weymann A, Zhigalov K. Aortic valve neocuspidization (Ozaki Procedure) in patients with small aortic annulus ( $\leq 21$  mm): a multicenter study. *Struct Heart*. 2020;4(5):413-419. <https://doi.org/10.1080/24748706.2020.1792595>

11. Zacek P, Holubec T, Vobornik M, Dominik J, Takkenberg J, Harrer J, Vojacek J. Quality of life after aortic valve repair is similar to Ross patients and superior to mechanical valve replacement: a cross-sectional study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2016;16:63. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0236-0>
12. Casselman FP, Gillinov AM, Akhrass R, Kasirajan V, Blackstone EH, Cosgrove DM. Intermediate-term durability of bicuspid aortic valve repair for prolapsing leaflet. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 1999;15(3):302-328. [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(99\)00003-2](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(99)00003-2)
13. Yacoub MH, Gehle P, Chandrasekaran V, Birks EJ, Child A, Radley-Smith R. Late results of a valve-preserving operation in patients with aneurysms of the ascending aorta and root. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1998;115(5):1080-1090. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(98\)70408-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(98)70408-8)
14. Hanke T, Charitos EI, Paarmann H, Stierle U, Sievers HH. Haemodynamic performance of a new pericardial aortic bioprosthesis during exercise and recovery: comparison with pulmonary autograft, stentless aortic bioprosthesis and healthy control groups. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2013;44(4):e295-301. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezt367>
15. Караськов А.М., Богачев—Прокофьев А.В., Шарифулин Р.М., Демин И.И., Железнев С.И., Опен А.Б., Пивкин А.Н. Результаты процедуры росса у пациентов с сопутствующей аневризмой восходящего отдела аорты. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2016;22(1):142-158. Karaskov AM, Bogachev—Prokofiev AV, Sharifulin RM, Demin II, Zheleznev SI, Open AB, Pivkin AN. Outcomes of the Ross procedure in patients with an accompanying ascending aortic aneurysm. *Angiology and Vascular Surgery*. 2016;22(1):142-158. (In Russ.).

Поступила 07.08.2023

Received 07.08.2023

Принята к публикации 02.10.2023

Accepted 02.10.2023

## Радиочастотная катетерная абляция устойчивых форм желудочковой тахикардии у пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью с систолической дисфункцией левого желудочка. (Результаты годового наблюдения)

© М.Р. ХАЧИРОВ, Д.И. ЧЕРКАШИН, О.В. САПЕЛЬНИКОВ, Т.М. УСКАЧ

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

### Резюме

**Цель исследования.** Определение клинико-гемодинамической эффективности радиочастотной катетерной абляции (РЧА) желудочковой тахикардии (ЖТ) и влияния РЧА на систолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной и умеренно сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ в течение 12 мес после вмешательства.

**Материал и методы.** В группе из 47 пациентов [41 (87,2%) мужчина, 6 (12,8%) женщин], медиана возраста которых составила 65 [57; 71] лет, с ХСН ишемической этиологии II–III функционального класса (ФК) NYHA, ФВ ЛЖ <50% и устойчивыми пароксизмами мономорфной ЖТ проведена РЧА источника ЖТ. Анализировались лабораторные и инструментальные показатели исходно и в динамике через 12 мес после интервенционного вмешательства.

**Результаты.** В течение первого года эффективность РЧА составила 85%. Наблюдалось клиническое улучшение течения ХСН в виде снижения ФК и увеличения дистанции теста 6-минутной ходьбы (ТШХ) с 320 [200; 340] до 411,5 [340; 461,3] ( $p<0,001$ ). При оценке динамики уровня мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) после РЧА отмечено его статистически значимое снижение с 756,0 [493,5; 1106] до 269,5 [122,8; 769,8] пг/мл ( $p=0,006$ ). Получено увеличение ФВ ЛЖ в ходе проводимого лечения с 40 [34; 46] до 47 [35; 52] ( $p<0,001$ ).

**Заключение.** РЧА, являясь эффективным методом лечения желудочковых нарушений ритма сердца, позволяет не только улучшить функциональное состояние пациентов с ХСН ишемической этиологии, но и достичь обратного ремоделирования ЛЖ.

**Ключевые слова:** радиочастотная катетерная абляция, желудочковая тахикардия, хроническая сердечная недостаточность.

### Информация об авторах:

Хачиров М.Р. — <https://orcid.org/0000-0003-0180-2569>

Черкашин Д.И. — <https://orcid.org/0000-0003-1679-1719>

Сапельников О.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5186-2474>

Ускач Т.М. — <https://orcid.org/0000-0003-4318-0315>

Автор, ответственный за переписку: Хачиров М.Р. — e-mail: marat.niirknpk@gmail.com

### Как цитировать:

Хачиров М.Р., Черкашин Д.И., Сапельников О.В., Ускач Т.М. Радиочастотная катетерная абляция устойчивых форм желудочковой тахикардии у пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью с систолической дисфункцией левого желудочка. (Результаты годового наблюдения). *Кардиологический вестник*. 2023;18(4):76–84. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231804176>

## Radiofrequency catheter ablation of sustained ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease and chronic heart failure with left ventricular systolic dysfunction. (One-year follow-up results)

© M.R. KHACHIROV, D.I. CHERKASHIN, O.V. SAPELNIKOV, T.M. USKACH

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation

### Abstract

**Objective.** To determine clinical and hemodynamic efficacy of radiofrequency catheter ablation (RFA) for ventricular tachycardia (VT) and effect of interventional treatment of VT on left ventricular (LV) systolic function in patients with chronic heart failure (CHF) with reduced and moderately reduced LV ejection fraction (EF) within 12 months after intervention.

**Material and methods.** RFA of ventricular tachycardia was performed in 47 patients (41 men (87.2%), 6 women (12.8%), median age 65 [57; 71] years) with ischemic CHF NYHA class II–III, LV EF <50% and persistent paroxysms of monomorphic VT. We analyzed laboratory and instrumental parameters at baseline and 12 months after intervention.

**Results.** Efficiency of RFA was 85% throughout a year. Clinical improvement was associated with CHF class decrease and 6MWT distance increment from 320 [200; 340] to 411.5 [340; 461.3] m ( $p < 0.001$ ). NT-proBNP significantly decreased from 756 [493.5; 1106] to 269.5 [122.8; 769.8] pg/mL after RFA ( $p = 0.006$ ). LVEF increased from 40 [34; 46] to 47% [35; 52] ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** RFA is effective for ventricular rhythm disturbances. This procedure improves functional status of patients with ischemic CHF and contributes to reverse LV remodeling.

**Keywords:** radiofrequency catheter ablation; ventricular tachycardia; chronic heart failure.

#### Information about the authors:

Khachirov M.R. — <https://orcid.org/0000-0003-0180-2569>

Cherkashin D.I. — <https://orcid.org/0000-0003-1679-1719>

Sapelnikov O.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5186-2474>

Uskach T.M. — <https://orcid.org/0000-0003-4318-0315>

**Corresponding author:** Khachirov M.R. — e-mail: marat.niirknpk@gmail.com

#### To cite this article:

Khachirov MR, Cherkashin DI, Sapelnikov OV, Uskach TM. Radiofrequency catheter ablation of sustained ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease and chronic heart failure with left ventricular systolic dysfunction. (One-year follow-up results). *Russian Cardiology Bulletin*. 2023;18(4):76–84. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231804176>

## Введение

На протяжении десятилетий сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) были и остаются основной причиной смертности во всем мире. В 2021 г. от ССЗ умерло 20,5 млн человек [1]. Это составляет около трети всех смертей в мире, что значительно превышает зарегистрированные 12,1 млн смертей от ССЗ в 1990 г. Приблизительно 50% летальных исходов от ССЗ приходится на внезапную сердечную смерть (ВСС) [2–7], при этом у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) частота встречаемости ВСС составляет 35–64% [8]. Причинами ВСС в большинстве случаев являются устойчивые формы желудочковых тахикардий (ЖТА) [9], в основе формирования которых ведущая роль отводится механизму ре-энтри (повторный вход волны возбуждения).

За последние 30 лет распространенность ХСН выросла почти вдвое — с 4,9% в 1998 г. до 10,2% в 2014 г. При этом возрастает интерес кардиологов к проблемам диагностики и лечения ХСН, обусловленной коронарной болезнью сердца [10]. Важными факторами, определяющими риск развития этой группы аритмий, являются обширность поражения миокарда, фиброзирование тканей и степень выраженности нарушения функции ЛЖ.

Варианты лечения зависят от сопутствующих заболеваний, возраста, гемодинамической нестабильности пациента, наличия и типа структурного заболевания сердца, количества эпизодов ЖТ и эффективности медикаментозной терапии [11]. Так как резерв антиаритмических препаратов (ААП) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и ХСН ограничен, методы интервенционного лечения [радиочастотная катетерная абляция (РЧА)] стали естественным следующим шагом и показали себя наиболее эффективной стратегией в лечении «субстратных» ЖТ [12–15].

Для пациентов с ХСН ишемической этиологии появляется все больше данных, поддерживающих раннюю инвазивную стратегию после первого эпизода ЖТ. В литературе отмечаются значительные расхождения в тактике

ведения такой категории пациентов, что свидетельствует об отсутствии в этой области рандомизированных клинических исследований [11, 12].

Цель исследования — изучение эффективности РЧА у пациентов с ХСН ишемической этиологии и влияния интервенционного лечения на обратное ремоделирование ЛЖ и систолическую функцию.

## Материал и методы

В исследование включено 47 пациентов, подписавших информированное согласие. Исследование проводилось в соответствии с положениями Хельсинкской декларации. Критериями включения служили документально подтвержденная ХСН ишемической этиологии II–III ФК по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association — NYHA), длительностью более 3 мес, со сниженной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ и устойчивыми пароксизмами монормфной ЖТ, стабильное состояние пациентов в течение последних 30 дней и более, которым была проведена РЧА. Пациенты до включения в исследование находились на оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) (3 мес и дольше) в максимально переносимых суточных дозировках (табл. 1). До включения в исследование анамнез ЖТ: у 5 (10,6%) пациентов составил менее 6 мес, у 17 (36,2%) — от 6 мес до 1 года, у 25 (53,2%) — 1 год и более. Медиана длительности ЖТ до госпитализации составила 12 [7–17].

Анализировались клинические, лабораторные и инструментальные показатели исходно и в динамике после проведения РЧА через 12 мес.

Основными критериями исключения из исследования были: отказ пациента от участия в исследовании; нахождение пациента в активном листе трансплантации сердца либо состоянии после трансплантации сердца; пациенты, имеющие ХСН I и IV ФК по NYHA; острые (кардиальные и экстракардиальные) заболевания, которые

Таблица 1. Медикаментозная терапия на момент включения в исследование

Table 1. Baseline drug therapy

Препарат	n (% назначения)
Валсартан+Сакубитрил/Эналаприл/Периндоприл	34 (72,3)/3 (6,4)/10 (21,3)
Бисопролол/Метопролол	31 (66)/16 (34)
Амиодарон	47 (100)
Амлодипин	14 (29,8)
Эмпаглифлозин/Дапаглифлозин	33 (70,2)/13 (27,7)
Эплеренон/Спиринолактон	19 (40,4)/15 (31,9)
Фуросемид/Торасемид	9 (19,1)/22 (46,8)
Ацетилсалициловая кислота	46 (97,9)
Ривароксабан/Дабигатран/Апиксабан	13 (27,7)/5(10,6)/11 (23,4)
Аторвастатин/Розувастатин	31 (66)/16 (34)
Эзетимиб	25 (53,2)

могли бы отрицательно сказаться на безопасности и/или эффективности лечения. Также критериями исключения являлось наличие у пациента обратимых причин ХСН, недавних сердечно-сосудистых событий, включая инфаркт миокарда (ИМ), чрескожное коронарное вмешательство, операцию на сердце в течение предыдущих 3 мес.

### Ограничения исследования

Пациенты, включенные в клиническое исследование, отличались по времени возникновения ЖТ после ИМ, методике и срокам предшествующей реперфузии. Невозможность проведения сравнительного исследования с группой пациентов на медикаментозной терапии в связи с высоким классом рекомендаций по интервенционному лечению. Большинству пациентов выполнялась эндокардиальная абляция.

### Предоперационная подготовка

Фундаментальной основой предоперационной подготовки является регистрация ЖТ в 12 отведениях, что позволяет приблизительно локализовать интересующую зону, в которой будет проведено последующее картирование. Построение вольтажных и электроанатомических карт способствует выявлению возможной причины аритмии, такой как постинфарктный рубец, тем самым облегчая картирование. В ходе интервенционного вмешательства использовались 3 методики картирования: активационное, стимуляционное, субстратное картирование.

Послеоперационное наблюдение осуществлялось при личных визитах и/или по средствам удаленной связи по телефону и электронной почте. Рецидивы аритмии определялись в случае детекции аритмии суточным мониторингом электрокардиограммы по Холтеру (СМ ЭКГ по Холтеру) или имплантируемым кардиовертером-дефибрилятором (ИКД).

Эхокардиография (ЭхоКГ) выполнялась в до- и послеоперационном периоде и при необходимости по показаниям. Период наблюдения составил 12 мес. В ходе исследования регистрировались рецидивы пароксизмов ЖТ, динамика ФК ХСН, толерантности к физической нагрузке,

уровень мозгового натрийуретического пропептида и данные ЭхоКГ. ОМТ ХСН включала ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента/ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, а также при необходимости проводилась диуретическая терапия. Рефрактерной считалась ЖТ резистентная к ААП, форма ЖТ определялась как устойчивая мономорфная.

### Статистический анализ

Статистический анализ данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Excel 2010 и статистических программ STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США). Качественные величины представлены как абсолютные значения и проценты. Выборочные параметры, отраженные в таблице, представлены в виде Me [Lq; Uq], где Me — медиана, Lq; Uq — межквартильный размах. За минимальный уровень значимости принято  $p < 0,05$ . Сравнение связанных совокупностей производилось при помощи критерия Уилкоксона для количественных переменных и теста Мак—Немера для качественных переменных.

### Результаты

Участники исследования наблюдались в ФГБУ «Национальном медицинском исследовательском центре кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. Клинико-демографическая и лабораторная характеристика, включенных в исследование пациентов, представлена в **табл. 2**. Медиана возраста пациентов ( $n=47$ ) составила 65 [57—71] лет, мужчин было 41 (87,2%), женщин — 6 (12,8%). Исходно 28 (59,6%) пациентов имели II ФК ХСН и 19 (40,4%) пациентов имели III ФК ХСН. Умеренное снижение ФВ ЛЖ (40—49%) отмечено у 26 (55,3%) пациентов, тогда как у 21 (44,7%) пациента имелось выраженное снижение ФВ ЛЖ (<40%). Длительность ЖТ в среднем составила 12 (7; 17) мес.

Всем пациентам было выполнено оперативное вмешательство — РЧА ЖТ. Пример ЭКГ пациента представлен на **рис. 1**.

Таблица 2. Клинико-демографическая и лабораторная характеристика пациентов включенных в исследование (n=47)

Table 2. Clinical, demographic and laboratory characteristics of patients (n=47)

Параметр	Значение
Пол (м/ж), n (%)	41/6 (87,2/12,8)
Возраст, лет	65 (57;71)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28 (26;30)
ФК ХСН (НУНА), n (%):	
II ФК	28 (59,6)
III ФК	19 (40,4)
NT-proBNP, пг/мл	756 (493,5;1106)
ХСН <sub>унФВ</sub> ЛЖ (40—49%), n (%)	26 (55,3)
ХСН <sub>нФВ</sub> ЛЖ (<40%), n (%)	21 (44,7)
Сопутствующие заболевания, n (%):	
артериальная гипертония	34 (72,3)
ишемическая болезнь сердца	47 (100)
постинфарктный кардиосклероз	47 (100)
Фибрилляция предсердий, n (%):	
пароксизмальная форма	24 (51,1)
постоянная форма	4 (8,5)
Артифициальный ритм, n (%)	3 (6,4)
Сахарный диабет, n (%)	9 (19,1)
Хроническая болезнь почек, n (%)	9 (19,1)
Вмешательства в анамнезе, n (%):	
ЧКВ	33 (70,2)
АКШ/МКШ	9 (19,1)
ИКД	26 (55,3)

*Примечание.* Данные представлены как медиана, 25-й и 75-й процентиль [Me (IQR)]. ИМТ — индекс массы тела; ФК ХСН — функциональный класс хронической сердечной недостаточности; НУНА — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; NT-proBNP — мозговой натрийуретический пропептид; ХСН<sub>унФВ</sub> ЛЖ — хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка; ХСН<sub>нФВ</sub> ЛЖ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; АКШ — аортокоронарное шунтирование; МКШ — маммакоронарное шунтирование; ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибрилатор.

*Note.* The data is presented as median, 25th and 75th percentile [Me (IQR)]. BMI — body mass index; CHF — functional class of chronic heart failure; NYHA — New York Heart Association; NT-proBNP — brain natriuretic propeptide; LV CHF — chronic heart failure with moderately reduced left ventricular ejection fraction; LV CHF<sub>rEF</sub> — chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction; PCI — percutaneous coronary intervention; ACS — aortocoronary artery bypass grafting; MCA — mammacoronary bypass grafting; ICD — implantable cardioverter-defibrillator

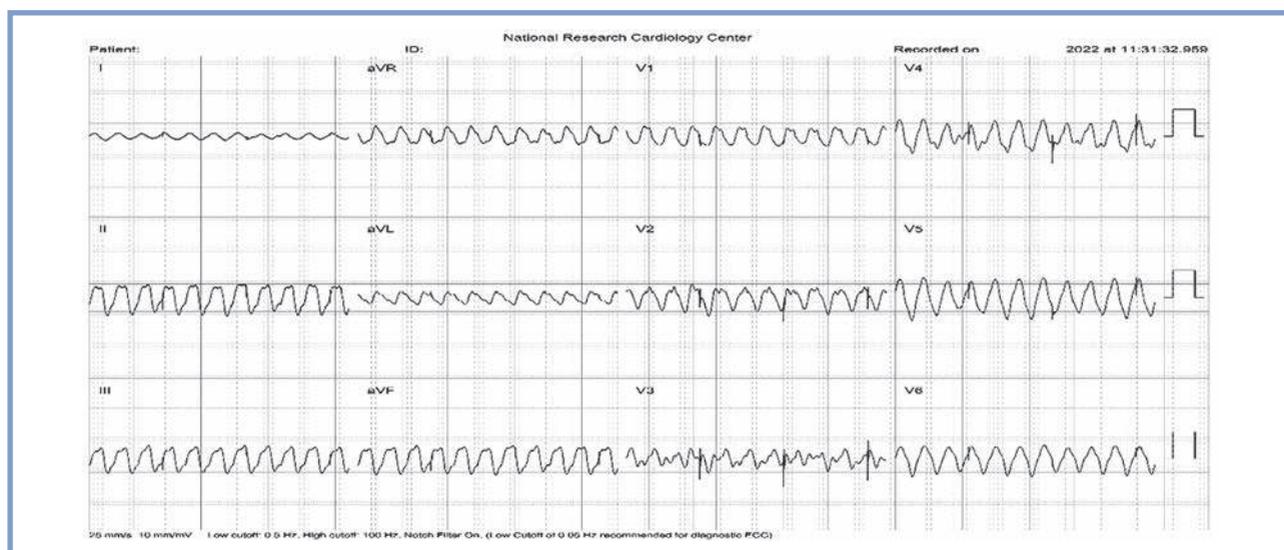
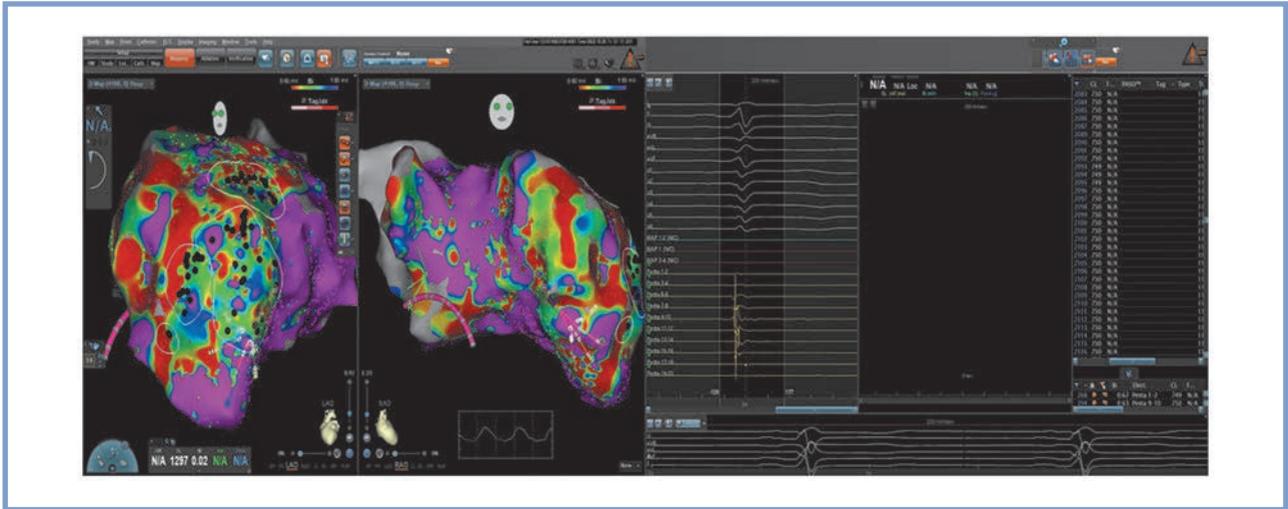


Рис. 1. Электрокардиограмма пациента с постинфарктным кардиосклерозом, на которой зарегистрирована мономорфная желудочковая тахикардия.

Fig. 1. Electrocardiogram of a patient with post-infarction cardiac sclerosis (monomorphic ventricular tachycardia).

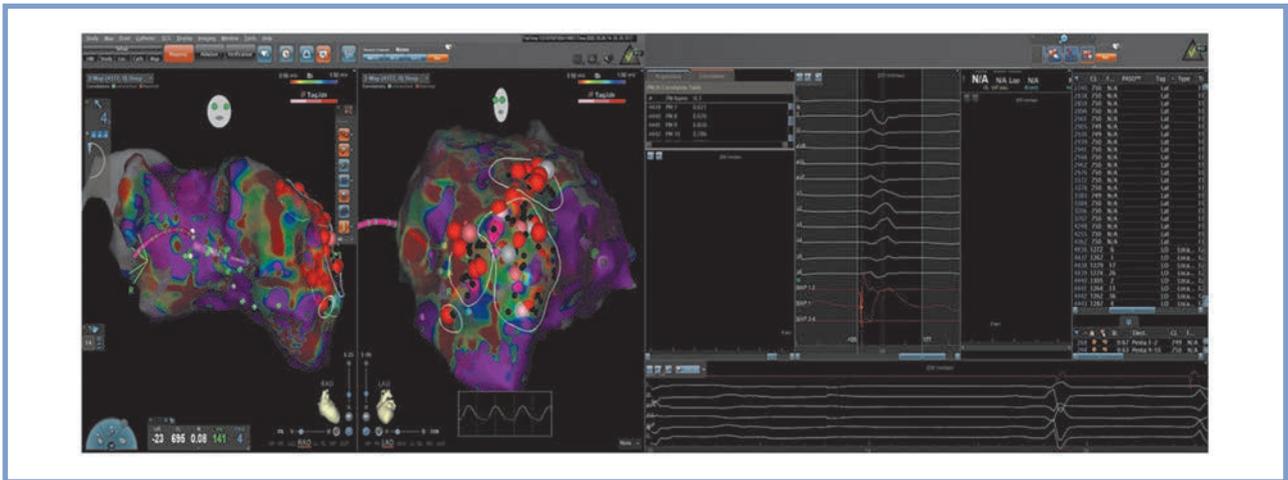


**Рис. 2. Вольтажная (рубцовая) карта.**

Красным цветом обозначена зона рубцовой ткани, фиолетовым — зоны жизнеспособного миокарда. Черными точками отмечены зоны поздних потенциалов.

**Fig. 2. Voltage (scar) map.**

Scar tissue is indicated in red, viable myocardium — purple. Black dots mark zones of late potentials.



**Рис. 3. Вольтажная (рубцовая) карта с зонами абляционного воздействия.**

Красными, более объемными, точками отмечены зоны абляционного воздействия.

**Fig. 3. Voltage (scar) map with zones of ablation effects.**

Red voluminous dots mark the zones of ablative effects.

Под эндотрахеальным наркозом проведено эндокардиальное 3D-картирование сердца с помощью навигационной системы CARTO 3 (рис. 2). При неэффективности эндокардиального картирования применялся эпикардиальный подход. С помощью абляционного катетера ThermoCool Smarttouch выполнена абляция зоны интереса, которая определялась данными активационного или субстратного картирования (рис. 3).

При спонтанном возникновении или индукции устойчивых пароксизмов ЖТ, которые были определены как гемодинамически стабильные, одной морфологии, выполнялись активационное картирование и абляция истмуса аритмии. После завершения РЧА всем пациентам, включенным в исследование, проведен протокол с целью индукции ЖТ с 1, 2 и 3 стимулами.

В 91,5% случаев (43 пациента) после оперативного вмешательства ЖТА не индуцировались. У 4 (8,5%) больных при проведении картирования зарегистрирована быстрая ЖТ с переходом в фибрилляцию желудочков. РЧА у 2 пациентов осложнилась повреждением проводящих путей, что привело к атриоventрикулярной блокаде (АВ-блокаде) III степени, потребовавшей имплантации электрокардиостимулятора. Перед выпиской из стационара всем пациентам было проведено повторное СМ ЭКГ по Холтеру. Согласно данным мониторинга, устойчивых форм ЖТ не зарегистрировано.

Через 12 мес от начала наблюдения оценка параметров проводилась у 46 пациентов (1 пациент умер от пневмонии через 2 мес после РЧА). В течение 1 года эффективность проведенного интервенционного лечения ЖТ

Таблица 3. Динамика лабораторных и инструментальных показателей пациентов

Table 3. Laboratory and instrumental indicators

Показатель	Исходно	Через 12 мес	<i>p</i>
NT-проBNP, пг/мл	756 (493,5; 1106)	269,5 (122,8; 769,8)	0,006
ТШХ, метр	320 (200; 340)	411,5 (340; 461,3)	< 0,001
ЭхоКГ:			
КДР ЛЖ, мм	62 (58; 68)	60 (55; 68)	0,008
КСР ЛЖ, мм	47 (38,5; 53)	41 (35; 52)	0,001
КДО ЛЖ, мл	167 (135; 207)	150,5 (124; 198)	0,001
КСО ЛЖ, мл	79 (52; 120)	66,5 (47; 112)	0,001
ФВ ЛЖ, %	40 (34; 46)	47 (35; 52)	<0,001
ЛП (V)	76 (64,5; 97)	70 (54; 78)	<0,001
СМ ЭКГ:			
ЧСС ср.	64 (58,5; 72)	60 (57; 67)	0,023
ЖЭС	2371 (577; 6442,5)	777,5 (89; 2111)	<0,001
Пароксизмы ЖТ, <i>n</i> (%)	47 (100)	7 (15,2)	<0,001

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5: NT-проBNP — мозговой натрийуретический пропептид; ТШХ — тест 6-минутной ходьбы; ЭхоКГ — эхокардиография; КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка; КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ЛП — левое предсердие; СМ ЭКГ — суточное мониторирование электрокардиограммы; ЧСС ср. — частота сокращений сердца средняя; ЖЭС — желудочковая экстрасистолия; ЖТ — желудочковая тахикардия.

Note. Here and in table 4, 5: NT-proBNP — brain natriuretic propeptide; 6MWT — six-minute walk test; Echo-CG — echocardiography; LVEDD — left ventricular end-diastolic dimension; LVESD — left ventricular end-systolic dimension; LVEDV — left ventricular end-diastolic volume; LVESV — left ventricular end-systolic volume; LV EF — left ventricular ejection fraction; LV — left atrium; ECG CM — daily electrocardiogram monitoring; HR cf — average heart rate; VPCs — Ventricular premature complexes; VT — ventricular tachycardia.

составила 85%. У 7 пациентов в течение 1 года регистрировались неустойчивые пароксизмы ЖТ.

Наблюдалось снижение ФК ХСН в процессе лечения за 12 мес. Так, при поступлении 28 (59,6%) пациентов имели II ФК ХСН, 19 (40,4%) — III ФК, через 12 мес I ФК наблюдался у 16 (34%) пациентов, II ФК — у 23 (48,9%), III ФК — у 8 (17%) пациентов. При СМ ЭКГ по Холтеру исходно у 39 (83%) пациентов регистрировался синусовый ритм, пароксизмальная форма ФП — у 1 (2,1%), постоянная форма ФП — у 4 (8,5%), искусственный ритм — у 3 (6,4%) пациентов. Через 12 мес наблюдения пациентов с синусовым ритмом насчитывалось 38 (82,6%), с пароксизмальной формой ФП — 1 (2,2%), с постоянной формой ФП — 4 (8,7%), с искусственным ритмом — 3 (6,5%) пациента, различия были статистически не значимыми.

В течение наблюдения терапия ХСН у всех пациентов оставалась стабильной. Необходимо отметить, что в динамике потребности в эскалации диуретической терапии не было, большая часть пациентов по волеическому статусу компенсирована.

При оценке динамики уровня NT-проBNP после РЧА отмечается статистически значимое его снижение с 756 (493,5; 1106) до 269,5 (122,8; 769,8) пг/мл,  $p=0,006$  (табл. 3). Дистанция ТШХ через 1 год после вмешательства увеличилась статистически значимо до 411,5 (340; 461,3) м,  $p<0,001$ , что соответствует повышению ФК ХСН.

Согласно данным ЭхоКГ, установлено статистически значимое увеличение ФВЛЖ в ходе проводимого лечения ( $p<0,001$ ). Динамика изменений линейных и объемных показателей также свидетельствует о положительном влиянии РЧА на обратное ремоделирование ЛЖ. Так, отмечено статистически значимое уменьшение конечного диастолического размера (КДР) ЛЖ, конечного систолического размера (КСР) ЛЖ, конечного диастолического объема (КДО) ЛЖ, конечного систолического объема (КСО) ЛЖ,

объема левого предсердия (ЛП) ( $p=0,008$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,001$ ,  $p<0,001$  соответственно). Медианы и интерквартильный размах представлены в табл. 3.

Полученные данные СМ ЭКГ по Холтеру свидетельствуют о статистически значимом снижении средней частоты сердечных сокращений (ЧСС), количества ЖЭС ( $p=0,023$  и  $p<0,001$  соответственно). Исходно медиана максимальной ЧСС составила 108 [96; 132] уд. в мин, а минимальной ЧСС 50 [46; 57] уд. в мин. Через 12 мес после РЧА отмечается статистически значимое снижение максимальной и минимальной ЧСС ( $p=0,011$  и  $p=0,035$  соответственно). Отдельно проанализированы пациенты с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (ХСНнФВ ЛЖ) и хронической сердечной недостаточностью с умеренно сниженной ФВ ЛЖ (ХСНумФВ ЛЖ). Проведен субанализ исследуемых параметров (табл. 4, 5).

В подгруппе пациентов с умеренно сниженной ФВЛЖ наблюдалось статистически значимое снижение средней ЧСС и количества ЖЭС ( $p=0,019$  и  $p<0,001$  соответственно), увеличение ФВ ЛЖ за 12 мес наблюдения ( $p=0,005$ ) и уменьшение объема ЛП ( $p=0,031$ ). Однако статистически значимого изменения остальных параметров ЭхоКГ за 12 мес не произошло. При оценке дистанции ТШХ и данных, полученных при лабораторном обследовании (NT-проBNP) отмечается положительная динамика. Увеличения дистанции ТШХ ( $p<0,001$ ) и снижение уровня NT-проBNP ( $p=0,010$ ) (см. табл. 4).

В подгруппе пациентов с ХСНнФВ ЛЖ снижение средней ЧСС и количества ЖЭС, а также уровень NT-проBNP и КДР ЛЖ не достигло статистической значимости ( $p=0,411$ ;  $p=0,243$ ;  $p=0,131$  и  $p=0,052$  соответственно). При этом было установлено значимое увеличение ФВ ЛЖ ( $p=0,001$ ) и уменьшение КСР ЛЖ, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, объема ЛП в ходе проводимого лечения ( $p<0,001$ ,  $p=0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,001$  соответственно). Изменения дистанции

**Таблица 4.** Инструментальная (ЭхоКГ, СМ ЭКГ) характеристика пациентов с ХСНнФВ ЛЖ (40—49%) до и после интервенционного вмешательства, n=26**Table 4.** Echocardiography and ECG monitoring data of patients with CHF and moderately reduced LV EF (40—49%) (n=26) before and after intervention

Показатель	Исходно	После РЧА	p
NT-проBNP, пг/мл	633 (334,5; 775,5)	172,6 (114,5; 412,5)	0,010
ТШХ, метр	338 (319; 495)	430 (403; 495)	<0,001
ЭхоКГ:			
КДР ЛЖ, мм	60,5 (56; 63)	58 (53; 62)	0,094
КСР ЛЖ, мм	44,5 (38; 48)	41 (35; 48)	0,175
КДО ЛЖ, мл	152,5 (134; 177)	145 (116; 174)	0,224
КСО ЛЖ, мл	59,5 (46; 92)	52 (40; 84)	0,284
ФВ ЛЖ, %	45,5 (44; 46)	52 (48; 55)	0,005
ЛП (V)	74 (56; 83)	68 (48; 74)	0,031
СМ ЭКГ:			
ЧСС ср.	63 (60; 69)	58 (57; 63)	0,019
ЖЭ	2171 (488 ;6633)	536 (17; 1270)	<0,001

**Таблица 5.** Инструментальная (ЭхоКГ, СМ ЭКГ) характеристика пациентов с ХСНнФВ ЛЖ (<40%) до и после интервенционного вмешательства, n=21**Table 5.** Echocardiography and ECG monitoring data of patients with CHF and reduced LV EF (<40%) (n=21) before and after intervention

Показатель	Исходно	После РЧА	p
NT-проBNP, пг/мл	1200 (747; 2075)	471 (213; 2006)	0,131
ТШХ, метр	200 (171; 295)	390 (293; 415)	0,001
ЭхоКГ:			
КДР ЛЖ, мм	68(60; 75)	65(58; 72)	0,052
КСР ЛЖ, мм	53(41; 61)	48(37; 57)	<0,001
КДО ЛЖ, мл	200(148; 250)	175(143; 218)	0,001
КСО ЛЖ, мл	125(72; 165)	91(58; 153)	<0,001
ФВ ЛЖ, %	30 (28; 35)	36(32; 46)	0,001
ЛП (V)	96(68; 125)	70(62; 92)	0,001
СМ ЭКГ:			
ЧСС ср.	67 (58; 72)	62(58; 75)	0,411
ЖЭС	3104(905; 6252)	1300(302; 5269)	0,243

ТШХ были статистически значимыми ( $p < 0,001$ ). Медианы и интерквартильный размах представлены в **табл. 5**.

## Обсуждение

Постинфарктный кардиосклероз и связанная с ним дисфункция ЛЖ являются основными причинами возникновения ЖТА. Такая категория желудочковых нарушений ритма (ЖНР) сердца довольно часто осложняет течение ХСН, а устойчивые формы ЖТА приводят к ВСС.

Настоящее исследование посвящено возможностям хирургического лечения ЖТА у пациентов с ХСН и систолической дисфункцией. Обязательным условием первичной профилактики ВСС у пациентов с ХСН является подбор ОМТ. Назначение всех компонентов ОМТ снижает риск ВСС и в случае хирургического лечения нарушения сердечного ритма уменьшают риск рецидива [12, 16, 17].

В проведенном исследовании все пациенты получали ОМТ ХСН, присутствовал единый подход к применению антиромботической терапии. Во многих исследованиях

по хирургическому ведению ЖНР сердца данные об оптимальной терапии представлены в недостаточном объеме. Так, в крупном многоцентровом исследовании у пациентов с ЖТ ишемического генеза, куда вошли 88 центров из 12 европейских стран, несмотря на то что первичный подход также соответствовал в большинстве случаев европейским руководствам, отмечена неоднородность в перипроцедурном ведении пациентов, стратегии РЧА и антиромботической терапии, что отражает недостаток научных данных/исследований у этой популяции пациентов [18].

ЖНР сердца оказывают существенное влияние на прогноз пациентов с ХСН. Во время стационарного лечения пациентов по поводу ЖНР в нашем исследовании госпитальная летальность не зарегистрирована. В течение 12 мес не было случаев сердечно-сосудистой смерти. Единственный летальный исход связан с осложнениями вирусной пневмонии, развившейся через 2 мес после проведения вмешательства. В целом, в исследованиях по ЖНР сердца перипроцедуральная летальность от сердечных причин составляет от 1 до 2,7%. Риск больших осложнений, включая инсульт, транзиторные ишемические атаки, ИМ,

перфорацию ЛЖ и АВ-блокаду — 5—8% [19], тогда как в нашей работе осложнения составили 2% и были представлены АВ-блокадой III степени.

Эффективность РЧА у пациентов с ХСН в нашей работе составила 85%. Традиционно считается, что в общей популяции больных с «рубцовыми» ЖТ проведение абляции хоть и улучшает качество жизни, но не дает гарантии от возникновения в последующем жизнеугрожающих нарушений ритма сердца [20]. При этом необходимо отметить, что РЧА более эффективна у пациентов с «рубцовой» ЖТ, обусловленной ИБС [21].

На фоне лечения ЖТ у пациентов с ХСН в нашей работе зарегистрировано улучшение клинического течения ХСН в виде снижения ФК, увеличения дистанции ТШХ и сократительной функции ЛЖ. Положительная динамика течения ХСН после вмешательства подтверждается снижением уровня NT-proBNP в течение 1 года наблюдения. Особенно значимый эффект получен в группе пациентов с ХСНунФВ.

В настоящее время проведен ряд клинических исследований, посвященных эффективности РЧА по отношению непосредственно к ЖТА [18, 22], однако нет данных по оценке динамики ремоделирования миокарда ЛЖ на фоне выполненного вмешательства. Насколько хирургическое лечение ЖТ влияет на течение ХСН с умеренно сниженной и сниженной ФВ ЛЖ, остается недостаточно изученным.

В многоцентровом исследовании пациенты с ИБС, ИКД и рецидивирующими гемодинамически не стабиль-

ными ЖТ подверглись РЧА [23]. Более половины больных имели ХСН II—III ФК со средней ФВ ЛЖ 30% при ранее проведенной частичной или радикальной реваскуляризации миокарда. При анализе факторов отдаленной выживаемости в данном исследовании выявлено, что таковыми являлись возраст, ФВ ЛЖ, ФК ХСН и само ее наличие. Однако в работе не представлено данных по динамике изменения сократительной функции ЛЖ и лабораторных данных, касающихся ХСН. Безусловно, необходимо проведение более масштабных клинических исследований по изучению влияния интервенционных методов лечения на течение ХСН.

## Заключение

Полученные в нашем исследовании результаты свидетельствуют о благоприятном влиянии РЧА ЖТ на клиническое течение ХСН, обратное ремоделирование ЛЖ, улучшение ФВ ЛЖ у пациентов как с ХСНунФВ ЛЖ, так и с ХСНнФВ ЛЖ. Интервенционное лечение ЖНР является относительно безопасной и высокоэффективной процедурой, применение которой помимо свободы от нарушений ритма улучшает течение ХСН.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lindstrom M, DeCleene N, Dorsey H, Fuster V, Johnson CO, LeGrand KE, Mensah GA, Razo C, Stark B, Varieur Turco J, Roth GA. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks Collaboration, 1990—2021. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;80(25):2372-2425. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.001>
- Myerburg RJ, Junttila MJ. Sudden cardiac death caused by coronary heart disease. *Circulation*. 2012;125(8):1043-1052. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.023846>
- Stecker EC, Reinier K, Marijon E, Narayanan K, Teodorescu C, Uy-Evanado A, Gunson K, Jui J, Chugh SS. Public health burden of sudden cardiac death in the United States. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2014;7:212-217. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.001034>
- Chen LY, Sotoodehnia N, Bůžková P, Lopez FL, Yee LM, Heckbert SR, Prineas R, Soliman EZ, Adabag S, Konety S, Folsom AR, Siscock D, Alonso A. Atrial fibrillation and the risk of sudden cardiac death: the atherosclerosis risk in communities study and cardiovascular health study. *JAMA Internal Medicine*. 2013;173:29-35. <https://doi.org/10.1001/2013.jamainternmed.744>
- Marijon E, Uy-Evanado A, Dumas F, Karam N, Reinier K, Teodorescu C, Narayanan K, Gunson K, Jui J, Jouven X, Chugh SS. Warning symptoms are associated with survival from sudden cardiac arrest. *Annals of Internal Medicine*. 2016;164:23-29. <https://doi.org/10.7326/M14-2342>
- Glinge C, Jabbari R, Risgaard B, Lyng TH, Engström T, Albert CM, Haunso S, Winkel BG, Tfelt-Hansen J. Symptoms before sudden arrhythmic death syndrome: a nationwide study among the young in Denmark. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2015;26:761-67. <https://doi.org/10.1111/jce.12674>
- Ågesen FN, Lyng TH, Blanche P, Banner J, Prescott E, Jabbari R, Tfelt-Hansen J. Temporal trends and sex differences in sudden cardiac death in the Copenhagen City Heart Study. *Heart*. 2021;107:1303-1309. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-318881>
- Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353(9169):2001-2007.
- Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, Deal BJ, Dickfeld T, Field ME, Fonarow GC, Gillis AM, Granger CB, Hammill SC, Hlatky MA, Joglar JA, Kay GN, Matlock DD, Myerburg RJ, Page RL. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72:e91-e220. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.054>
- Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;136(8):713. Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: What do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;136(8):713. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-7-13>
- Chen J, Todd DM, Proclemer A, Sciaraffia E, Estner HL, Broadhurst P, Blomström-Lundqvist C; Conducted by the Scientific Initiative Committee, European Heart Rhythm Association; Conducted by the Scientific Initiative Committee European Heart Rhythm Association. Management of patients with ventricular tachycardia in Europe: results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace*. 2015;17(8):1294-1299. <https://doi.org/10.1093/europace/euv255>
- Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, Charron P, Corrado D, Dagues N, de Chillou C, Eckardt L, Friede T, Haugaa KH, Hocini M, Lambiase PD, Marijon E, Merino JL, Peichl P, Priori SG, Reichlin T, Schulz-Menger J, Sticherling C, Tzeis S, Verstrael A, Volterrani M; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal*. 2022;43(40):3997-4126. PMID: 36017572. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>
- Pedersen CT, Kay GN, Kalman J, Borggrefe M, Della-Bella P, Dickfeld T, Dorian P, Huikuri H, Kim YH, Knight B, Marchlinski F, Ross D, Sacher F, Sapp J, Shivkumar K, Soejima K, Tada H, Alexander ME, Triedman JK, Yamada T, Kirchhof P, Lip GY, Kuck KH, Mont L, Haines D, Indik J, Dimarco J, Exner D, Iesaka Y, Savelieva I. EHRA/HRS/APHS expert consensus on ventricular arrhythmias. *Europace*. 2014;16(9):1257-1283. <https://doi.org/10.1093/europace/euu194>

14. Aliot EM, Stevenson WG, Almendral-Garrote JM, Bogun F, Calkins CH, Delacretaz E, Bella PD, Hindricks G, Jaïs P, Josephson ME, Kautzner J, Kay GN, Kuck KH, Lerman BB, Marchlinski F, Reddy V, Schalij MJ, Schilling R, Soejima K, Wilber D; European Heart Rhythm Association; European Society of Cardiology; Heart Rhythm Society. EHRA/HRS Expert Consensus on Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias: developed in a partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a Registered Branch of the European Society of Cardiology (ESC), and the Heart Rhythm Society (HRS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA). *Europace*. 2009;11(6):771-817. <https://doi.org/10.1093/europace/eup098>
15. Sapp JL, Wells GA, Parkash R, Stevenson WG, Blier L, Sarrazin JF, Thibault B, Rivard L, Gula L, Leong-Sit P, Essebag V, Nery PB, Tung SK, Raymond JM, Sterns LD, Veenhuyzen GD, Healey JS, Redfearn D, Roux JF, Tang AS. Ventricular Tachycardia Ablation versus Escalation of Antiarrhythmic Drugs. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(2):111-121. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1513614>
16. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach 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 Skibellund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
17. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 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;37:2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
18. Tilz RR, Lenarczyk R, Scherr D, Haugaa KH, Iliodromitis K, Pürerfellner H, Kilišzek M, Dagres N. Management of ventricular tachycardia in the ablation era: results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace*. 2018;20(1):209-213. <https://doi.org/10.1093/europace/eux332>
19. Arenal Á, Hernández J, Calvo D, Ceballos C, Atéa L, Datino T, Atienza F, González-Torrecilla E, Eidelman G, Miracle Á, Avila P, Bermejo J, Fernández-Avilés F. Safety, long-term results, and predictors of recurrence after complete endocardial ventricular tachycardia substrate ablation in patients with previous myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*. 2013;111(4):499-505. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.10.031>
20. Arenal A, Glez-Torrecilla E, Ortiz M, Villacastín J, FdezPortales J, Sousa E, del Castillo S, Perez de Isla L, Jimenez J, Almendral J. Ablation of electrograms with an isolated, delayed component as treatment of unmappable monomorphic ventricular tachycardias in patients with structural heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(1):81-92. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02623-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02623-2)
21. Dinov B, Schratte A, Schirripa V, Fiedler L, Bollmann A, Rolf S, Sommer P, Hindricks G, Arya A. Procedural Outcomes and Survival After Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Relation to Electroanatomical Substrate in Patients With Nonischemic-Dilated Cardiomyopathy: The Role of Unipolar Voltage Mapping. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2015;26(9):985-993. <https://doi.org/10.1111/jce.12715>
22. Pandian J, Kaur D, Yalagudri S, Devidutta S, Sundar G, Chennapragada S, Narasimhan C. Safety and efficacy of epicardial approach to catheter ablation of ventricular tachycardia — An institutional experience. *Indian Heart Journal*. 2017;69(2):170-175. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2016.10.010>
23. Stevenson WG, Wilber DJ, Natale A, Jackman WM, Marchlinski FE, Talbert T, Gonzalez MD, Worley SJ, Daoud EG, Hwang C, Schuger C, Bump TE, Jazayeri M, Tomassoni GF, Kopelman HA, Soejima K, Nakagawa H; Multicenter Thermocool VT Ablation Trial Investigators. Irrigated radiofrequency catheter ablation guided by electroanatomic mapping for recurrent ventricular tachycardia after myocardial infarction: the multicenter thermocool ventricular tachycardia ablation trial. *Circulation*. 2008;118(25):2773-2782. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.788604>

Поступила 13.09.2023

Received 13.09.2023

Принята к публикации 26.09.2023

Accepted 26.09.2023

## Дыхательные нарушения во время сна у больных с имплантированными кардиовертер-дефибрилляторами

© И.И. КСАНАЕВ, А.В. ПЕВЗНЕР, А.Ю. ЛИТВИН, Е.М. ЕЛФИМОВА, О.О. МИХАЙЛОВА, В.Г. КИКТЕВ, Н.Б. ШЛЕВКОВ, Г.И. ХЕЙМЕЦ

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

### Резюме

У больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями дыхательные нарушения во время сна встречаются значительно чаще, чем в общей популяции. Имеется противоречивая информация о роли этих нарушений в риске возникновения желудочковой тахикардии (ЖТ) и фибрилляции желудочков (ФЖ).

**Цель исследования.** Определение частоты встречаемости дыхательных нарушений во время сна, их выраженности и структуры у больных с имплантированными кардиовертер-дефибрилляторами (ИКД), а также оценка возможной роли этих нарушений в развитии рецидивов ЖТ и ФЖ.

**Материал и методы.** В исследование включено 67 больных в возрасте от 34 до 83 лет, медиана 65 лет, из них 54 (81%) мужчин с индексом массы тела более 25 кг/м<sup>2</sup>. Всем больным в целях первичной [35 (52%) пациентов] или вторичной [32 (48%) пациентов] профилактики внезапной сердечной смерти были установлены трехкамерные (22—33%), двухкамерные (42—62,5%) или однокамерные (3—4,5%) ИКД. По данным обследования, доминирующей патологией, приведшей к устойчивым желудочковым аритмиям, была ишемическая болезнь сердца и постинфарктный кардиосклероз — 44 (65,5%) больных, 50 (75%) больных имели признаки хронической сердечной недостаточности II—III функционального класса по Нью-Йоркской классификации. Всем больным было выполнено кардиореспираторное мониторирование (КРМ). В ходе длительного наблюдения за больными анализировали функцию ИКД, особое внимание обращали на параметры, характеризующие наличие рецидивов устойчивой ЖТ и ФЖ, а также способы их купирования.

**Результаты.** По данным КРМ, дыхательные нарушения во время сна диагностированы у 64 (95,5%) больных, в 23 (34,5%) случаях определена легкая, в 22 (33%) — среднетяжелая, в 19 (28%) — тяжелая степень этих нарушений. Во всех случаях выявленные дыхательные нарушения сна носили обструктивный характер, но у 19 (28,5%) больных они сочетались со значимыми (индекс апноэ-гиппноэ >5 событий/час) эпизодами центрального апноэ. Анализ данных ИКД при длительном наблюдении (медиана 40 мес) не выявил статистически значимых различий между больными со среднетяжелыми и тяжелыми расстройствами дыхания ( $n=41$ ) и пациентами с их отсутствием или легкой степенью выраженности ( $n=26$ ) в рецидивировании устойчивых желудочковых аритмий, суточном (день-ночь) их распределении, необходимости нанесения электрических разрядов для купирования ЖТ и ФЖ, а также в склонности к непрерывно-рецидивирующему их течению (электрический шторм).

**Выводы.** Среднетяжелые и тяжелые дыхательные нарушения во время сна выявляются у 61% больных с ИКД. Во всех случаях они носят обструктивный характер, но у 28,5% пациентов сочетаются со значимыми эпизодами центрального апноэ. Наличие среднетяжелых и тяжелых дыхательных нарушений сна у больных с ИКД не сопровождается увеличением риска рецидивов ЖТ и ФЖ.

**Ключевые слова:** имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, дыхательные нарушения во время сна, центральное апноэ, кардиореспираторное мониторирование.

### Информация об авторах:

Ксанаев И.И. — <https://orcid.org/0009-0006-2461-5212>

Певзнер А.В. — <https://orcid.org/0000-0003-1383-0559>

Литвин А.Ю. — <https://orcid.org/0000-0001-5918-9969>

Елфимова Е.М. — <https://orcid.org/0000-0002-3140-5030>

Михайлова О.О. — <https://orcid.org/0000-0002-3609-2504>

Киктев В.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-2628-3796>

Шлевков Н.Б. — <https://orcid.org/0000-0003-3956-1860>

Хеймец Г.И. — <https://orcid.org/0000-0003-3672-1830>

**Автор, ответственный за переписку:** Ксанаев И.И. — e-mail: [islam.ksanaiev@mail.ru](mailto:islam.ksanaiev@mail.ru)

### Как цитировать:

Ксанаев И.И., Певзнер А.В., Литвин А.Ю., Елфимова Е.М., Михайлова О.О., Киктев В.Г., Шлевков Н.Б., Хеймец Г.И. Дыхательные нарушения во время сна у больных с имплантированными кардиовертер-дефибрилляторами. *Кардиологический вестник*. 2023;18(4):85–91. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231804185>

## Sleep-related breathing disorders in patients with implanted cardioverter-defibrillators

© I.I. KSANAEV, A.V. PEVZNER, A.YU. LITVIN, E.M. ELFIMOVA, O.O. MIKHAILOVA, V.G. KIKTEV, N.B. SHLEVKOV, G.I. KHEIMETS

Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russian Federation

### Abstract

Sleep-related breathing disorders are more common in patients with cardiovascular diseases compared to general population. There are contradictory data on the role of these disorders for the risk of ventricular tachycardia (VT) and ventricular fibrillation (VF).

**Objective.** To determine the incidence, severity and structure of sleep-related breathing disorders in patients with implanted cardioverter-defibrillators (ICD), as well as to assess the role of these disorders in recurrent VT and VF.

**Material and methods.** The study included 67 patients (aged 34–83 years, median 65, 54 (81%) men) with body mass index >25 kg/m<sup>2</sup>. Three-chamber ( $n=22$ , 33%), two-chamber ( $n=42$ , 62.5%) or single-chamber ( $n=3$ , 4.5%) ICD were implanted in all patients for primary (35 (52%) patients) or secondary (32 (48%) patients) prevention of SCD. Coronary artery disease and post-infarction cardiac sclerosis were the most common causes of ventricular arrhythmias (44 (65.5%) patients). Fifty (75%) patients had signs of chronic heart failure NYHA class 2–3. All patients underwent cardiorespiratory monitoring (CRM). We analyzed ICD data considering parameters characterizing recurrences of sustained VT and VF, as well as methods for their correction.

**Results.** According to CRM data, sleep-related breathing disorders were diagnosed in 64 (95.5%) patients (mild — 23 (34.5%) cases, moderate — 22 (33%) cases, severe — 19 (28%) cases). There were obstructive disorders in all cases, but 19 (28.5%) patients had concomitant episodes of central apnea (apnea-hypopnea index >5 events/hour). Long-term analysis of ICD data (median 40 months) did not reveal significant differences between patients with moderate-to-severe respiratory disorders ( $n=41$ ) and those without disorders or mild disturbances ( $n=26$ ) regarding sustained ventricular arrhythmia recurrences, their daily distribution, the need for electrical discharges for VT and VF, as well as tendency to electric storm.

**Conclusion.** Moderate-to-severe obstructive sleep-related breathing disorders are detected in 61% of patients with ICD. Episodes of central apnea additionally occur in 28.5% of patients. Moderate-to-severe obstructive sleep-related breathing disorders in patients with ICD are not accompanied by higher risk of VT and VF recurrences.

**Keywords:** implantable cardioverter-defibrillator, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, sleep-related breathing disorders, central apnea, cardiorespiratory monitoring.

### Information about the authors:

Ksanaev I.I. — <https://orcid.org/0009-0006-2461-5212>

Pevzner A.V. — <https://orcid.org/0000-0003-1383-0559>

Litvin A.Yu. — <https://orcid.org/0000-0001-5918-9969>

Elfimova E.M. — <https://orcid.org/0000-0002-3140-5030>

Mikhailova O.O. — <https://orcid.org/0000-0002-3609-2504>

Kiktev V.G. — <https://orcid.org/0000-0002-2628-3796>

Shlevkov N.B. — <https://orcid.org/0000-0003-3956-1860>

Kheimets G.I. — <https://orcid.org/0000-0003-3672-1830>

**Corresponding author:** Ksanaev I.I. — e-mail: [islam.ksanaev@mail.ru](mailto:islam.ksanaev@mail.ru)

### To cite this article:

Ksanaev II, Pevzner AV, Litvin AYU, Elfimova EM, Mikhailova OO, Kiktev VG, Shlevkov NB, Kheimets GI. Sleep-related breathing disorders in patients with implanted cardioverter-defibrillators. *Russian Cardiology Bulletin*. 2023;18(4):85–91. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231804185>

## Введение

У больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями дыхательные нарушения во время сна встречаются значительно чаще, чем в общей популяции [1–9]. С одной стороны, они могут утяжелять течение основного заболевания, увеличивая риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений, а с другой стороны, быть непосредственной причиной их развития. По данным исследования A.S. Gami и соавт., у больных синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) пик внезапных сердечных смертей (ВСС) приходился на ночные часы (с полуночи до 6 ч утра) в отличие от общей популяции и лиц без апноэ, у которых пик ВСС определялся в утренние часы (с 6 ч утра до полудня), причем риск смерти существенно возрастал по мере утяжеления дыхательных нарушений [10]. В другом исследовании

авторы проводили длительное наблюдение почти за 11 тыс. больными, с оценкой взаимосвязи СОАС и ВСС [11]; ее ежегодная частота составила 0,27%, в большинстве случаев непосредственными документированными причинами смерти были желудочковая тахикардия (ЖТ) и фибрилляция желудочков (ФЖ). Наряду с такими известными факторами, как застойная сердечная недостаточность, коронарная болезнь сердца и желудочковая эктопическая активность высоких градаций, минимальная сатурация и индекс апноэ-гипопноэ сна (ИАГ) являлись независимыми предикторами ВСС в этом исследовании по данным многофакторного анализа.

Основной метод лечения больных с высоким риском ВСС — имплантация кардиовертер-дефибриллятора (ИКД). Наличие ИКД предоставляет уникальную возможность достоверно сравнивать данные о возникновении различных

аритмических событий, прежде всего ЖТ и ФЖ, а также терапию, которые осуществляют эти приборы, у больных с отсутствием и наличием дыхательных нарушений во время сна. По данным систематического обзора и результатам метаанализа [12], включившего 9 работ с ограниченным числом пациентов, показано, что при наличии дыхательных нарушений во время сна риски срабатывания ИКД в связи с развитием ЖТ или ФЖ выше, чем у больных без дыхательных расстройств (суммарный относительный риск 1,55; 95% доверительный интервал 1,32—1,83). Однако отдельный анализ включенных в метаанализ исследований констатировал, что этот факт был справедлив только для 5 из них. С учетом ограниченного числа исследований и противоречивых результатов представляется важным любое дополнение к имеющейся информации по этой проблеме, что обуславливает актуальность настоящей работы.

Цель исследования — определение частоты встречаемости дыхательных нарушений во время сна, их выраженности и структуры у больных с ИКД, а также в оценке возможной роли этих нарушений в развитии рецидивов ЖТ и ФЖ.

## Материал и методы

В исследование включено 67 больных [в возрасте от 34 до 83 лет, медиана 65 лет, из них 54 (81%) мужчин] с индексом массы тела более 25 кг/м<sup>2</sup>. В целом по группе индекс массы тела составил 29,4 кг/м<sup>2</sup> (медиана), с колебаниями от 27,5 до 54 кг/м<sup>2</sup>. Всем больным в целях первичной [35 (52%) пациентов] или вторичной [32 (48%) пациентов] профилактики ВСС были установлены трехкамерные (22—33%), двухкамерные (42—62,5%) или однокамерные (3—4,5%) ИКД.

По данным обследования, у 44 (65,5%) больных выявлены ишемическая болезнь сердца (ИБС) и постинфарктный кардиосклероз, у 8 (12%) — дилатационная кардиомиопатия, у 6 (9%) — «гипертоническое сердце», у 4 (6%) — перенесенный в анамнезе миокардит. По 1 (1,5%) случаю были представлены следующие патологии: аритмогенная кардиопатия (дисплазия) правого желудочка, некомпактный миокард, гипертрофическая кардиомиопатия, синдром Бругада, болезнь Бехтерева с поражением аортального клапана и его недостаточностью II степени. У 56 (84%) больных определены признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН): 1 функциональный класс (ФК) по Нью-Йоркской классификации — в 6 (9%) случаях, 2 ФК — в 26 (39%) случаях, 3 ФК — в 24 (36%) случаях. Фракция выброса левого желудочка, по данным эхокардиографии, составила 36% (медиана), с колебаниями от 19 до 60%.

В группе вторичной профилактики ВСС (32 больных) давность анамнеза появления устойчивых пароксизмов ЖТ была 72 мес (медиана), с колебаниями от 1 до 192 мес. У 14 (44%) больных спонтанные пароксизмы ЖТ сопровождались синкопальными состояниями, у 16 (50%) — требовали для купирования применения электроимпульсной терапии. Подавляющее большинство пациентов (64—95,5%) принимали антиаритмические препараты: бета-адреноблокаторы в качестве монотерапии — 34 (50,5%), соталол — 4 (6%), амиодарон — 3 (4,5%), комбинацию бета-адреноблокаторов и амиодарона — 23 (34,5%).

После необходимой коррекции медикаментозной терапии, назначенной для лечения основного и сопутствующих заболеваний, с целью максимально полной (в каж-

дом конкретном случае) компенсации состояния, проведения реваскуляризации миокарда (при наличии показаний), всем больным было выполнено стандартное программирование ИКД [13].

Кардиореспираторное мониторирование (КРМ) проводилось с использованием аппарата Grass Technologies Twin (США) и регистрацией показателей данных электрокардиограммы, храпа, дыхательного воздушного потока, дыхательных экскурсий брюшной стенки и грудной клетки, сатурации крови, положения тела больного. Анализ дыхательных нарушений сна был выполнен вручную согласно рекомендациям [14].

После завершения обследования и коррекции лечения больные были включены в этап длительного наблюдения. Пациентам со среднетяжелыми и тяжелыми дыхательными нарушениями сна обструктивного характера была рекомендована терапия с созданием положительного давления воздуха в дыхательных путях (ПАП-терапия от английской аббревиатуры PAP — positive airway pressure). В ходе длительного наблюдения оценивали клинический статус больных, анализировали функцию ИКД, а также в случаях необходимости корректировали программу работы приборов и изменяли режим фармакотерапии (в амбулаторных или стационарных условиях).

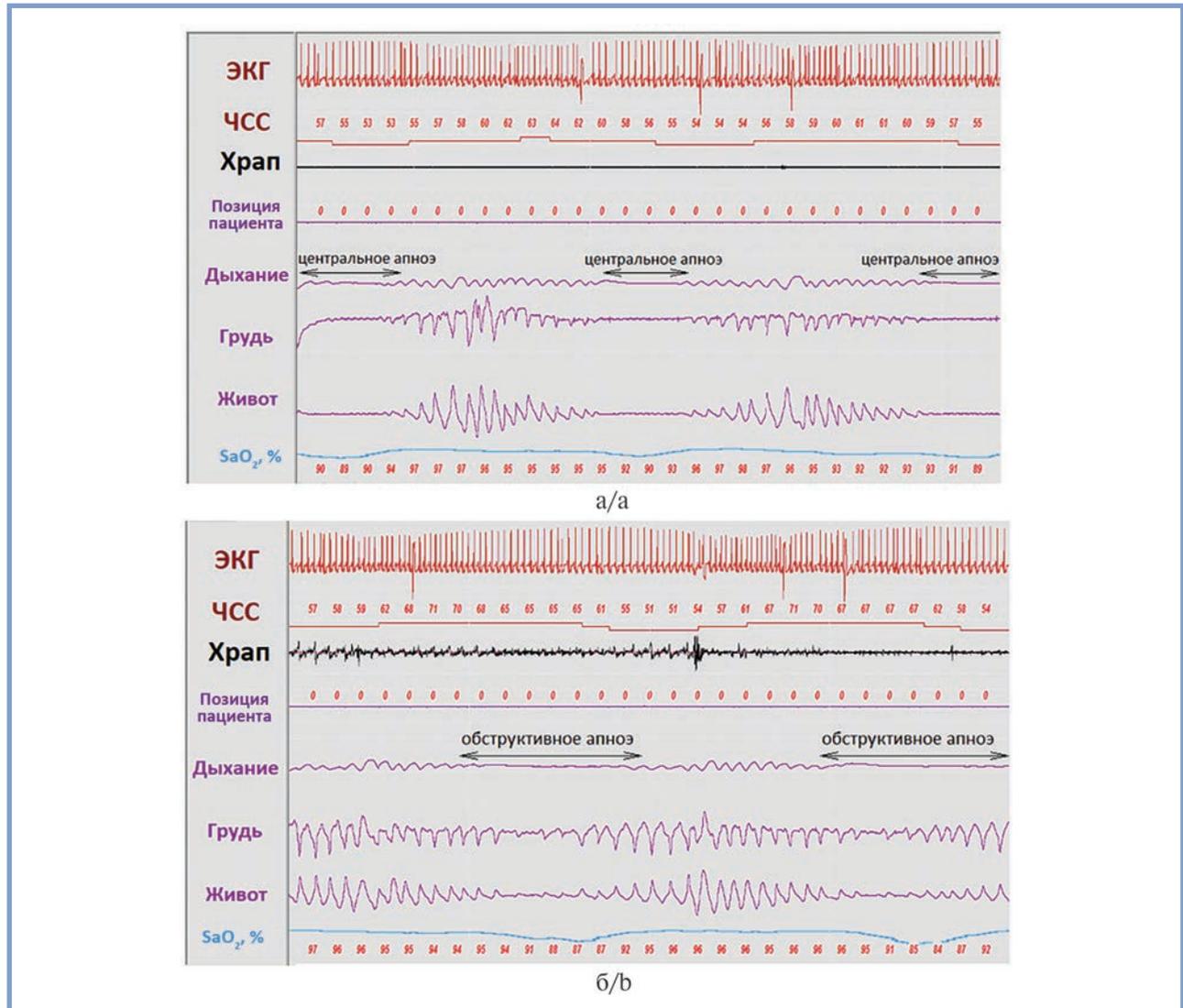
При опросе данных во время программирования электронных устройств особое внимание обращали на параметры, характеризующие наличие рецидивов устойчивой ЖТ и ФЖ, способы их купирования, включая учащающую стимуляцию и нанесение электрических разрядов, время суток возникновения желудочковых нарушений ритма (сон и бодрствование), учитывали другие нарушения ритма сердца, в том числе фибрилляцию и трепетание предсердий, а также «немотивированные» шоки ИКД при их возникновении.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с использованием современных пакетов статистических программ (Excel Office 2019); применялись непараметрические методы: для оценки межгрупповых сравнений показателей — метод Манна—Уитни, для оценки частот качественных признаков — метод Фишера. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена.

## Результаты и обсуждение

По данным КРМ, дыхательные нарушения во время сна диагностированы у 64 (95,5%) больных, в 23 (34,5%) случаях определена легкая, в 22 (33%) случаях — среднетяжелая, в 19 (28%) случаях — тяжелая степень этих нарушений. В целом по группе ИАГ составил 18,3 (11—30,6) событий/час — медиана (нижний — верхний квартили), минимальная сатурация — 82 (79—86)%. Во всех случаях выявленные дыхательные нарушения сна носили обструктивный характер, но у 19 (28,5%) больных они сочетались со значимыми (ИАГ >5 событий/час) эпизодами центрального апноэ. Следует отметить, что у 10 (15%) пациентов доля центрального апноэ в общей структуре дыхательных нарушений сна превышала 50%. Пример выявления тяжелой степени дыхательных расстройств во время сна у больного с ИКД приведен на рисунке.

Результаты, полученные в настоящей работе, согласуются с данными других исследований, показавших высокую частоту выявления дыхательных нарушений сна у больных



Фрагменты кардиореспираторного мониторингирования больного 58 лет с тяжелой степенью дыхательных нарушений сна (индекс апноэ-гипопноэ = 58,6), ишемической болезнью сердца и постинфарктным кардиосклерозом, пароксизмами устойчивой желудочковой тахикардии, признаками хронической сердечной недостаточности, которому с целью вторичной профилактики внезапной сердечной смерти и ресинхронизации сердечной деятельности был имплантирован трехкамерный имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор.

Регистрируются эпизоды центрального (а) и обструктивного (б) апноэ.

Fragments of cardiorespiratory monitoring in a 58-year-old patient with severe sleep-related breathing disorders (hypopnea-apnea index 58.6), coronary artery disease and post-infarction cardiac sclerosis, paroxysms of sustained ventricular tachycardia and signs of chronic heart failure who underwent implantation of three-chamber cardioverter-defibrillator for cardiac resynchronization and secondary prevention of sudden cardiac death.

Episodes of central (a) and obstructive (b) apnea are recorded.

с ИКД, установленными в целях первичной и вторичной профилактики ВСС [12, 15]. У этой категории больных значительную долю в дыхательных событиях во время сна могут составлять эпизоды центрального апноэ (дыхание Чейна—Стокса). Предполагают, что столь высокая частота их встречаемости связана с проявлениями ХСН. Во время сна увеличивается степень венозного застоя в легких, появляются периоды гипервентиляции, необходимые для улучшения оксигенации крови, что приводит к транзиторной гипоксии и, как следствие, к рефлекторным остановкам дыхания, способствующим нормализации уровня CO<sub>2</sub> крови [16— 18]. В нашей работе пропорция больных, имевших признаки ХСН, была существенна. Хотя при про-

ведении отдельного анализа не получено достоверных корреляций между наличием значимых эпизодов центрального апноэ и степенью выраженности сердечной недостаточности, конечно-диастолического и конечно-систолического объемов левого желудочка, а также его фракции выброса, тем не менее все 19 больных, у которых доля центрального апноэ в общей структуре дыхательных нарушений сна была более 5 событий/час, имели признаки ХСН, соответствующей 2 или 3 функциональному классу. Эти данные наряду с отсутствием у обследуемых нами пациентов неврологических причин, объясняющих центральные остановки дыхания во время сна, позволяют предположить, что именно ХСН являлась причиной их появления.

Результаты сравнительного статистического анализа клинических и инструментальных показателей у больных с ИКД в зависимости от выраженности дыхательных нарушений сна

Clinical and objective parameters in patients with ICD depending on severity of sleep-related breathing disorders

Показатель	1-я группа, n=26	2-я группа, n=41
Данные кардиореспираторного мониторингирования:		
индекс апноэ/гипопноэ сна, событий/час	9,7 (5,5—12,5)	30,1 (20,5—38,8)*
центральное апноэ сна, событий/час	0,3 (0,1—0,9)	4,2 (0,6—16,9)*
минимальная сатурация во время сна, %	86 (82—88)	81 (77—83)*
Клинико-инструментальные данные:		
возраст, лет	67,5 (55—71)	64 (59—71)
мужской пол, n (%)	21 (81)	33 (80)
индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29 (27—32)	30,1 (27,6—32,9)
ИБС, постинфарктный кардиосклероз, n (%)	17 (65)	27 (66)
хроническая сердечная недостаточность 2—3 ФК, n (%)	17 (65)	32 (78)
конечно-диастолический объем левого желудочка, мл	165 (140—185)	205 (169—249)*
конечно-систолический объем левого желудочка, мл	102 (87—120)	139 (114—167)*
фракция выброса левого желудочка, n (%)	39,5 (31—55,5)	34 (29,5—40,5)^
систолическое давление в легочной артерии, мм рт.ст.	33 (28—38)	35 (29,5—41,5)
первичная профилактика внезапной смерти, n (%)	12 (46)	23 (56)
трехкамерный ИКД, n (%)	9 (37)	13 (32)
двухкамерный ИКД, n (%)	15 (58)	24 (59)
бета-адреноблокаторы (монотерапия), n (%)	15 (58)	19 (46)
амиодарон + бета-адреноблокаторы, n (%)	6 (23)	17 (41)
Данные ИКД, n (%):		
неустойчивые пароксизмы ЖТ	16 (61,5)	27 (66)
рецидивы устойчивой ЖТ или ФЖ	10 (38)	18 (44)
рецидивы ЖТ/ФЖ в ночные часы (с 23 до 6 ч)	1 (10)	7 (39)
разряды ИКД для купирования ЖТ/ФЖ	7 (70)	15 (83)
электрический шторм	3 (30)	5 (28)
фибрилляция/трепетание предсердий, постоянная форма	4 (15)	7 (17)
фибрилляция/трепетание предсердий, пароксизмы	11 (42)	16 (39)
разряды ИКД в связи с высокой частотой сокращения желудочков при фибрилляции/трепетании предсердий	3 (11,5)	4 (10)

Примечание. 1-я группа — отсутствие и легкая степень дыхательных нарушений сна; 2-я группа — среднетяжелая и тяжелая степень этих нарушений. Данные представлены в виде медианы (нижний — верхний квартили) и в виде n (%); \* — статистически значимые различия между группами; ^ — тенденция к достоверности показателя.

Note. Group 1 — absence and mild degree of respiratory sleep disorders; group 2 — moderate and severe degree of these disorders. The data are presented in the form of median (lower — upper quartiles) and in the form of n (%); \* — statistically significant differences between groups; ^ — the trend towards the reliability of the indicator.

При длительном наблюдении в сроках от 5 до 144 мес (медиана 40 мес) все больные были живы. Ни один больной со среднетяжелой и тяжелой степенью обструктивных дыхательных нарушений во время сна не воспользовался рекомендациями по использованию приборов для коррекции СОАС из-за трудностей, связанных с их приобретением.

По данным «опроса», ИКД устойчивые пароксизмы ЖТ и ФЖ документированы у 28 (42%) больных. Такие желудочковые аритмии достоверно ( $p=0,0003$ ) чаще регистрировались в группе вторичной профилактики ВСС (21 из 32—65,6%) в сравнении с группой первичной профилактики (7 из 35 — 20%); ОШ = 7,6 (95% доверительный интервал 2,5—23,5). У 22 (78,6%) больных возникающие пароксизмы ЖТ и ФЖ хотя бы однажды требовали для их устранения нанесения разрядов ИКД, у 6 (21,4%) пациентов — устойчивые эпизоды желудочковых аритмий купировались только с помощью учащающей стимуляции. У 8 (28,5%) больных наблюдалось более двух рецидивов ЖТ или ФЖ в течение суток (со-

стояние электрического шторма), которые во всех случаях были устранены повторными разрядами ИКД.

Для оценки возможной роли дыхательных нарушений сна в возникновении рецидивов желудочковых аритмий был проведен сравнительный статистический анализ ряда клинических и инструментальных признаков между условно выделенными нами двумя группами больных: 1 — с отсутствием дыхательных нарушений или легкой степенью их выраженности и 2 — с наличием среднетяжелой и тяжелой формами дыхательных расстройств (таблица).

Существенно различаясь по степени выраженности дыхательных нарушений во время сна, группы были сопоставимы по возрастной и половой характеристикам, индексу массы тела, основной патологии сердца, приведшей к развитию ЖТ/ФЖ, проявлениям ХСН, показаниям по установке ИКД, типам приборов и проводимой антиаритмической терапии. Больные 2-й группы статистически значимо отличались от больных 1-й группы большими показателя-

ми конечно-диастолического ( $p=0,009$ ) и конечно-систолического ( $p=0,003$ ) объемов левого желудочка, а также имели меньшую фракцию выброса (тенденция к достоверности различий —  $p=0,08$ ).

Анализ данных ИКД не выявил достоверных различий между группами в доле больных с рецидивами устойчивых желудочковых аритмий, суточном (день—ночь) их распределении, необходимости нанесения электрических разрядов для купирования ЖТ и ФЖ, а также в склонности к непрерывно-рецидивирующему их течению (электрический шторм). Кроме того, группы не различались по числу больных с фибрилляцией и трепетанием предсердий, особенностям их клинического течения (постоянная или пароксизмальная формы) и срабатываниям ИКД в ответ на высокую частоту сокращения желудочков при их возникновении.

Результаты, полученные в нашей работе, не показали увеличения риска рецидивов ЖТ или ФЖ в зависимости от наличия среднетяжелых и тяжелых нарушений дыхания во время сна у больных с ИКД, что близко к данным других исследований [19—23]. Тем не менее эти результаты отличаются от данных ряда работ, показавших возрастание такого риска [24—28].

Все цитируемые исследования включали больных с ИКД, установленными как для первичной, так и для вторичной профилактики ВСС, длительность наблюдения колебалась от 6 до 48 мес. Доля пациентов с ИБС и постинфарктным кардиосклерозом в большинстве работ была более 40%, более 60% лиц имели признаки ХСН выше 1 ФК. У большинства больных определена среднетяжелая и тяжелая степень дыхательных расстройств, до 50% лиц имели значимые эпизоды центрального апноэ. По указанным параметрам эти исследования в целом согласуются с данными нашей работы. Одной из возможных причин противоречивых результатов, поднимающих вопрос о роли дыхательных нарушений во время сна в развитии ЖТ/ФЖ, могут быть различные критерии, выбранные для сравнительного анализа данных о наличии рецидивов желудочковых аритмий. В нашей работе, как и в двух других [19, 28], сравнивалось число больных, имевших ЖТ и ФЖ, в группах с различной степенью выраженности дыхательных нарушений. Обратная постановка задачи для поиска предикторов устойчивых желудочковых аритмий, включая obstructивное и центральное апноэ, была сформулирована в работе [22]. В двух исследованиях [26, 27] в качестве критерия использовалось время до первого срабатывания ИКД в ответ на ЖТ/ФЖ. В трех работах [20, 21, 23] общее число шоковых разрядов ИКД у всех больных было пересчитано на каждого пациента в течение месяца наблюдения.

Даже положительные результаты работ (с точки зрения выявления связи дыхательных нарушений сна с развитием

рецидивов желудочковых аритмий) необходимо интерпретировать с осторожностью, поскольку исследования носили наблюдательный характер и были либо когортными, либо имели дизайн «случай—контроль». Выполнение рандомизированных контролируемых исследований в сопоставимых группах больных на фоне терапии, направленной на коррекцию дыхательных нарушений сна, возможно, однако следует учитывать особенности этих нарушений у такой тяжелой категории больных. Значительная доля центрального апноэ в структуре дыхательных нарушений сна накладывает определенные ограничения как на эффективность приборов для коррекции дыхательных расстройств, так и ставит вопросы о безопасности их применения у больных с ХСН. Отсутствие эффекта ПАП-терапии на эпизоды центрального апноэ и смертность у больных с ХСН в исследовании CANPAP [29], а также увеличение общей смертности на фоне использования адаптивной сервовентиляции для устранения центральных остановок дыхания в исследовании SERVE-HF [30] у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка являются тому подтверждением. Информация о других методах лечения центрального апноэ, в частности применение стимуляции диафрагмального нерва, ограничиваются отдельными работами с включением небольшого числа больных, в которых нет данных отдаленного наблюдения, и описывается большое число побочных действий [31]. Перспективы лечения больных такой категории видятся в правильной коррекции проявлений ХСН как основной причины центральных дыхательных нарушений сна и использовании приборов для ПАП-терапии в случаях значимого СОАС. Следует учитывать, что другие известные факторы, отличные от дыхательных нарушений сна, такие как ишемия миокарда, усугубление ХСН, учащение желудочковой эктопической активности, могут быть более значимыми и увеличивать риск рецидивов ЖТ и ФЖ у больных с ИКД.

## Выводы

1. Среднетяжелые и тяжелые дыхательные нарушения во время сна выявляются у 61% больных с ИКД. Во всех случаях они носят obstructивный характер, но у 28,5% пациентов сочетаются со значимыми эпизодами центрального апноэ.
2. Наличие среднетяжелых и тяжелых дыхательных нарушений сна у больных с ИКД не сопровождается увеличением риска рецидивов ЖТ и ФЖ.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The Occurrence of Sleep-Disordered Breathing among Middle Aged Adults. *New England Journal of Medicine*. 1993;328(17):1230-1235. <https://doi.org/10.1056/NEJM199304293281704>
2. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: A population health perspective. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002;165(9):1217-1239. <https://doi.org/10.1164/rccm.2109080>
3. Wolk R, Kara T, Somers VK. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Circulation*. 2003;108(1):9-12. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000072346.56728.E4>
4. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;365(9464):1046-1053. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)71141-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71141-7)

5. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawab R, Kirchner HL, Sahadevan J, Redline S; Sleep Heart Health Study. Sleep Heart Health Study. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006;173(8):910-916. <https://doi.org/10.1164/rccm.200509-1442OC>
6. Wang H, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Mak S, Chiu K-L, Rutanaumpawan P, Tomlinson G, Bradley TD. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(15):1625-1631. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.12.046>
7. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(8):686-717. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.05.002>
8. Young T, Finn ML, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, Stubbs R, Hla KM. Sleep Disordered Breathing and Mortality: Eighteen-Year Follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep*. 2008;31(8):1071-1078.
9. Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, Redline S, Brown DL, El-Sherif N, Mehra R, Bozkurt B, Ndumele CE, Somers VK. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144(3):e56-e67. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000988>
10. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day—Night Pattern of Sudden Death in Obstructive Sleep Apnea. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(12):1206-1214. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041832>
11. Gami AS, Olson EJ, Shen WK, Wright RS, Ballman KV, Hodge DO, Herges RM, Howard DE, Somers VK. Obstructive Sleep Apnea and the Risk of Sudden Cardiac Death: A Longitudinal Study of 10,701 Adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(7):610-616. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.04.080>
12. Kwon Y, Koene R, Kwon O, Kealhofer JV, Adabag S, Duval S. Effect of Sleep-Disordered Breathing on Appropriate Implantable Cardioverter-defibrillator Therapy in Patients With Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2017;10(2):e004609. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.116.004609>
13. Лебедева В.К., Любимцева Т.А., Лебедев Д.С. Анализ электротерапии кардиовертерами-дефибрилляторами, имплантируемыми с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(7):26-32. Lebedeva VK, Lyubimtseva TA, Lebedev DS. Analysis of electrotherapy with cardioverter defibrillators implanted for the primary prevention of sudden cardiac death. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(7):26-32. (In Russ.).
14. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Ward SLD, Tangredi MM; American Academy of Sleep Medicine. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2012;8:597-619. <https://doi.org/10.5664/jcs.m.2172>
15. Raghuram A, Clay R, Kumbam A, Tereshchenko LG, Khan A. A Systematic Review of the Association between Obstructive Sleep Apnea and Ventricular Arrhythmias. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2014;10(10):1155-1160. <https://doi.org/10.5664/jcs.m.4126>
16. Naughton MT. Cheyne-Stokes respiration: friend or foe? *Thorax*. 2012;67(4):357-360. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200927>
17. Fox H, Bitter T, Gutleben K-J, Horstkotte D, Oldenburg O. Cardiac or Other Implantable Electronic Devices and Sleep-disordered Breathing — Implications for Diagnosis and Therapy. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*. 2014;3(2):116-119. <https://doi.org/10.15420/aer.2014.3.2.116>
18. Pearse SG, Cowie MR, Sharma R, Vazir A. Sleep-disordered Breathing in Heart Failure. *European Cardiology Review*. 2015;10(2):89-94. <https://doi.org/10.15420/ecr.2015.10.2.89>
19. Fries R, Bauer D, Heisel A, Juhasz J, Fichter J, Schieffer H, Sybrecht GW. Clinical significance of sleep-related breathing disorders in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 1999;22(1 pt 2):223-227. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1999.tb00337.x>
20. Staniforth AD, Sporton SC, Early MJ, Wedzicha JA, Nathan AW, Schilling RJ. Ventricular arrhythmia, Cheyne-Stokes respiration, and death: observations from patients with defibrillators. *Heart*. 2005;91(11):1418-1422. <https://doi.org/10.1136/hrt.2004.042440>
21. Tomaello L, Zanolta L, Vassanelli C, LoCascio V, Ferrari M. Sleep disordered breathing is associated with appropriate implantable cardioverter defibrillator therapy in congestive heart failure patients. *Clinical Cardiology*. 2010;33(2):E27-E30. <https://doi.org/10.1002/clc.20602>
22. Grimm W, Apelt S, Timmesfeld N, Koehler U. Sleep-disordered breathing in patients with implantable cardioverter-defibrillator. *Europace*. 2013;15:515-522. <https://doi.org/10.1093/europace/eus356>
23. Khan A, Clay RD, Singh A, Lal C, Tereshchenko LG. Ventricular Arrhythmias in Patients with Implanted Cardiac Devices at High Risk of Obstructive Sleep Apnea. *Medicina*. 2022;58(6):757. <https://doi.org/10.3390/medicina58060757>
24. Serizawa N, Yumino D, Kajimoto K, Tagawa Y, Takagi A, Shoda M, Kasanuki H, Hagiwara N. Impact of sleep-disordered breathing on life-threatening ventricular arrhythmia in heart failure patients with implantable cardioverter-defibrillator. *American Journal of Cardiology*. 2008; 102(8):1064-1068. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.05.057>
25. Zeidan-Shwiri T, Aronson D, Atalla K, Blich M, Suleiman M, Marai I, Gepestein L, Lavie L, Lavie P, Boulos M. Circadian pattern of life-threatening ventricular arrhythmia in patients with sleep disordered breathing and implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm*. 2011;8(5):657-662. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.12.030>
26. Bitter T, Westerheide N, Prinz C, Hossain MS, Vogt J, Langer C, Horstkotte D, Oldenburg O. Cheyne-Stokes respiration and obstructive sleep apnoea are independent risk factors for malignant ventricular arrhythmias requiring appropriate cardioverter-defibrillator therapies in patients with congestive heart failure. *European Heart Journal*. 2011;32(1):61-74. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq327>
27. Bitter T, Gutleben K-J, Nöcker G, Westerheide N, Prinz C, Dimitriadis Z, Horstkotte D, Vogt J, Oldenburg O. Treatment of Cheyne-Stokes respiration reduces arrhythmic events in chronic heart failure. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2013;24(10):1132-1140. <https://doi.org/10.1111/jce.12197>
28. Kreuz J, Skowasch D, Horlbeck F, Atzinger C, Schrickel JW, Lorenzen H, Nickenig G, Schwab JO. Usefulness of sleep-disordered breathing to predict occurrence of appropriate and inappropriate implantable-cardioverter defibrillator therapy in patients with implantable cardioverter-defibrillator for primary prevention of sudden cardiac death. *American Journal of Cardiology*. 2013;111(9):1319-1323. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.01.277>
29. Arzt M, Floras JS, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, Ferguson K, Belenkie I, Pfeifer M, Fleetham J, Hanly P, Smilovitch M, Ryan C, Tomlinson G, Bradley TD; CANPAP Investigators. Suppression of Central Sleep Apnea by Continuous Positive Airway Pressure and Transplant-Free Survival in Heart Failure A Post Hoc Analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients With Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP). *Circulation*. 2007;115(25):3173-3180. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.683482>
30. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho M-P, Erdmann E, Levy P, Simonds AK, Somers VK, Zannad F, Teschler H. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(12):1095-1105. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506459>
31. Abraham WT, Jagielski D, Oldenburg O, Augustini R, Krueger S, Kolodziej A, Gutleben K-J, Khayat R, Merliss A, Harsch MR, Holcomb RG, Javaheri S, Ponikowski P; remedē Pilot Study Investigators. Phrenic Nerve Stimulation for the Treatment of Central Sleep Apnea. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;3(5):360-369. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.12.013>

Поступила 06.10.2023

Received 06.10.2023

Принята к публикации 12.10.2023

Accepted 12.10.2023

## Сравнение результатов ангиокорегистрации моментального резерва кровотока с «виртуальным стентированием» и фактического стентирования при диффузном и многоуровневом поражении коронарных артерий

© Д.С. БУБНОВ, Р.В. АТАНЕСЯН, З.Б. КАРДАНАХИШВИЛИ, Н.С. ШАМРИНА, Ю.Г. МАТЧИН

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

### Резюме

**Цель исследования.** Определить диагностическую точность методики оценки моментального резерва кровотока (МРК) с «виртуальным стентированием» для оценки физиологической значимости отдельных стенозов при многоуровневом и диффузном поражении коронарных артерий (КА).

**Материал и методы.** В исследование включено 57 пациентов с хронической ишемической болезнью сердца с диффузными и/или многоуровневыми коронарными стенозами и значением индекса МРК  $\leq 0,89$ . В 59 КА выполнено «виртуальное стентирование» с расчетом прогнозируемого МРК до чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и баллонная ангиопластика со стентированием с расчетом фактического МРК после ЧКВ.

**Результаты.** Получены сопоставимые значения прогнозируемого МРК до ЧКВ 0,94 [0,92; 0,95] и фактического МРК после ЧКВ 0,91 [0,90; 0,93]. Средняя разница фактического и прогнозируемого МРК для общей группы составила  $2,3 \pm 3,44\%$ , для многоуровневых поражений  $2,1 \pm 3,34\%$ , для диффузных поражений  $2,8 \pm 3,7\%$ . Уровень абсолютной процентной погрешности в общей группе составил 2,21% (95% ДИ 1,61—3,28) и не превышал показателя 95-го перцентиля (8,11%), что указывает на хорошую точность прогнозируемых ангиокорегистрацией МРК-показателей.

**Заключение.** У больных с многоуровневым и диффузным поражением КА ангиокорегистрация МРК с «виртуальным стентированием» может использоваться для предварительной оценки и моделировании результата планируемого ЧКВ.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, диффузное поражение коронарных артерий, многоуровневое поражение коронарных артерий, моментальный резерв кровотока, «виртуальное стентирование».

### Информация об авторах:

Бубнов Д.С. — <https://orcid.org/0000-0003-1538-2761>

Атанесян Р.В. — <https://orcid.org/0000-0003-3522-9537>

Карданахишвили З.Б. — <https://orcid.org/0000-0001-9739-6432>

Шамрина Н.С. — <https://orcid.org/0000-0001-9778-5825>

Матчин Ю.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-0200-852X>

**Автор, ответственный за переписку:** Бубнов Д.С. — e-mail: [bubnowdima@mail.ru](mailto:bubnowdima@mail.ru)

### Как цитировать:

Бубнов Д.С., Атанесян Р.В., Карданахишвили З.Б., Шамрина Н.С., Матчин Ю.Г. Сравнение результатов ангиокорегистрации моментального резерва кровотока с «виртуальным стентированием» и фактического стентирования при диффузном и многоуровневом поражении коронарных артерий. *Кардиологический вестник*. 2023;18(4):92–101.

<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231804192>

## Angiocoregistration of instantaneous wave-free ratio using “virtual stenting” and results of real stenting in patients with coronary artery disease and diffuse coronary artery lesions

© D.S. BUBNOV, R.V. ATANESYAN, Z.B. KARDANAKHISHVILI, N.S. SHAMRINA, Y.G. MATCHIN

Chazov National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russian Federation

### Abstract

**Objective.** To analyze diagnostic accuracy of instantaneous wave-free ratio with «virtual stenting» for assessing severity of coronary stenoses in patients with diffuse lesions of coronary arteries.

**Material and methods.** The study included 57 patients with chronic coronary artery disease, diffuse and/or multilevel coronary lesions and iFR  $\leq 0.89$ . «Virtual stenting» with analysis of apparent iFR before PCI was performed in 59 coronary arteries. Moreover, balloon angioplasty with stenting was followed by assessment of actual iFR after PCI.

**Results.** We obtained similar apparent iFR before PCI (0.94 [0.92; 0.95]) and actual iFR after PCI (0.91 [0.90; 0.93]). Mean difference between these values in the overall group was  $2.3 \pm 3.4\%$ , for multilevel lesions —  $2.1 \pm 3.3\%$ , for diffuse lesions  $2.8 \pm 3.7\%$ . Absolute percentage error in the overall group was 2.21% (95% CI 1.61—3.28) and did not exceed the 95<sup>th</sup> percentile (8.11%). This finding indicates adequate accuracy of indicators predicted by iFR angiographic registration.

**Conclusion.** Angiographic registration of iFR with «virtual stenting» can be used for preliminary assessment and modeling of results of elective PCI in patients with multilevel and diffuse coronary lesions.

**Keywords:** coronary artery disease, diffuse lesion of coronary arteries, multilevel lesion of coronary arteries, iFR with reverse branching, angiographic registration of iFR, «virtual stenting».

#### Information about the authors:

Bubnov D.S. — <https://orcid.org/0000-0003-1538-2761>

Atanesyan R.V. — <https://orcid.org/0000-0003-3522-9537>

Kardanakhishvili Z.B. — <https://orcid.org/0000-0001-9739-6432>

Shamrina N.S. — <https://orcid.org/0000-0001-9778-5825>

Matchin Yu.G. — <https://orcid.org/0000-0002-0200-852X>

**Corresponding author:** Bubnov D.S. — e-mail: bubnowdima@mail.ru

#### To cite this article:

Bubnov DS, Atanesyan RV, Kardanakhishvili ZB, Shamrina NS, Matchin YuG. Angiographic registration of instantaneous wave-free ratio using “virtual stenting” and results of real stenting in patients with coronary artery disease and diffuse coronary artery lesions. *Russian Cardiology Bulletin*. 2023;18(4):92–101. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231804192>

## Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему остается основной причиной смертности и потери трудоспособности среди лиц зрелого и пожилого возраста [1, 2]. Учитывая системный характер атеросклероза, помимо фокальных стенозов в клинической практике часто встречаются диффузные и многоуровневые поражения коронарных артерий (КА), эндоваскулярное лечение которых ассоциировано с худшим отдаленным прогнозом [3, 4]. Существует ряд нерешенных вопросов как относительно диагностической стратегии, так и лечебной тактики у такой категории больных. При множественных стенозах КА выбор метода лечения может зависеть от определения функциональной значимости каждого поражения по отдельности, что на практике является сложно выполнимой задачей, особенно когда в распоряжении врача имеются только данные коронароангиографии (КАГ) и неинвазивных стресс-тестов, не позволяющих определить участки пораженной артерии, ответственные за ишемию и достоверно требующие лечения. Поэтому разработка и внедрение в клиническую практику методов, предоставляющих возможность проводить детальное физиологическое «картирование» на всем протяжении пораженной КА, актуальны в настоящее время.

За последние 20 лет рандомизированные контролируемые исследования установили клиническую и прогностическую пользу использования инвазивных методов физиологической оценки коронарного кровотока (фракционный резерв кровотока — ФРК; моментальный резерв кровотока — МРК) для определения показаний к реваскуляризации миокарда у пациентов со стабильной ИБС [5–7], что отражено в современных клинических рекомендациях [8–10]. Наряду с этим есть сообщения, что методика определения МРК, относящаяся к индексам покоя (не требует введения гиперемического препарата), менее подвержена ошибкам при многоуровневых и тандемных поражениях [11]. Несколько лет назад появилась автоматизированная система синхронизации данных МРК с обратной протяжкой проводника (*англ.* pullback-iFR) и инвазивной

коронароангиографией (ангиокорегистрация МРК) [12]. Стало возможным интраоперационно формировать интуитивно понятную физиологическую карту градиентов давления на всем протяжении КА. Специальное программное обеспечение позволило оценивать индивидуальный гемодинамический вклад каждого отдельного стеноза и симулировать процедуры возможных вариантов стентирования, тем самым прогнозируя потенциальное изменение индекса МРК после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Предварительные многочисленные исследования свидетельствуют о перспективности применения ангиокорегистрации МРК для планирования и оптимизации результатов ЧКВ [13, 14].

Цель нашего исследования — оценить соответствие между прогнозируемым МРК до ЧКВ при использовании ангиокорегистрации МРК с «виртуальным стентированием» и фактическим МРК после ЧКВ у пациентов с ИБС с многоуровневым и диффузным поражениями КА.

## Материал и методы

В исследование было включено 57 пациентов со стабильной ИБС, у которых имелись клинические показания для планового ЧКВ и при коронарографии выявлены диффузные и/или многоуровневые поражения КА со значением индекса МРК  $\leq 0,89$ . Мужчин было 44 (77,2%), средний возраст составил  $62,1 \pm 8,7$  года, минимальный — 33 года, максимальный — 76 лет. Ранее инфаркт миокарда (ИМ) перенесли больше половины больных (56,1%), а ЧКВ в анамнезе проводилось у 76,5% пациентов. Клинические характеристики пациентов представлены в **табл. 1**.

Критерии невключения в исследование: отсутствие функционально значимого стеноза целевой КА (МРК  $< 0,89$ ); острый коронарный синдром сроком менее 30 дней; тяжелые клапанные патологии сердца, требующие хирургической коррекции; хроническая сердечная недостаточность 4 функционального класса по классификации NYHA (New York Heart Association); хроническая окклюзия целевой КА;

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, n=57

Table 1. Clinical characteristics of patients, n=57

Характеристика	n=57
Возраст, лет*	62,1 (±8,7)
Мужской пол, n (%)	44 (77,2)
Женский пол, n (%)	13 (22,8)
АГ, n (%)	51 (89,5)
СД, n (%)	15 (26,3)
Гиперлипидемия, n (%)	51 (89,5)
Курение, n (%)	31 (54,4)
Наследственность, n (%)	11 (19,3)
ПИКС, n (%)	32 (56,1)
ЧКВ в анамнезе, n (%)	39 (76,5)
ЧКВ целевой артерии, n (%)	15 (38,5)
Ожирение, n (%)	33 (57,9)
Стенокардия напряжения 1 ФК, n (%)	1 (1,8)
Стенокардия напряжения 2 ФК, n (%)	28 (49,1)
Стенокардия напряжения 3 ФК, n (%)	24 (42,1)
Безболевая ишемия миокарда, n (%)	4 (7)
ФВ ЛЖ <45%, n (%)	1 (1,8)

Примечание. \* — среднее ± стандартное отклонение; АГ — артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; ФК — функциональный класс; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Note. \* — mean ± standard deviation; AH — arterial hypertension; DM — diabetes mellitus; PICS — post-infarction cardiosclerosis; PCI — percutaneous coronary intervention; LVEF — left ventricular ejection fraction.

операция коронарного шунтирования в анамнезе; противопоказания к назначению антиагрегантной терапии.

КАГ проводилась на рентгенангиографических аппаратах AlluraXper FD-10 и Azurion 7 M20 (Philips, Нидерланды). В качестве оперативного доступа использовались лучевая или локтевая артерия [15, 16]. Автоматизированный анализ количественных характеристик стенозов проводился программным обеспечением Philips на кадре с максимальной степенью сужения КА.

Для измерения МРК в устье левой или правой КА устанавливался направляющий катетер 6F без боковых отверстий и затем датчик давления проводника Verrata (Philips/Volcano, Амстердам, Нидерланды) располагался на 1—2 мм дистальнее кончика направляющего катетера. При наличии устьевого поражения исследуемой артерии датчик давления располагался в аорте. После выполнения нормализации ФРК-проводника (выравнивание кривых давления, регистрируемых на диагностическом катетере в аорте и на кончике ФРК-проводника) датчик заводился в исследуемую артерию и располагался не менее чем на 10 мм дистальнее всех стенозов. Измерение МРК производилось не менее чем через 2 мин после последнего введения контрастного вещества и последующего промывания системы 0,9% раствором натрия хлорида. Стандартный индекс МРК рассчитывался на установке Volcano S5i (Volcano Corporation, США).

После 3-кратной оценки дистального МРК выполнялась ручная равномерная обратная протяжка проводника по всей длине исследуемой артерии со скоростью 1—2 мм/с до достижения кончика направляющего катетера. Значение МРК автоматически и непрерывно рассчитывалось

системой при каждом сердечном сокращении, таким образом формируя кривую изменения градиентов давления МРК во время ретроградного движения датчика от дистального участка до устья исследуемой КА. По завершении обратной протяжки выполнялся обязательный контроль нормализации в устье целевой артерии и в случае смещения отношения Pd/Pa  $\geq \pm 0,03$  исследование считалось некорректным и после проведения повторной нормализации проводника поэтапно повторялось [13, 17].

На рабочей станции SyncVision (Philips/Volcano, Нидерланды) выполнялась автоматическая обработка и синхронизация данных изменений МРК (градиентов МРК), полученных при обратной протяжке проводника, с ранее выполненной ангиограммой (ангиокорегистрации МРК). Каждое изменение градиента МРК ( $\Delta$ МРК) на 0,01 единицы маркировалось системой желтой точкой, наложенной на ангиограмму исследуемой КА. При необходимости для корректного картирования  $\Delta$ МРК выполнялось ручное редактирование пути движения проводника относительно заполненного контрастным веществом контура артерии. На рабочей станции SyncVision проводилось «виртуальное стентирование» с расчетом прогнозируемого МРК. Значение прогнозируемого МРК рассчитывалось системой с помощью следующей формулы: iFR Estimate = iFR Distal +  $\Sigma$   $\Delta$ МРК выбранного участка артерии, где iFR Estimate — прогнозируемый «виртуальным стентированием» индекс МРК, iFR Distal — дистальный индекс МРК,  $\Sigma$   $\Delta$ МРК — алгебраическая сумма  $\Delta$ МРК (маркировка системой: 1 желтая точка = 0,01  $\Delta$ МРК).

Баллонную ангиопластику со стентированием выполняли по стандартной методике. Успешной считалась процедура с достижением резидуального сужения не более 30%, антеградным кровотоком степени ТИМІ ІІІ и отсутствием главных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть, ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения). После достижения оптимального по ангиографическим критериям результата ЧКВ выполнялись определение фактического МРК и контрольная ангиокорегистрация МРК. Расположение датчика давления соответствовало участку артерии, где до ЧКВ проводилась ангиокорегистрация МРК с «виртуальным стентированием». Ангиограмма для формирования контрольной ангиокорегистрации МРК выполнялась в той же проекции, как при исследовании до ЧКВ.

Исследования проводились на базе лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях при отделе амбулаторных лечебно-диагностических технологий НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России. Протокол исследования был одобрен независимым этическим комитетом клинических исследований ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России. Все пациенты перед включением в исследование подписывали стандартную форму информированного согласия на проведение КАГ, определение МРК и выполнение ЧКВ.

#### Статистический анализ

Статистическая обработка и анализ данных выполнялись с помощью прикладного программного обеспечения MedCalc v.20.104 (MedCalc Software Ltd., Остенде,

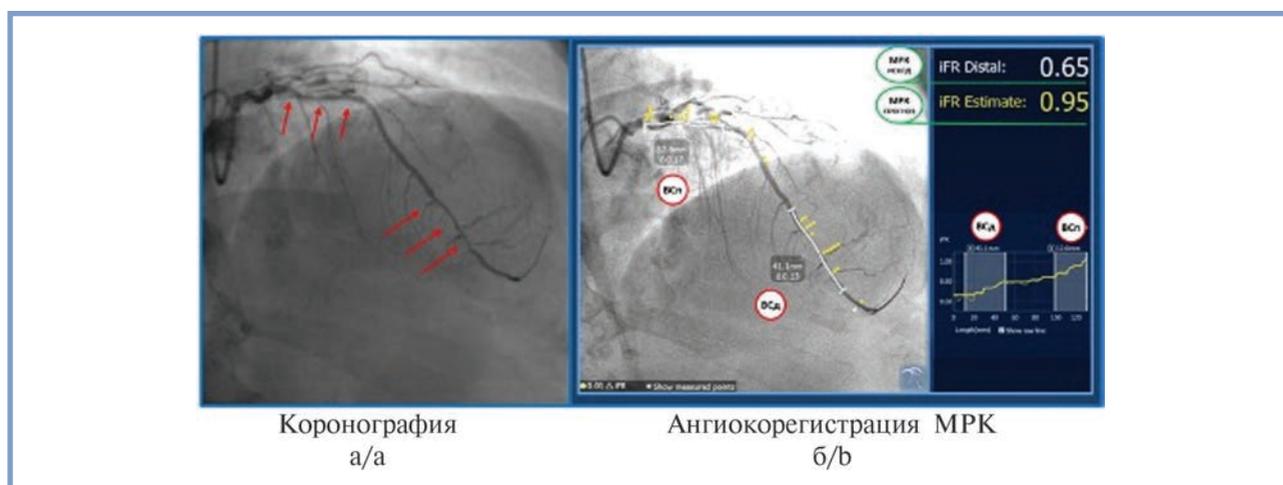
**Таблица 2.** Распространенность поражения коронарных артерий, по данным диагностической КАГ, у пациентов, включенных в исследование

**Table 2.** Coronary artery lesions in study patients

Артерии	n (%)	Сегмент	n (%)
ПНА	41 (69,4)	Проксимальный	35 (27,1)
ОА	9 (15,3)	Средний	50 (38,8)
ПКА	9 (15,3)	Дистальный	44 (34,1)

Примечание. ОА — огибающая артерия; ПКА — правая коронарная артерия; ПНА — передняя нисходящая артерия.

Note. OA — Left circumflex coronary artery; RCA — right coronary artery; LAD — Left anterior descending artery.



**Рис. 1.** Коронарограмма и ангиокорегистрация МРК передней нисходящей артерии (ПНА).

а — красными стрелками указаны стенозы в дистальном и проксимальном сегментах ПНА; б — ВС<sub>д</sub> — «виртуальный стент» дистального сегмента с расчетной длиной 41,1 мм; ВС<sub>п</sub> — «виртуальный стент» проксимального сегмента с расчетной длиной 32,6 мм; МРКисход — дистальный индекс МРК исходно; МРКпрогноз — прогнозируемый индекс МРК после «виртуального стентирования» с имплантацией двух стентов; желтая точка — снижение ΔМРК на 0,01; белыми кривыми с указанием длины и ΔМРК выбранного участка ангиограммы обозначены участки «виртуального стентирования».

**Fig. 1.** Coronary angiography and angioco-registration of iFR in the left anterior descending artery (LAD).

а — red arrows indicate distal and proximal LAD stenoses; б — ВС<sub>д</sub> — «virtual stent» in distal segment with an estimated length of 41.1 mm; ВС<sub>п</sub> — «virtual stent» in proximal segment with an estimated length of 32.6 mm; МРКисход — distal iFR at baseline; МРКпрогноз — predicted iFR after «virtual stenting» with implantation of 2 stents; yellow dot — iFR decrease by 0.01; white curves indicating length and Δ iFR — segments of «virtual stenting».

Бельгия). Количественные данные представлены в виде средней и стандартного отклонения  $M(SD)$ , ошибкой средней (SE), 95% доверительный интервал (ДИ) для средней, минимального и максимального значения выборки, медианы (Me) и квартилей (Q25%; Q75%). Сила и направление связи между двумя измерениями анализировались с помощью непараметрического коэффициента корреляции (Rho) Спирмена. Характеристики связи и зависимость между значениями показателей описывались с помощью линейной регрессии.

Для оценки согласованности изучаемых измерений, наличия систематических смещений и выбросов выполнялось построение графика Бланда—Альтмана с расчетом показателя средней систематической разницы, стандартного отклонения, стандартной ошибки средней и 95% ДИ различий. Выполнялось определение пределов согласия и расчет величины абсолютной процентной погрешности (в соответствии с формулой: абсолютная процентная погрешность =  $100 \times \text{ABS}[(\text{sim}-\text{ref})/\text{ref}]$ , где sim — симулированное значение до ЧКВ, а ref — фактическое значение МРК после ЧКВ) ее 95-го перцентиля и 95% ДИ погрешности. Если абсолютная процентная погрешность между прогнозируемым и фактическим значением не превышала значения 95-го перцентиля, принималось предположение о ее

незначимости и высокой степени соответствия между показателями. Критический уровень значимости при тестировании статистических гипотез принимался при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В период с января 2021 г. по август 2023 г. в исследовании на проспективной основе было включено 57 больных (59 КА). По данным диагностической КАГ (табл. 2), чаще встречались пациенты с поражением ПНА (69,4%). В 42 (71,2%) случаях отмечался многоуровневый характер поражения, в 17 (28,8%) случаях — диффузный. Диффузное поражение определялось как стеноз протяженностью  $\geq 20$  мм, многоуровневое — как два или более локальных стеноза ( $< 20$  мм), разделенных ангиографически нормальными участками  $\geq 10$  мм в одной эпикардиальной КА [17].

Средняя степень стеноза КА в изучаемой когорте составила 73,8% (95% ДИ 70,3—77,2) (табл. 3). Среднее значение индекса МРК до ЧКВ составило  $0,76 \pm 0,14$ , минимальное — 0,34, максимальное — 0,89. У подавляющего большинства больных удалось достичь значений показателя МРК  $\geq 0,9$  как в процессе виртуального стентирования, так и в результате фактического стентирования. Осложнений,

**Таблица 3.** Степень стеноза коронарных артерий, показатели МРК до проведения ЧКВ, полученные в результате «виртуального стентирования», и после проведения ЧКВ**Table 3.** Coronary artery stenosis, iFR before PCI in “virtual stenting” and after PCI

Показатель	Среднее	95% ДИ для среднего	СКО	СО	Медиана с квартилями [25%; 75%]	Минимальное; Максимальное
Стеноз, %	73,75	(70,30; 77,19)	13,22	1,72	75,0 [65,0; 85,0]	50,0; 99,0
МРК до ЧКВ	0,76	(0,72; 0,79)	0,14	0,02	0,80 [0,75; 0,85]	0,34; 0,89
МРК прогнозируемое (до ЧКВ)	0,94	(0,92; 0,95)	0,04	0,01	0,93 [0,91; 0,97]	0,80; 1,00
МРК фактическое (после ЧКВ)	0,91	(0,90; 0,93)	0,06	0,01	0,91 [0,90; 0,94]	0,60; 1,00

Примечание. ДИ — доверительный интервал; СКО — среднееквадратичное отклонение; СО — стандартная ошибка; МРК — моментальный резерв кровотока; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Note. CI — confidence interval; SD — standard deviation; SE — standard error; iFR — instantaneous wave-free ratio; PCI — percutaneous coronary intervention.

связанных как с процедурой ЧКВ, так и с манипуляциями проводником для оценки МРК не отмечено.

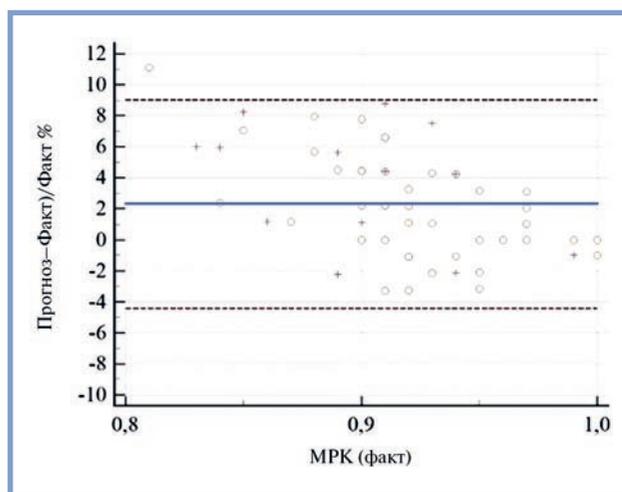
Для оценки разности значений МРК, полученных по данным «виртуального стентирования» и показателями МРК, зарегистрированными после выполнения фактического ЧКВ, был построен график Бланда—Альтмана (рис. 2). Установлено, что разности между симулированным и фактическим значением равномерно распределены вокруг нулевой линии (среднего смещения), систематического отклонения от среднего и систематических выбросов не отмечалось, что указывает на хорошую согласованность между изучаемыми показателями.

В результате количественной оценки согласованности (табл. 4) выявлено, что средние систематические различия в общей группе и в подгруппах с многоуровневым и диффузным типом поражения составляли от 2,10 до 2,81%, что может указывать на наличие некоторой систематической ошибки прогнозируемых значений МРК относительно фактических значений после ЧКВ, а достаточно широкий предел согласованности может указывать на существенность различий между симулированными и фактическими значениями.

Полученные коэффициенты корреляции 0,65—0,70 указывают на наличие некоторой умеренной прямой связи между значениями ( $p < 0,001$ ). В результате линейного регрессионного анализа статистически значимые связи между симулированными и фактическими значениями МРК были подтверждены для общей группы и подгруппы с многоуровневыми поражениями, тогда как в подгруппе с диффузными поражениями зависимость оказалась статистически не значимой, однако отмечалось наличие тенденции к статистической значимости ( $p = 0,0788$ ).

Медиана абсолютной процентной погрешности варьировалась от 2,21 до 2,25% и не превышала показателя 95-го перцентиля, что указывает на относительно невысокий уровень ошибки прогнозируемых значений в целом и соответствии между измерениями.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что прогнозируемые «виртуальным стентированием» значения МРК имеют небольшую систематическую разницу по сравнению с фактическими значениями, зарегистрированными после выполнения ЧКВ. Уровень абсолютной процентной погрешности относительно низкий, что указывает на хорошую точность прогнозируемых показателей. На основании представленных данных прогнозируемые значения МРК могут считаться сопоставимыми с фактическими значениями МРК после проведения ЧКВ с невысокой погрешностью. Применение метода



**Рис. 2.** График Бланда—Альтмана, характеризующий согласованность между прогнозируемым и фактическим значением МРК после выполнения ЧКВ для общей группы, для пациентов с многоуровневыми (круг) и диффузными поражениями (крест).

Диаграмма демонстрирует распределение разностей между методами в зависимости от средних измерений. Средняя разность между методами отображается горизонтальной синей сплошной линией. Диапазон вариации разностей (предел согласованности) представлен в виде красных пунктирных линий.

**Fig. 2.** Bland-Altman plot characterizing the agreement between apparent and actual iFR after PCI in the overall group, patients with multilevel (circle) and diffuse lesions (cross).

The diagram demonstrates distribution of between-method differences depending on means. Mean between-method difference is shown as a horizontal blue solid line. Difference variation range (consistency limit) is represented by red dotted lines.

ангиокорегистрации МРК с «виртуальным стентированием» может использоваться для предварительной оценки и моделирования результата планируемого ЧКВ.

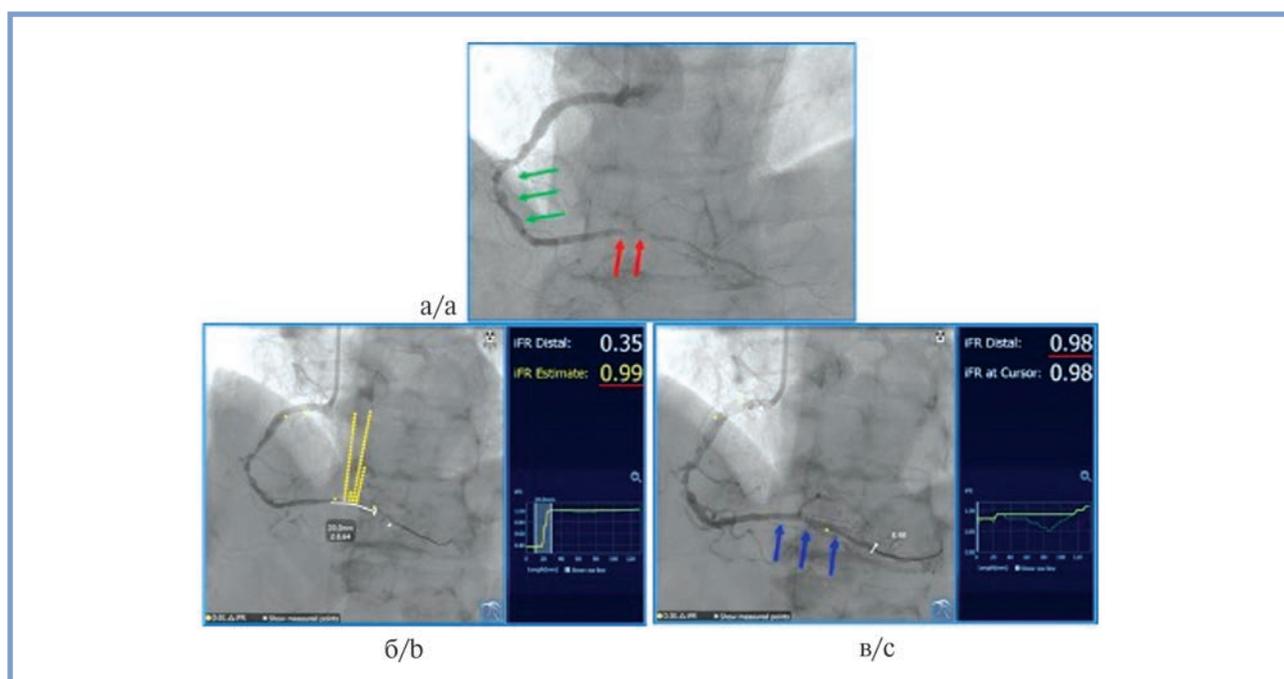
**Клинический пример 1.** Больная А., 69 лет, поступила с жалобами на боли ангинозного характера при физических нагрузках средней интенсивности в течение 6 мес. Факторы риска развития ИБС: гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа, гиперлипидемия (при поступлении на фоне приема аторвастатина 40 мг — ЛНП 4,1 ммоль/л, триглицериды 2,26 ммоль/л), курение, отягощенный семейный анамнез. По данным КАГ, в правой коронарной артерии (ПКА) выявлен протяженный стеноз среднего сегмента 80—85% и субтотальный стеноз дистального сегмента с переходом на устье и проксимальную треть задней нисходящей артерии (ЗНА) (рис. 3, а). Выполнено измерение

**Таблица 4. Сопоставимость прогнозируемого значения МРК и фактического после проведения ЧКВ в общей группе и у пациентов с многоуровневым и диффузным поражением**

**Table 4. Comparability of apparent iFR and actual iFR after PCI in the overall group and patients with multilevel and diffuse lesions**

Показатель	Общая группа	Многоуровневые поражения	Диффузные поражения
	59	42	17
Средняя систематическая разница	2,30 (3,44)	2,10 (3,34)	2,81 (3,70)
95% ДИ для средней	(1,40—3,20)	(1,05—3,14)	(0,89—4,72)
Пределы согласованности (нижний; верхний)	(-4,44; 9,03)	(-4,45; 8,64)	(-4,50; 10,10)
Коэффициент корреляции (Спирмена)	0,657	0,63	0,697
Коэффициент регрессии	-44,09	-46,46	-39,13
Свободный член	42,71	44,92	38,16
p-value	<0,0001	0,0001	0,0788
АПП	2,22%	2,21%	2,25%
95% ДИ для АПП	(1,61—3,28)	(1,32—3,26)	(1,01—5,95)
95-я процентиль	8,11%	7,85%	8,60%

Примечание. АПП — абсолютная процентная погрешность; ДИ — доверительный интервал.  
 Note. APP — absolute percentage error; CI — confidence interval.



**Рис. 3. Клинический пример хорошей согласованности прогнозируемого «виртуальным стентированием» и фактического МРК после ЧКВ ПКА с многоуровневым типом поражения.**

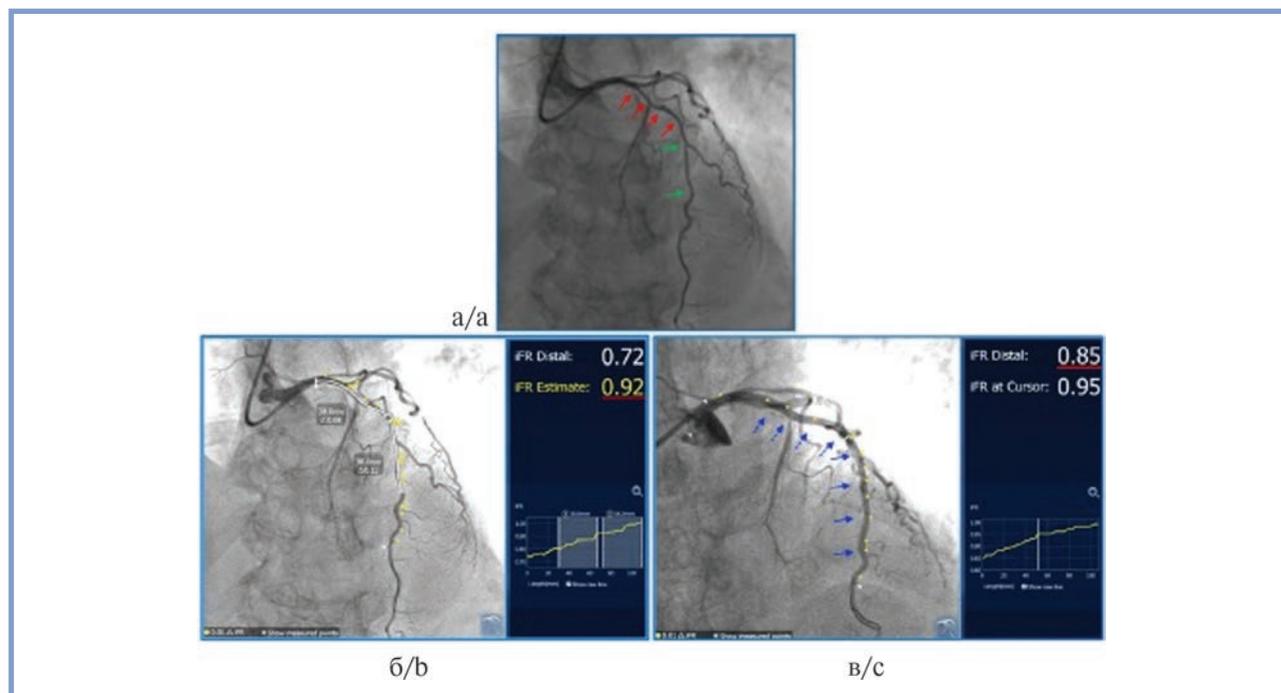
а — исходная ангиограмма ПКА. Красными стрелками указан дистальный субтотальный стеноз, зелеными стрелками — стеноз на 70—80% в среднем сегменте; б — проведение оценки МРК с ангиокоррегистрацией и «виртуальным стентированием» дистального стеноза ПКА. Одна желтая точка соответствует снижению градиента давления МРК на 0,01. Белая кривая с расчетом длины и ΔМРК выбранного участка ангиограммы — участок «виртуальное стентирование», расчетная длина стента составляет 20 мм; iFR Distal — дистальный индекс МРК до ЧКВ; iFR Estimate — прогнозируемый «виртуальным стентированием» индекс МРК; в — оценка МРК с ангиокоррегистрацией после стентирования дистального сегмента ПКА; синими стрелками указан стентированный сегмент; iFR Distal — дистальный индекс МРК в конце процедуры после фактического стентирования.

**Fig. 3. Good agreement between apparent and actual iFR after RCA stenting for multilevel lesion.**

a — baseline angiography. Red arrows indicate distal subtotal stenosis, green arrows indicate 70—80% stenosis in the middle segment; b — assessment of iFR with angiographic registration and «virtual stenting» of distal RCA stenosis. One yellow dot corresponds to iFR decrease by 0.01. White curve indicating length and ΔiFR — «virtual stenting», an estimated length of stent — 20 mm; iFR Distal— distal iFR before PCI; iFR Estimate — iFR predicted by «virtual stenting»; c — assessment of iFR with angiographic registration after distal stenting of RCA; blue arrows indicate the stented segment; iFR Distal — distal iFR at the end of the procedure after actual stenting.

МРК через стенозы ПКА и ЗНА, значение индекса МРК составило 0,35 — гемодинамически значимое поражение по МРК-критериям. По данным обратной протяжки проводника и выполненной ангиокоррегистрации МРК выяв-

лен локальный участок выраженного градиента давления в дистальном сегменте ПКА (см. рис. 3, б). Таким образом, у больной с ангиографически многоуровневым поражением ПКА, по результатам ангиокоррегистрации МРК, имелся



**Рис. 4.** Клинический пример плохой согласованности прогнозируемого «виртуальным стентированием» и фактического МРК после ЧКВ ПНА с диффузным типом поражения.

а — исходная ангиограмма ПНА. Красными стрелками указан протяженный стеноз проксимального сегмента 60—70%, зелеными стрелками — стенозы около 50% в среднем сегменте; б — проведение оценки МРК с ангиокорегистрацией и «виртуальным стентированием» проксимального и среднего сегментов ПНА. Одна желтая точка соответствует снижению градиента давления МРК на 0,01. Белые кривые с расчетом длины и  $\Delta$ МРК выбранных участков ангиограммы — участки «виртуального стентирования», расчетная длина двух стентов составляет по 38 мм каждый; iFR Distal — дистальный индекс МРК до ЧКВ; iFR Estimate — прогнозируемый «виртуальным стентированием» индекс МРК; в — оценка МРК с ангиокорегистрацией после стентирования проксимального и среднего сегментов ПНА; синими стрелками указаны стентированные сегменты ПНА (пунктирная — стент в проксимальном сегменте, сплошная — стент в среднем сегменте); iFR Distal — дистальный индекс МРК в конце процедуры после фактического стентирования.

**Fig. 4.** Poor agreement between predicted and actual iFR after PCI for diffuse LAD lesion.

а — baseline angiography. Red arrows indicate extensive proximal stenosis 60—70%, green arrows indicate stenosis 50% in the middle segment; б — assessment of iFR with angiocoregistration and «virtual stenting» of proximal and middle LAD segments. One yellow dot corresponds to iFR decrease by 0.01. White curves indicating length and  $\Delta$ iFR — areas of «virtual stenting», estimated length of two stents — 38 mm; iFR Distal—distal iFR before PCI; iFR Estimate — iFR predicted by «virtual stenting»; в — assessment of iFR with angiocoregistration after stenting of proximal and middle LAD segments; blue arrows indicate stented LAD segments (dotted — stent in proximal segment, solid — stent in middle segment); iFR Distal — distal iFR at the end of the procedure after actual stenting.

функционально не значимый стеноз среднего сегмента и значимое поражение дистального сегмента. Принято решение о проведении эндоваскулярного лечения дистального стеноза. Прогнозируемый «виртуальным стентированием» индекс МРК при эндоваскулярном лечении дистального поражения составлял 0,99. После преддилатации баллоном 2,0×15 мм выполнено стентирование дистального сегмента ПКА с переходом на проксимальную треть ЗНА стентом 2,5×23 мм (12—14 атм.). При контрольном измерении МРК в ЗНА индекс составлял 0,98, что соответствовало прогнозируемому «виртуальным стентированием» до ЧКВ (см. рис. 3, в). По данным контрольной ангиокорегистрации МРК характер распределения градиентов давления на участке ангиографического стеноза среднего сегмента ПКА не отличался от исходного (до ЧКВ) и оставался функционально не значимым. Учитывая хороший ангиографический и оптимальный по МРК-критериям результат стентирования, процедура была завершена.

**Клинический пример 2.** Больная П., 74 года, в течение последних 2 лет жаловалась на боли ангинозного характера при незначительных физических нагрузках. В анамнезе гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа, гиперлипидемия (при поступлении на фоне приема розувастатина 20 мг — ЛНП 5,1 ммоль/л, Лп (а) 167,3 мг/дл). В ходе об-

следования выполнена КАГ, при которой в ПНА выявлен протяженный стеноз проксимального сегмента 60—70%, среднего сегмента около 50% (рис. 4, а). Выполнено измерение МРК через стенозы ПНА, значение индекса МРК составило 0,72 — гемодинамически значимое поражение. По данным обратной протяжки проводника, полученный график изменения давления имел вид пологого подъема, характерного для диффузного типа поражения (см. рис. 4, б). Учитывая функционально значимое поражение, прогноз определяющего проксимального сегмента ПНА, принято решение о проведении эндоваскулярного лечения. Предварительно выполнено «виртуальное стентирование» проксимального и среднего сегмента ПНА, прогнозируемый индекс МРК составлял 0,92 (см. рис. 4, б). После преддилатации баллоном 2,25×20 мм выполнено стентирование среднего и проксимального сегментов стентами 2,5×38 мм (10—12 атм.) и 2,75×38 мм (10—12 атм.) соответственно, с последующей проксимальной оптимизацией стента баллоном высокого давления 3,25×9 мм (16—22 атм.) и хорошим непосредственным ангиографическим результатом. При контрольном измерении МРК в дистальном сегменте ПНА индекс составлял 0,85, что на 0,07 ниже прогнозируемого «виртуальным стентированием» до ЧКВ (см. рис. 4, в). По данным ангиокорегистрации МРК наблюдалось

равномерное распределения градиентов давления на всем протяжении ПНА без локальных участков выраженного градиента давления, что соответствовало диффузному характеру кривой МРК. Учитывая хороший ангиографический результат стентирования, процедура была завершена.

## Обсуждение

Поскольку целью эндоваскулярного лечения является устранение поражений, ответственных за ишемию, возможность прогнозирования гемодинамических результатов выбранной стратегии ЧКВ до начала стентирования представляется наиболее рациональным подходом, позволяющим избежать неоптимальных результатов вмешательства. Однако, несмотря на актуальность концепции моделирования ЧКВ до процедуры, в настоящее время существует мало доказательств относительно того, можно ли использовать симуляционные модели для планирования ЧКВ и в конечном итоге для улучшения результатов лечения пациентов с множественными поражениями КА.

В 2014 г. S.S. Nijjer и соавт. [11] впервые с помощью компьютерного моделирования продемонстрировали возможность применения МРК с обратной протяжкой для прогнозирования результатов ЧКВ. В 32 КА с множественными стенозами симуляционный МРК предсказал результат МРК после ЧКВ с точностью до  $2 \pm 1\%$  с сильной корреляционной связью ( $r=0,97$ ,  $p<0,001$ ). В 2018 г. результаты многоцентрового регистра iFR GRADIENT на 134 КА с множественными или диффузными поражениями подтвердили способность обратной протяжки проводника МРК с высокой степенью точности предсказывать физиологический результат ЧКВ (вероятность ошибки  $1,4 \pm 0,5\%$ ;  $r=0,73$ ,  $p<0,001$ ) [18]. Результаты этих исследований сформировали мнение, что индексы покоя (не требующие введения гиперемического препарата) могут использоваться для прогнозирования результатов ЧКВ в КА с множественными и диффузными поражениями, в частности, с помощью методики обратной протяжки МРК применим простой математический подход: прогнозируемый индекс МРК = дистальный индекс МРК до ЧКВ + градиенты МРК на участке предполагаемого ЧКВ [19]. Таким образом, стентирование одного или более стенозов должно увеличивать общий показатель МРК на соответствующие градиенты МРК, вызванные данными стенозами. По аналогии с участком электрической цепи, где общее сопротивление сосуда является суммой отдельных последовательных сопротивлений [20]. Такой принцип используется рабочей станцией SyncVision при расчете прогнозируемого ангиокорегистрацией МРК результата «виртуального стентирования». Хотя эта концепция может показаться интуитивно понятной и простой, предполагаемый МРК не всегда будет точным, поскольку ЧКВ может влиять на коронарный кровоток непредсказуемым образом. Исследователи A. Matsuo и соавт. на 70 КА также, как и в нашей работе, для симуляции ЧКВ использо-

вали программное обеспечение SyncVision с автоматической ангиокорегистрацией МРК, и средняя разница фактического и прогнозируемого МРК составила  $0,029 \pm 0,099$  с 95%-ным пределом согласия от 0,070 до 0,128, а корреляция  $r=0,624$ ,  $p<0,001$  [14]. Стоит отметить, что в исследовании, на усмотрение оператора, ЧКВ выполнялась под контролем оптической когерентной томографии (ОКТ) и/или внутрисосудистого ультразвука, при этом оптимальный результат по МРК-критериям не был достигнут в 15,7% случаях.

Учитывая результаты ранее проведенных исследований [11, 14, 18, 21], в нашей работе допустимая погрешность «виртуального стентирования» была определена  $<3\%$  (абсолютная величина  $<0,03$ ). Уровень абсолютной погрешности в общей группе составил 2,21% (95% ДИ 1,61—3,28) и не превышал показателя 95-го перцентиля (8,11%), что указывает на хорошую точность прогнозируемых ангиокорегистрацией МРК показателей. В большинстве случаев прогнозируемый МРК был выше фактического и средняя систематическая разница для общей группы составила  $2,3 \pm 3,44\%$ , для многоуровневых поражений —  $2,1 \pm 3,34\%$ , для диффузных поражений —  $2,8 \pm 3,7\%$ . Фактическое и прогнозируемое МРК в общей группе и в группе с многоуровневыми поражениями имели статистически значимую положительную корреляционную связь ( $p<0,001$ ). В группе с диффузным типом поражения не была выявлена статистическая значимость ( $p=0,0788$ ), однако это может быть связано с маленьким объемом выборки нашего исследования. Для формирования окончательного суждения необходимо получить результаты более крупных клинических исследований с оценкой отдаленных результатов. На основании полученных данных, прогнозируемые «виртуальное стентированием» значения МРК могут считаться сопоставимыми с фактическими значениями МРК после проведения ЧКВ с невысокой погрешностью.

В нашем исследовании есть некоторые ограничения. Во-первых, небольшой размер выборки исследования. Во-вторых, проведение исследования было ограничено одним центром, поэтому экстраполяция полученных результатов на операторов с разным уровнем навыков в области коронарной физиологии требует дальнейшего изучения.

## Заключение

У больных ИБС с многоуровневым и диффузным поражением КА ангиокорегистрация МРК с «виртуальным стентированием» может использоваться для предварительной оценки и моделирования результата планируемого ЧКВ. Необходимы дальнейшие клинические исследования, чтобы определить окончательную роль методики оценки МРК с ангиокорегистрацией для планирования ЧКВ.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Russia in numbers 2020. Краткий статистический сборник. М.: Росстат; 2020. Russia in numbers 2020. A brief statistical compilation. Moscow: Rosstat; 2020. (In Russ.). [https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/GOyirKPV/Rus\\_2020.pdf](https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/GOyirKPV/Rus_2020.pdf)
- Tsao CW, Aday AW, Almarzoq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, Baker-Smith CM, Beaton AZ, Boehme AK, Buxton AE, Commodore-Mensah Y, Elkind MSV, Evenson KR, Eze-Nliam C, Fugar S, Generoso G, Heard DG, Hiremath S, Ho JE, Kalani R, Kazi DS, Ko D, Levine DA, Liu J, Ma J, Magnani JW, Michos ED, Mussolino ME, Navaneethan SD, Parikh NI, Poudel R, Rezk-Hanna M, Roth GA, Shah NS, St-Onge MP, Thacker EL, Virani SS, Voeks JH, Wang NY, Wong ND, Wong SS, Yaffe K, Martin SS; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147(8):e93-e621. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001123>
- Oh PC, Han SH. Diffuse Long Coronary Artery Disease is Still an Obstacle for Percutaneous Coronary Intervention in the Second-Generation Drug-Eluting Stent Era? *Korean Circulation Journal*. 2019;49(8):721-723. <https://doi.org/10.4070/kcj.2019.0150>
- Paszek E, Zajdel W, Musiałek P, Sokołowski A, Guzik B, Kabłak-Ziembicka A, Niewiara Ł, Pankowska M, Mielimionka A, Żmudka K. Percutaneous management of long and diffused coronary lesions using newer generation drug-eluting stents in routine clinical practice: long-term outcomes and complication predictors. *Polish archives of internal medicine*. 2019;129(6):392-398. <https://doi.org/10.20452/pamw.14864>
- Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Siebert U, Ikeno F, Bornschein B, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engström T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, De Bruyne B, FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(3):177-184. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.04.012>
- Göteborg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, Sandhall L, Danielewicz M, Jakobsen L, Olsson SE, Öhagen P, Olsson H, Omerovic E, Calais F, Lindroos P, Maeng M, Tödt T, Venetsanos D, James SK, Käregren A, Nilsson M, Carlsson J, Hauer D, Jensen J, Karlsson AC, Panayi G, Erlinge D, Fröbert O. iFR-SWEDEHEART Investigators. Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(19):1813-1823. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1616540>
- Davies JE, Sen S, Dehbi HM, Al-Lamee R, Petraco R, Nijjer SS, Bhindi R, Lehman SJ, Walters D, Sapontis J, Janssens L, Vrints CJ, Khashaba A, Laine M, Van Belle E, Krackhardt F, Bojara W, Going O, Härle T, Indolfi C, Niccoli G, Ribichini F, Tanaka N, Yokoi H, Takashima H, Kikuta Y, Erglis A, Vinhas H, Canas Silva P, Baptista SB, Alghamdi A, Hellig F, Koo BK, Nam CW, Shin ES, Doh JH, Brugaletta S, Alegria-Barrero E, Meuwissen M, Piek JJ, van Royen N, Sezer M, Di Mario C, Gerber RT, Malik IS, Sharp ASP, Talwar S, Tang K, Samady H, Altman J, Seto AH, Singh J, Jeremias A, Matsuo H, Kharbanda RK, Patel MR, Serruys P, Escaned J. Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(19):1824-1834. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700445>
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitol P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020;41(3):407-477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
- Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталап В.В., Бошенко А.А., Руда М.М., Акчурин Р.С., Алякин Б.Г., Аронов Д.М., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Болдуева С.А., Бубнова М.Г., Васюк Ю.А., Габинский Я.Л., Гальяев А.С., Глезер М.Г., Голубев Е.П., Голухова Е.З., Гринштейн Ю.И., Давидович И.М., Ежов М.В., Карпов Р.С., Кореннова О.Ю., Космачева Е.Д., Кошельская О.А., Кухарчук В.В., Лопатин Ю.М., Миронов В.М., Марцевич С.Ю., Миролюбова О.А., Михин В.П., Недошивин А.О., Олейников В.Э., Панов А.В., Панченко Е.П., Перепеч Н.Б., Петрова М.М., Поздняков Ю.М., Протасов К.В., Савенков М.П., Самко А.Н., Скибицкий В.В., Соболева Г.Н., Шалаев С.В., Шапошник И.И., Шевченко А.О., Шевченко О.П., Ширяев А.А., Шляхто Е.В., Чумакова Г.А., Якушин С.С. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. Barbarash OL, Karpov YuA, Kashtalap VV, Boschenko AA, Ruda MM Members of the Working Group: Akchurin RS, Alekyan BG, Aronov DM, Belenkov YuN, Boytsov SA, Boldueva SA, Bubnova MG, Vasyuk YuA, Gabinsky YaL, Galyavich AS, Glezer MG, Golubev EP, Golukhova EZ, Grinshtein YuI, Davidovich IM, Ezhov MV, Karpov RS, Korennova OYu, Kosmacheva ED, Koshelskaya OA, Kukharchuk VV, Lopatin YuM, Mironov VM, Martsevich SYu, Mirolubova OA, Mikhin VP, Nedoshivin AO, Oleinikov VE, Panov AV, Panchenko EP, Perepech NB, Petrova MM, Pozdnyakov YuM, Protasov KV, Savenkov MP, Samko AN, Skibitsky VV, Soboleva GN, Shalaev SV, Shaposhnik II, Shevchenko AO, Shevchenko OP, Shiryaev AA, Shlyakhto EV, Chumakova GA, Yakushin SS. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4076>
- Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, Bittl JA, Cohen MG, DiMaio JM, Don CW, Fremes SE, Gaudino MF, Goldberger ZD, Grant MC, Jaswal JB, Kurlansky PA, Mehran R, Metkus TS Jr, Nnacheta LC, Rao SV, Sellke FW, Sharma G, Yong CM, Zwischenberger BA. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(3):e4-e17. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001039>
- Nijjer SS, Sen S, Petraco R, Escaned J, Echavarría-Pinto M, Broyd C, Al-Lamee R, Foin N, Foale RA, Malik IS, Mikhaili GW, Sethi AS, Al-Bustami M, Kaprielian RR, Khan MA, Baker CS, Bellamy MF, Hughes AD, Mayet J, Francis DP, Di Mario C, Davies JE. Pre-angioplasty instantaneous wave-free ratio pullback provides virtual intervention and predicts hemodynamic outcome for serial lesions and diffuse coronary artery disease. *JACC. Cardiovascular Interventions*. 2014;7(12):1386-1396. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.06.015>
- Yabe T, Muramatsu T, Tsukahara R, Nakano M, Nishio S, Takimura Y, Takimura H, Kawano M, Hada T. First-in-Man Percutaneous Coronary Intervention Using Instantaneous Wave-Free Ratio Roadmap Functionality With Instantaneous Wave-Free Ratio Scout Pullback. *JACC. Cardiovascular Interventions*. 2018;11(15):e119-e120. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.05.046>
- Omori H, Kawase Y, Mizukami T, Tanigaki T, Hirata T, Kikuchi J, Ota H, Sobue Y, Miyake T, Kawamura I, Okubo M, Kamiya H, Hirakawa A, Kawasaki M, Nakagawa M, Tsuchiya K, Suzuki Y, Ito T, Terashima M, Kondo T, Suzuki T, Escaned J, Matsuo H. Comparisons of Nonhypertensive Pressure Ratios: Predicting Functional Results of Coronary Revascularization Using Longitudinal Vessel Interrogation. *JACC. Cardiovascular Interventions*. 2020;13(22):2688-2698. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.06.060>
- Matsuo A, Kasahara T, Ariyoshi M, Irie D, Isodono K, Tsubakimoto Y, Sakatani T, Inoue K, Fujita H. Utility of angiography-physiology coregistration maps during percutaneous coronary intervention in clinical practice. *Cardiovascular intervention and therapeutics*. 2021;36(2):208-218. <https://doi.org/10.1007/s12928-020-00668-0>
- Атанесян Р.В., Матчин Ю.Г., Шамрина Н.С., Балахонova Т.В. Опыт применения локтевой артерии в качестве оперативного доступа для проведения интервенционных вмешательств на коронарных артериях. *Кардиологический вестник*. 2015;10(2):22-29. Atanesyan RV, Matchin YuG, Shamrina NS, Balahonova TV. Experience in the use of the ulnar artery as an operative access for interventional interventions on the coronary arteries. *Kardiologicheskii Vestnik*. 2015;10(2):22-29. (In Russ.).
- Атанесян Р.В., Шамрина Н.С., Данилушкин Ю.В., Матчин Ю.Г. Повторное использование локтевого доступа для проведения интервенционных вмешательств на коронарных артериях. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. 2013;35:21. Atanesyan RV, Shamrina NS, Danilushkin YV, Matchin YG. Repeated use of the elbow access for interventional interventions on the coronary arteries. *Mejdnarodnii Journal Intervencionnoi Kardiologii*. 2013;35:21. (In Russ.).
- Jeremias A, Davies JE, Maehara A, Matsumura M, Schneider J, Tang K, Talwar S, Marques K, Shammas NW, Gruberg L, Seto A, Samady H, Sharp A, Ali ZA, Mintz G, Patel M, Stone GW. Blinded Physiological Assessment of Residual Ischemia After Successful Angiographic Percutaneous Coronary Intervention: The DEFINE PCI Study. *JACC. Cardiovascular Interventions*. 2019;12(20):1991-2001. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.05.054>

18. Kikuta Y, Cook CM, Sharp ASP, Salinas P, Kawase Y, Shiono Y, Giavarni A, Nakayama M, De Rosa S, Sen S, Nijjer SS, Al-Lamee R, Petraco R, Malik IS, Mikhail GW, Kaprielian RR, Wijntjens GWM, Mori S, Hagikura A, Mates M, ... Davies JE. Pre-Angioplasty Instantaneous Wave-Free Ratio Pullback Predicts Hemodynamic Outcome In Humans With Coronary Artery Disease: Primary Results of the International Multicenter iFR GRA-DIENT Registry. *JACC. Cardiovascular Intervention*. 2018;11(8):757-767. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.03.005>
19. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, Bittl JA, Cohen MG, DiMaio JM, Don CW, Fremes SE, Gaudino MF, Goldberger ZD, Grant MC, Jaswal JB, Kurlansky PA, Mehran R, Metkus TS Jr, Nwacheta LC, Rao SV, Sellke FW, Sharma G, Yong CM, Zwischenberger BA. Applied coronary physiology for planning and guidance of percutaneous coronary interventions. A clinical consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) of the European Society of Cardiology. *EuroIntervention*. 2023;19(6):464-481. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-23-00194>
20. Modi BN, Rahman H, Ryan M, Ellis H, Pavlidis A, Redwood S, Clapp B, Chowienczyk P, Perera D Comparison of fractional flow reserve, instantaneous wave-free ratio and a novel technique for assessing coronary arteries with serial lesions. *EuroIntervention*. 2020;16(7):577-583. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-19-00635>
21. Kawase Y, Kawasaki M, Kikuchi J, Hirata T, Okamoto S, Tanigaki T, Omori H, Ota H, Okubo M, Kamiya H, Hirakawa A, Matsuo H. Residual pressure gradient across the implanted stent: An important factor of post-PCI physiological results. *Journal of Cardiology*. 2018;71(5):458-463. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2017.10.022>

Поступила 15.10.2023

Received 15.10.2023

Принята к публикации 16.10.2023

Accepted 16.10.2023

## Роль мультиспиральной компьютерной томографии и ультразвукового дуплексного сканирования в выборе хирургической тактики при тандемном стенозе общей и внутренней сонных артерий у «коронарного» пациента

© Д.М. ГАЛЯУТДИНОВ, Э.Е. ВЛАСОВА, А.А. ШИРЯЕВ, В.П. ВАСИЛЬЕВ, С.К. КУРБАНОВ, Т.В. БАЛАХОНОВА, О.А. ПОГОРЕЛОВА, И.С. ФЕДОТЕНКОВ, Т.Н. ВЕСЕЛОВА, Р.С. АКЧУРИН

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

### Резюме

**Цель исследования.** Демонстрация случая сочетанного поражения коронарных артерий и тандемных стенозов сонных артерий с точки зрения оценки визуализирующих методик и выбора тактики лечения.

**Материал и методы.** Пациент, 60 лет, был госпитализирован в отдел сердечно-сосудистой хирургии для выполнения планового коронарного шунтирования. В ходе предоперационного обследования выявлено значимое атеросклеротическое поражение обеих внутренних сонных артерий, причем с одной стороны оно имело тандемный характер с вовлечением общей сонной артерии.

**Результаты.** В статье представлены результаты успешного хирургического лечения пациента с ишемической болезнью сердца и со сложным поражением артерий брахиоцефального русла, а также продемонстрированы возможности и преимущества применения в такой ситуации ультразвукового дуплексного сканирования и компьютерной томографии для оценки степени поражения брахиоцефальных артерий.

**Заключение.** Описанная клиническая ситуация является довольно редкой и единого мнения в тактике ведения таких пациентов нет. Ультразвуковое дуплексное сканирование и КТ-ангиография явились методами, позволившими уточнить топiku и характер поражения сонных артерий и определить тактику хирургического лечения «сложного» пациента с мультифокальным атеросклерозом, а также оценить эффективность вмешательства через 3 мес после его выполнения.

**Ключевые слова:** коронарное шунтирование, тандемный каротидный стеноз, компьютерная томография, ультразвуковое дуплексное сканирование.

### Информация об авторах:

Галаяудинов Д.М. — <https://orcid.org/0000-0002-0257-1398>

Власова Э.Е. — <https://orcid.org/0000-0003-2925-244X>

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

Васильев В.П. — <https://orcid.org/0000-0002-2297-6026>

Курбанов С.К. — <https://orcid.org/0000-0001-7767-1695>

Балахонова Т.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7273-6979>

Погорелова О.А. — <https://orcid.org/0000-0001-7897-4727>

Федотенков И.С. — <https://orcid.org/0000-0003-1387-8958>

Веселова Т.Н. — <https://orcid.org/0000-0001-8319-3714>

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

**Автор, ответственный за переписку:** Курбанов С.К. — e-mail: kurbanov\_said\_93@mail.ru

### Как цитировать:

Галаяудинов Д.М., Власова Э.Е., Ширяев А.А., Васильев В.П., Курбанов С.К., Балахонова Т.В., Погорелова О.А., Федотенков И.С., Веселова Т.Н., Акчурин Р.С. Роль мультиспиральной компьютерной томографии и ультразвукового дуплексного сканирования в выборе хирургической тактики при тандемном стенозе общей и внутренней сонных артерий у «коронарного» пациента. *Кардиологический вестник*. 2023;18(4):102–107. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin202318041102>

## Computed tomography and Doppler ultrasound in choosing surgical strategy for tandem stenosis of common and internal carotid arteries in a patient with coronary artery disease

© D.M. GALYAUTDINOV, E.E. VLASOVA, A.A. SHIRYAEV, V.P. VASILIEV, S.K. KURBANOV, T.V. BALAKHONOVA, O.A. POGORELOVA, I.S. FEDOTENKOV, T.N. VESELOVA, R.S. AKCHURIN

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

### Abstract

**Objective.** To demonstrate a patient with concomitant coronary and tandem carotid lesions regarding the choice of visualization technique.

**Material and methods.** A 60-year-old man admitted to cardiovascular department for coronary artery bypass grafting. Preoperative examination revealed significant atherosclerotic lesions of both internal carotid arteries and tandem stenosis of one common carotid artery.

**Results.** We demonstrate successful surgical treatment of a patient with CAD and complex carotid lesions. Abilities and benefits of ultrasonography and CT-angiography in measurement of carotid stenosis are analyzed.

**Conclusion.** This clinical situation is rather rare, and there is no consensus regarding surgical strategy. Ultrasonography and CT-angiography were valuable to clarify localization and nature of carotid artery lesions. We were able to determine surgical treatment of a «difficult» patient with multifocal atherosclerosis and evaluate the effectiveness of intervention 3 months later.

**Keywords:** coronary artery bypass grafting, tandem carotid stenosis, CT, ultrasonography.

### Information about the authors:

Galyautdinov D.M. — <https://orcid.org/0000-0002-0257-1398>

Vlasova E.E. — <https://orcid.org/0000-0003-2925-244X>

Shiryayev A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3325-9743>

Vasiliev V.P. — <https://orcid.org/0000-0002-2297-6026>

Kurbanov S.K. — <https://orcid.org/0000-0001-7767-1695>

Balakhonova T.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7273-6979>

Pogorelova O.A. — <https://orcid.org/0000-0001-7897-4727>

Fedotenkov I.S. — <https://orcid.org/0000-0003-1387-8958>

Veselova T.N. — <https://orcid.org/0000-0001-8319-3714>

Akchurin R.S. — <https://orcid.org/0000-0002-2105-8258>

**Corresponding author:** Kurbanov S.K. — e-mail: kurbanov\_said\_93@mail.ru

### To cite this article:

Galyautdinov DM, Vlasova EE, Shiryayev AA, Vasiliev VP, Kurbanov SK, Balakhonova TV, Pogorelova OA, Fedotenkov IS, Veselova TN, Akchurin RS. Computed tomography and Doppler ultrasound in choosing surgical strategy for tandem stenosis of common and internal carotid arteries in a patient with coronary artery disease. *Russian Cardiology Bulletin*. 2023;18(4):102–107. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin202318041102>

## Введение

По литературным данным, от 28 до 61% пациентов, нуждающихся в реваскуляризации каротидного бассейна, имеют сопутствующую ишемическую болезнь сердца (ИБС) [1], а от 5 до 12% пациентов, подвергающихся реваскуляризации миокарда, имеют значимое атеросклеротическое поражение сонных артерий (СА) [2]. Встречаемость тандемного ипсилатерального поражения СА, по данным зарубежной литературы, составляет от 5 до 7%. Под тандемным стенозом обычно понимают атеросклеротическое поражение СА с гемодинамически значимым стенозом внутренней сонной артерии (ВСА) в сочетании с проксимальным стенозом ипсилатеральной общей сонной артерией (ОСА) или брахиоцефального ствола, или дистальным стенозом в интракраниальном отделе [3]. Какова частота такого поражения в сочетании с коронарной болезнью сердца, неизвестно. Неоспоримым фактом является то, что наличие гемодинамически значимого поражения брахиоцефальных сосудов значительно повышает риск развития периперационного инсульта у пациентов, подвергающихся коронарному шунтированию (КШ) [4, 5]. Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества сосудистых хирургов по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий от 2017 г., каротидная эндартэктомия (КЭАЭ) может быть выполнена пациентам, запланированным на КШ и не имеющим неврологической симптоматики в случае двустороннего стеноза СА

70–99% или одностороннего стеноза СА 70–99% в сочетании с контралатеральной окклюзией [6].

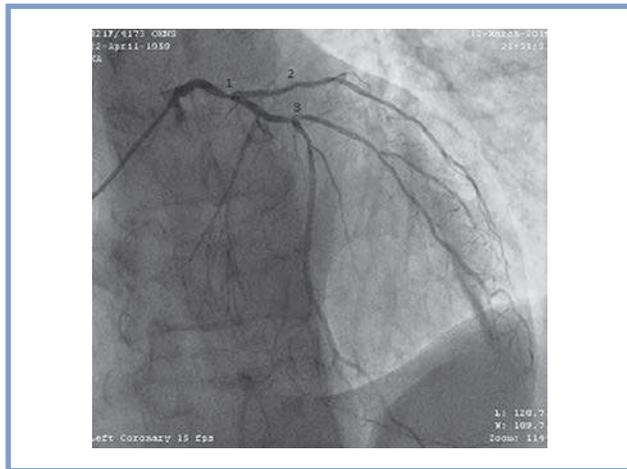
В настоящей статье мы представляем клинический случай пациента с многососудистым поражением коронарных артерий (КА) с вовлечением ствола левой коронарной артерии (ЛКА) и субтотальным стенозом левой ВСА с вовлечением ипсилатеральной ОСА, которому была успешно выполнена сочетанная операция КШ и КЭАЭ.

## Клиническое наблюдение

Пациент И., 60 лет, поступил в отделение сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова в июле 2019 г. для выполнения планового КШ. При поступлении предъявлял жалобы на давящую загрудинную боль, которая возникала при минимальной физической нагрузке, а также в покое. Помимо типичной стенокардии пациент описывал клинику перемежающейся хромоты.

Из анамнеза: клиника стенокардии в течение 8 лет; в марте 2019 г. перенес трансмуральный инфаркт миокарда нижней локализации, осложнившийся явлениями острой сердечной недостаточности. При проведении коронароангиографии в остром периоде инфаркта было выявлено многососудистое поражение КА с вовлечением ствола ЛКА (рис. 1, 2); рекомендовано КШ.

Из факторов риска развития ИБС стоит выделить длительный стаж курения (около 40 лет по 10 сигарет в сутки), артериальную гипертензию (максимальный уровень АД

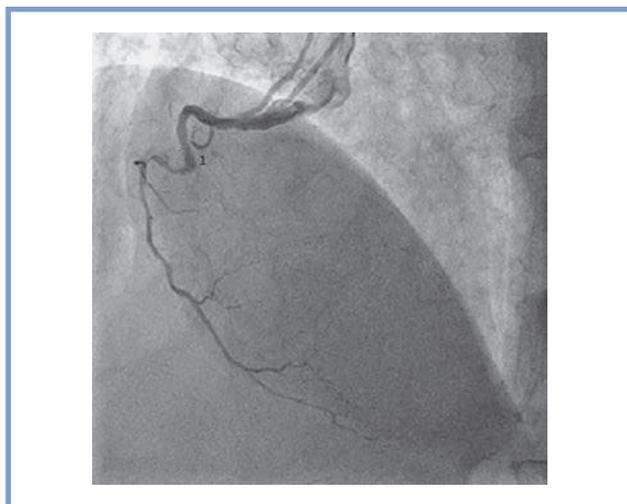


**Рис. 1. Данные контрастной коронарографии до операции.**

Левая коронарная артерия (ЛКА) и ее ветви: 1 — стеноз ствола ЛКА 60–70%; 2 — стеноз проксимальной трети АМК 75–80%; 3 — стеноз в устье ДА 90%.

**Fig. 1. Coronary angiography before surgery.**

Left coronary artery (LCA) and its branches: 1 — left main coronary artery stenosis 60–70%; 2 — proximal stenosis of obtuse marginal artery 75–80%; 3 — diagonal artery stenosis 90%.



**Рис. 2. Данные контрастной коронарографии до операции.**

Правая коронарная артерия (ПКА). 1 — окклюзия ПКА в средней трети.

**Fig. 2. Coronary angiography before surgery.**

Occlusion of right coronary artery in the middle third.

250/110 мм рт.ст.), дислипидемию (при поступлении на фоне терапии статинами общий холестерин 4,2 ммоль/л, холестерин ЛПНП 2,2 ммоль/л, исходный уровень липидов неизвестен). Ранних сердечно-сосудистых катастроф у близких родственников пациента с его слов не было.

Эхокардиография выявила некоторое снижение глобальной сократимости левого желудочка (ФВлж ≈ 48%), определялась зона гипоакинезии по ниже-задней стенке ЛЖ; клапанных регургитаций тяжелых степеней не выявлено.

При проведении дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий выявлено двустороннее гемодинамически значимое поражение СА со стенозом правой ВСА 75%, левой ВСА до 80%, причем слева имелось сочетанное пораже-



**Рис. 3. Компьютерная томограмма с внутривенным контрастированием до операции.**

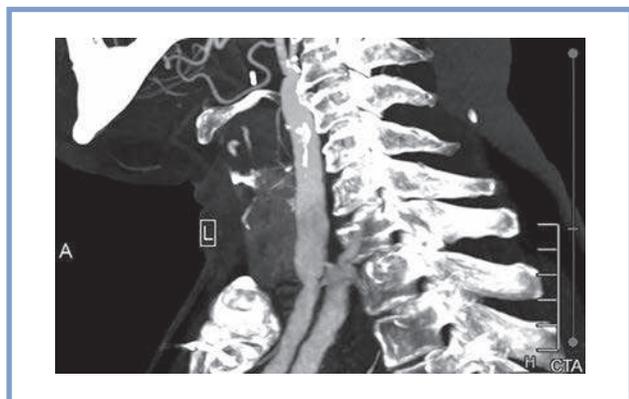
Мультипланарная реконструкция. В левой ОСА визуализируется протяженная мягкая атеросклеротическая бляшка с неровными контурами, субтотально стенозирующая просвет артерии в среднем сегменте (белая стрелка). Бляшка распространяется на устье ВСА, вызывая стенозирование 95% просвета артерии (красная стрелка).

**Fig. 3. Preoperative CT angiography.**

Subtotal stenosis of the left common carotid artery (white arrow). The plaque spreads to the mouth of ICA and causes stenosis 95% (red arrow).

ние ОСА и ВСА за счет гипоехогенной пролонгированной бляшки, стенозирующей просвет в средней трети ОСА до 80% — тандемный стеноз. Линейная скорость кровотока в области средней и дистальной трети левой ОСА достигала 4 м/с, в проксимальном отделе левой ВСА — 2 м/с. Справа над подключичной артерией регистрировались кровотоки магистрально измененного типа с элементами турбулентности и кровотоков по правой позвоночной артерии антеро-ретроградного типа, т.е. имелись признаки переходной формы синдрома позвоночно-подключичного обкрадывания. МРТ головного мозга: данных за острые и «старые» ишемические очаги не получено; выявлены очаги в белом веществе «сосудистого» генеза. Неврологом «полушарной» симптоматики не обнаружено. Таким образом, стенозы сонных артерий расценены как бессимптомные (отсутствуют клинические данные о перенесенном инсульте/транзиторной ишемической атаке в течение последних 6 мес и данные нейровизуализации ишемического инсульта головного мозга). Стеноз правой подключичной артерии расценен как бессимптомный и не требующий хирургического лечения при условии отказа от использования правой внутренней грудной артерии при проведении КШ.

Для детализации топографо-анатомической картины, степени стенозирования брахиоцефальных артерий и уточнения возможности выполнения оперативного лечения была выполнена КТ с внутривенным контрастированием. Выявлено пролонгированное поражение левых ОСА и ВСА с наличием 99% и 95% стенозирования просветов соответственно (рис. 3), а также гемодинамически значимые стенозы правых ВСА, подключичной и позвоночной артерий. В устье правой ВСА визуализируется мягкая бляшка с ровными контурами, стенозирующая 50–60% просвета. В правой подключичной артерии визуализируется мягкая бляшка с ровными контурами, стенозирующая 85% просвета. В устье правой позвоночной артерии и далее на всем протяжении определяются множественные субтотальные стенозические изменения просвета, диаметр артерии сужен до 1,5 мм. Аплазия задних соединительных мозговых артерий.



**Рис. 4.** Компьютерная томограмма с внутривенным контрастированием (мультипланарная реконструкция) через 3 мес после операции.

Проходимые левые ОСА и ВСА.

**Fig. 4.** CT angiography 3 months after surgery.  
Patent left CCA and ICA.

Тактика ведения пациента обсуждалась мультидисциплинарной командой. Рассматривались варианты этапного и одномоментного хирургического лечения. Риск церебральных осложнений при проведении изолированного КШ расценивался как высокий. Риск периоперационного инфаркта миокарда при изолированной каротидной реваскуляризации также расценивался как крайне высокий. Исходя из этого, принято решение о проведении сочетанной операции: пролонгированной КЭАЭ из левых ОСА и ВСА с КШ.

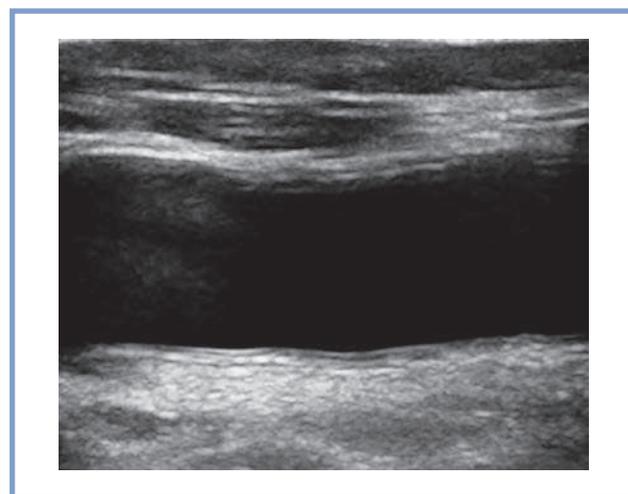
#### *Хирургическое вмешательство*

Операцию начали со срединной стернотомии, перикардиотомии, одновременного выделения левой внутренней грудной артерии и аутовенозных трансплантатов. Затем выполнили максимально пролонгированный доступ к левой ОСА, наружной и ВСА. После введения гепарина (5000 ЕД) и пережатия артерий произвели длинную артериотомию ОСА с переходом на ВСА около 12 см. На этапе выделения бляшки развилась дестабилизация гемодинамики, обусловленная нарушениями ритма сердца в виде фибрилляции желудочков. КЭАЭ была прервана. Повторные кардиоверсии без клинического эффекта, в связи с чем было принято решение начать искусственное кровообращение (ИК) для стабилизации гемодинамики. После полной гепаринизации, на фоне прямого массажа сердца, выполнена канюляция аорты и правых отделов сердца. Начато ИК, гемодинамика стабилизировалась. Продолжена операция КЭАЭ: из левых ОСА и ВСА удалена изъязвленная атеросклеротическая бляшка длиной 12 см. Пластика артериотомного разреза выполнена заплатой из аутовены. Время пережатия СА с учетом времени, затраченного на подключение ИК, составило 56 мин. Затем выполнено маммарокоронарное шунтирование передней нисходящей артерии и аортокоронарное шунтирование артерии тупого края, диагональной артерии, задней межжелудочковой ветви в условиях холодовой и медикаментозной кардиоплегии. Сердечная деятельность восстановилась самостоятельно. Время ИК — 158 мин; время ишемии миокарда — 70 мин.



**Рис. 5.** Данные ультразвукового дуплексного сканирования левой СА после операции: изображение области бифуркации ОСА с переходом на устье ВСА.

**Fig. 5.** Ultrasound after surgery: CCA bifurcation with mouth of ICA.



**Рис. 6.** Изображение ОСА в дистальной трети.

**Fig. 6.** CCA in distal third.

В раннем послеоперационном периоде (1-е сутки) отмечались симптомы постгипоксической энцефалопатии с дезориентацией в пространстве и времени. На фоне нейротрофической терапии, рекомендованной неврологом, достигнут полный регресс симптомов в течение суток. В остальном послеоперационный период протекал гладко, очаговой неврологической симптоматики не отмечено, ангинозные приступы не рецидивировали, явлений сердечной недостаточности, нарушений ритма и проводимости сердца не отмечено. Пациент выписан на 13-е сутки после операции.

Для оценки эффективности проведенного хирургического лечения пациент был приглашен в клинику через 3 мес. Рецидива стенокардии нет; контрольные КТ-ангиография (**рис. 4**) и УЗДС брахиоцефальных артерий (**рис. 5, 6**) показали отсутствие рестеноза левой сонной артерии и нормальные скоростные характеристики кровотока.

## Обсуждение

УЗДС — метод «первой линии» для диагностики каротидного стеноза вследствие быстроты выполнения, повторяемости, низкой стоимости и отсутствия необходимости введения йодсодержащего контрастного препарата. Кроме определения степени стеноза метод позволяет оценить скоростные характеристики потока крови, а самое главное — структуру бляшки (эхогенность, однородность) и состояние поверхности (гладкая, шероховатая, изъязвленная, с наличием кратеров). Несмотря на некоторые ограничения — трудности в определении степени стеноза при выраженном кальцинозе, зависимость точности оценки от квалификации и опыта оператора — метод позволяет получить максимальную информацию о наличии и характере поражения и является достаточным для обоснования хирургического лечения. Однако дополнительная визуализация с помощью КТ востребована хирургами, так как позволяет уточнить степень стеноза при кальцинозе, выявить устьевые поражения ветвей дуги аорты (брахиоцефального ствола, левых ОСА и подключичной артерии) и интракраниальных артерий, а также предоставить точную и наглядную топографо-анатомическую трехмерную реконструкцию как артерии, так и атеросклеротического поражения (уровень бифуркации СА, протяженность и состояние бляшки). С учетом высокого качества изображения, получаемого с помощью КТ-ангиографии брахиоцефальных артерий, необходимости в селективной ангиографии нет, и она выполняется в случае расхождения результатов методов неинвазивной визуализации.

При обследовании больного с каротидным стенозом УЗДС и КТ-ангиография предоставляют максимальную информацию о топографии экстра- и интракраниального поражения, структуре и потенциальной эмбологенности бляшки. В своей практике мы обязательно используем оба метода, в том числе у кандидатов на сочетанное хирургическое лечение — КШ и КЭАЭ.

Среди пациентов, имеющих показания к КШ, частота одностороннего гемодинамически значимого поражения СА составляет около 6%, а частота развития периперационного инсульта в данном случае может достигать 3,2%. Встречаемость билатерального поражения у пациентов, нуждающихся в КШ, составляет примерно 2,2% и относится к критериям высокого риска периперационного инсульта, частота которого может достигать 5,2% [7]. Особенностью данного клинического случая явилось билатеральное поражение СА с тандемным стенозом с одной стороны. Под тандемным поражением брахиоцефальных артерий понимают наличие стенозов на разном уровне, например, стеноз брахиоцефального ствола или ОСА в интра- или экстракраниальном отделе и второй стеноз на уровне бифуркации СА. Тандемным поражением является также сочетание экстракраниального стеноза СА со стенозом ее в интракраниальном сегменте [8]. Встречаемость тандемных поражений, по данным литературы, составляет 5—7%. [9]. Клинических рекомендаций относительно лечения тандемных стенозов не существует. Принятие решения о способе лечения тандемного стеноза является непростым, так как по клиническим данным невозможно определить, стеноз какого уровня является более значимым. В настоящий момент в силу отсутствия результатов больших рандомизированных клинических исследований тактика лечения пациентов с сочетанным

поражением коронарных и каротидных артерий остается дискуссионной. В случае же тандемного поражения СА выбор лечебной стратегии многократно усложняется. Лечение мультифокального атеросклероза требует мультидисциплинарного подхода [5, 10, 11]. Показания к каротидной реваскуляризации и формирование всей лечебной концепции у «сочетанного» пациента должны основываться на оценке невролога, сосудистого хирурга, интервенционного специалиста и кардиолога.

В данном случае мы рассматривали возможность либо одномоментного лечения (КШ и КЭАЭ/стентирование), либо этапного, при котором возможны два варианта. При первом варианте этапного лечения сначала выполняется каротидная реваскуляризация (ангиопластика со стентированием либо открытая эндартерэктомия), затем — КШ, при втором варианте хирургическое вмешательство выполняется в обратном порядке. С учетом тяжелых клинических проявлений ИБС у нашего пациента (ангинозные приступы в покое), показания к реваскуляризации миокарда определялись как жизненные. Кроме того, с учетом тандемного поражения левой СА мы обсуждали возможность гибридного каротидного вмешательства, сочетанного с КШ: после открытого доступа к бифуркации левой СА и пережатия сосудов (ВСА и наружной сонных артерий) предпологалось стентирование ОСА в ретроградном направлении с последующей КЭАЭ по стандартной методике (с пережатием ОСА дистальнее стента). Такой прием описан G.J. de Borst и С.Е. Hazenberg [12], и главным его преимуществом является контроль дистальной эмболии (стентирование при пережатой ВСА) и возможность удалить детрит бляшки после имплантации стента в ОСА, антеградным потоком крови наружу через артериотомию в области бифуркации. Однако этот метод представляется идеальным в случае поражения ОСА и ВСА, когда атеросклеротические бляшки изолированы и стенозы находятся на определенном расстоянии друг от друга. В нашем случае в определении анатомических соотношений неоценимую помощь нам оказало сочетание методов УЗДС и КТ, по данным которых атеросклеротическая бляшка была визуализирована на протяжении ОСА с субтотальным стенозом в средней трети, с дальнейшим переходом на бифуркацию ОСА и значимым стенозом устья ВСА. Таким образом, при пережатии ОСА (на этапе каротидной эндартерэктомии) после стентирования существовала возможность деформации стента, из-за чего нам пришлось отказаться от такого варианта вмешательства. Проведение этапного хирургического лечения в нашем случае было расценено как нецелесообразное ввиду высокого риска церебральных осложнений при изолированном коронарном шунтировании и высокого риска кардиальных событий при каротидной эндартерэктомии первым этапом.

Принимая во внимание повышенный риск периперационного инсульта в этой группе больных, наличие билатерального поражения рассматривается как одно из показаний к одномоментной КЭАЭ у кандидатов на КШ [6]. Многососудистое поражение КА с вовлечением ствола ЛКА и билатеральное поражение СА с тандемным стенозом левой ВСА рассматривались нами как жизненные показания к одномоментному хирургическому лечению КА и СА.

УЗДС в сочетании с мультиспиральной компьютерной томографией МСКТ с внутривенным контрастированием помогли детально оценить текстуру бляшки и топографию поражения брахиоцефальных сосудов, получить

достоверные данные об отсутствии распространения бляшки в интраторакальном отделе ОСА и таким образом принять решение в пользу сочетанного хирургического вмешательства с продленным доступом к СА.

## Заключение

Приведенный клинический случай демонстрирует роль ультразвукового дуплексного сканирования и МСКТ-ангиографии ветвей дуги аорты при определении тактики лечения пациента, страдающего тяжелым мультифокальным атеросклерозом с поражением коронарного русла, артерий нижних конечностей и сочетанным поражением обеих СА, одна из которых имела тандемный стеноз. Обе

методики являются ценными и предоставляют исчерпывающую информацию о характере атеросклеротического поражения и топографии каротидных сосудов. На основании полученной информации был избран, как нам кажется, рациональный подход в ведении пациента.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**The authors declare no conflicts of interest.**

**Вклад авторов:**

Концепция и дизайн исследования — Галаяутдинов Д.М., Ширияев А.А., Акчурин Р.С.; сбор и обработка материала — Галаяутдинов Д.М., Федотенков И.С., Веселова Т.Н., Балахонова Т.В., Курбанов С.К.; написание текста — Галаяутдинов Д.М., Власова Э.Е., Васильев В.П., редактивное — Веселова Т.Н., Ширияев А.А., Акчурин Р.С.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Brown KR. Treatment of concomitant carotid and coronary artery disease. Decision-making regarding surgical options. *Journal of Cardiovascular Surgery (Torino)*. 2003;44(3):395-399.
- Salasidis GC, Latter DA, Steinmetz OK, Blair JF, Graham AM. Carotid artery duplex scanning in preoperative assessment for coronary artery revascularization: the association between peripheral vascular disease, carotid artery stenosis, and stroke. *Journal of Vascular Surgery*. 1995;21(1):154-162. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(95\)70254-7](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(95)70254-7)
- Rouleau PA, Huston J 3rd, Gilbertson J, Brown RD Jr, Meyer FB, Bowler TC. Carotid artery tandem lesions: frequency of angiographic detection and consequences for endarterectomy. *American Journal of Neuroradiology*. 1999;20(4):621-625.
- Naylor AR, Bown MJ. Stroke after cardiac surgery and its association with asymptomatic carotid disease: an updated systematic review and meta-analysis. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2011;41(5):607-624. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2011.02.016>
- Чарчян Э.Р., Степаненко А.Б., Белов Ю.В., Генс А.П., Кабанова М.Н., Тураев М.М. Одномоментные хирургические вмешательства на коронарном и каротидном бассейнах в лечении мультифокального атеросклероза. *Кардиология*. 2014;54(9):46-51. Charchyan ER, Stepanenko AB, Belov YuV, Gens AP, Kabanova MN, Turayev MM. One-stage carotid and coronary artery surgeries in the treatment of multifocal atherosclerosis. *Cardiologia*. 2014;54(9):46-51. (In Russ.)
- Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet J-P, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Röther J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal*. 2018;39(9):763-816. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>
- Matchett WJ, McFarland DR, Eidt JF, Moursi MM. Blue toe syndrome: treatment with intra-arterial stents and review of therapies. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2000;11(5):585-592. [https://doi.org/10.1016/s1051-0443\(07\)61610-8](https://doi.org/10.1016/s1051-0443(07)61610-8)
- Poppe AY, Jacquin G, Roy D, Stapf C, Derex L. Tandem Carotid Lesions in Acute Ischemic Stroke: Mechanisms, Therapeutic Challenges, and Future Directions. *American Journal of Neuroradiology*. 2020;41(7):1142-1148. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6582>
- Moore JD, Schneider PA. Management of simultaneous common and internal carotid artery occlusive disease in the endovascular era. *Seminars in Vascular Surgery*. 2011;24(1):2-9. <https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2011.03.001>
- Алекян Б.Г., Покровский А.В., Карапетян Н.Г., Ревшвили А.Ш. Мультидисциплинарный подход в определении частоты выявления ишемической болезни сердца и стратегии лечения у пациентов с патологией аорты и периферических артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(8):8-16. Alekyan BG, Pokrovsky AV, Karapetyan NG, Revishvili AS. A multidisciplinary approach in determining of prevalence of coronary artery disease and treatment strategies in patients with pathology of the aorta and peripheral arteries. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(8):8-16. (In Russ.)
- Акчурин Р.С., Ширияев А.А., Галаяутдинов Д.М., Власова Э.Е., Васильев В.П., Исмагилов Б.Р., Балахонова Т.В. Непосредственные результаты одномоментной операции коронарного шунтирования и каротидной эндартэктомии. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2017;10(6):4-8. Akchurin RS, Shiryayev AA, Galyautdinov DM, Vlasova EE, Vasiliev VP, Ismagilov BR, Balakhonova TV. Short-term results of synchronous coronary artery bypass grafting and carotid endarterectomy. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2017;10(6):4-8. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/kardio20171064-8>
- de Borst GJ, Hazenberg CE. How should I treat a patient with a tandem carotid artery atherosclerotic stenosis involving the internal carotid artery and the innominate/proximal common carotid artery? *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2015;50(2):257-258. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2015.04.006>

Поступила 16.02.2023

Received 16.02.2023

Принята к публикации 16.03.2023

Accepted 16.03.2023

## К юбилею Евгения Вениаминовича Арзамасцева

### By the anniversary of E. V. Arzamastsev

12 октября 2023 г. исполняется 85 лет Евгению Вениаминовичу Арзамасцеву, профессору, доктору медицинских наук, руководителю лаборатории лекарственной токсикологии НИИЭК им. академика В.Н. Смирнова ФГБУ «НМИЦК им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России. Евгения Вениаминовича Арзамасцева по праву можно считать одним из родоначальников научного направления лекарственная токсикология в нашей стране. Им создана своя научная школа по лекарственной токсикологии, разработаны и предложены принципы научно-исследовательской работы по доклинической оценке безопасности лекарственных средств.

Евгений Вениаминович с отличием окончил «Первый Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова» в 1961 г. и по рекомендации ученого совета направлен в аспирантуру Академии медицинских наук СССР.

В 1964 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а в 1975 г. — диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук, посвященную поиску и разработке новых эффективных радиозащитных средств. В 1989 г. Е.В. Арзамасцеву было присвоено ученое звание профессора по специальности «фармакология».

В 1977 г. Е.В. Арзамасцевым в ВИЛАРе была создана лаборатория токсикологии и исследования побочного действия лекарственных препаратов, позже переименованная в лабораторию лекарственной токсикологии, которой он руководил по 1984 г. С 1984 по 1987 г. Е.В. Арзамасцев руководил лабораторией лекарственной токсикологии Института экспериментальной кардиологии Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР. С 1987 по 1989 г. работал заместителем директора по научной работе и заведующим отделом лекарственной токсикологии НИИ технологии и безопасности лекарственных средств Минмедпрома СССР. С октября 1989 г. по настоящее время руководит лабораторией лекарственной токсикологии НИИЭК им. акад. В.Н. Смирнова ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Евгений Вениаминович является одним из ведущих специалистов в нашей стране в области токсикологии и доклинического изучения безопасности потенциальных лекарственных препаратов. Успешно разрабатываемое профессором Е.В. Арзамасцевым научное направление по использованию моделей патологических состояний и дополнительному изучению спектра фармакологической активности препаратов при их доклиническом токсикологическом исследовании позволяет более надежно предотвращать нежелательные побочные эффекты и в ряде случаев выявлять новые фармакологические свойства веществ, что позволяет расширить область их применения в клинической практике.



Предложенные им принципы и опыт многолетней научно-исследовательской работы по доклинической оценке безопасности лекарственных средств легли в основу «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (2000, 2005 и 2012 гг.) и методических рекомендаций по доклиническому изучению обшетокического действия, алергизирующих и иммунотоксических свойств лекарственных препаратов.

Под руководством Е.В. Арзамасцева проведено доклиническое токсикологическое изучение свыше 120 потенциальных лекарственных средств, многие из которых успешно прошли клинические испытания и разрешены для медицинского применения. Е.В. Арзамасцев является автором двух новых современных и высокоэффективных лекарственных средств: Аммифурина в качестве фотосенсибилизирующего средства растительного происхождения и Стефаглабина сульфат для лечения демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы.

Под руководством и при научном консультировании Е.В. Арзамасцева защищены 4 докторские и 28 кандидатских диссертаций.

Профессор Е.В. Арзамасцев в течение многих лет работал на должности заместителя председателя экспертного совета по медико-биологическим наукам Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образова-

ния и науки Российской Федерации, состоял в Фармакологическом совете Минздрава России, является действующим членом Российского научного общества токсикологов, членом административного и диссертационных ученых советов ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России.

За разработку и внедрение новых лекарственных средств профессор Е.В. Арзамасцев награжден знаком «Изобретатель СССР» (1989 г.), международными медалью и дипломами П. Эрлиха (2004 г.), Почетной грамотой Министерства здравоохранения РФ (2006 г.) и знаком «Отличник здравоохранения» (2014 г.).

Плодотворная научная деятельность доктора медицинских наук, профессора Е.В. Арзамасцева снискала признание и уважение. Евгений Вениаминович Арзамасцев всегда был и остается настоящим Учителем и Наставником, Ученым с большой буквы.

*Глубокоуважаемый Евгений Вениаминович! От всего сердца поздравляем Вас с юбилеем!*

*Желаем Вам крепкого здоровья, бодрости духа и неиссякаемой энергии для дальнейшей плодотворной работы!*

*Редколлегия и читатели журнала  
«Кардиологический вестник»*

# 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](http://mediasphera.ru)



#### **Подписка на почте:**

- онлайн, не выходя из дома: [podpiska.pochta.ru](http://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»: [akc.ru](http://akc.ru)
- «Урал-Пресс»: [ural-press.ru](http://ural-press.ru)

#### **По вопросам подписки:**

- [zakaz@mediasphera.ru](mailto:zakaz@mediasphera.ru)
- +7 495 482 4329

# Леркамен®

Лерканидипин



Лерканидипин —  
эффективное снижение АД  
и хорошая переносимость<sup>1, 2</sup>

Реклама



**Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата «Леркамен®» (международное непатентованное наименование: лерканидипин, дозы 10 мг и 20 мг)**  
**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Показания к применению.** Артериальная гипертензия I-II степени у взрослых пациентов.

**Способ применения и дозы.** Внутрь по 10 мг (1 таблетка препарата Леркамен® 10 или 1/2 таблетки препарата Леркамен® 20) 1 раз в сутки не менее чем за 15 минут до еды, предпочтительно утром, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. В зависимости от индивидуальной переносимости препарата пациентом, доза может быть увеличена до 20 мг (2 таблетки препарата Леркамен® 10 или 1 таблетка препарата Леркамен® 20). Терапевтическая доза подбирается постепенно, так как максимальное антигипертензивное действие развивается приблизительно через 2 недели после начала приема препарата. Препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на 1 таблетку, то есть практически не содержит натрия.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к лерканидипину, другим производным дигидропиридинового ряда или любому компоненту препарата; застойная сердечная недостаточность без лечения; нестабильная стенокардия; обструкция выносящего тракта левого желудочка; острый инфаркт миокарда и в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (СКФ <30 мл/мин) включая пациентов, находящихся на диализе; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; беременность и период грудного вскармливания; применение у женщин детородного возраста, не пользующихся надежными методами контрацепции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены); одновременное применение с мощными ингибиторами СYP3A4 (кетоназол, итраконазол, эритромицин, ритонавир, троландомицин); с циклоспорином; одновременное применение с грейпфрутом или грейпфрутовым соком.

**С осторожностью.** Синдром слабости синусового узла (без электрокардиостимулятора); дисфункция левого желудочка сердца; ишемическая болезнь сердца; нарушения функции печени средней степени тяжести; нарушения функции почек легкой и средней степени тяжести; перитонеальный диализ; одновременное применение с индукторами/субстратами изофермента СYP3A4, мидазоламом, метопрололом, дигоксином; хроническая сердечная недостаточность (до начала применения препарата необходимо достичь компенсации хронической сердечной недостаточности); пожилой возраст.

**Побочное действие.** Наиболее частыми нежелательными реакциями в клинических исследованиях и при обобщении данных постмаркетингового опыта применения являются следующие: периферические отеки, головная боль, приливы, тахикардия и сердцебиение.

**Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Леркамен® 10 ЛСР-007057/09-250822 от 25.08.2022 г. и Леркамен® 20 ЛСР-006976/08-230822 от 23.08.2022 г.**

1. Barrios V, et al. ELYPSE STUDY. Blood Pressure, 2002; 11: 95-100.

**Антигипертензивная эффективность и переносимость лерканидипина в повседневной клинической практике: исследование ELYPSE.** В исследовании ELYPSE оценивали эффективность и переносимость лерканидипина у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) I или 2 степени. Это было открытое, наблюдательное, многоцентровое исследование в реальной клинической практике. Главная цель исследования была оценить антигипертензивную эффективность и переносимость препарата. Вторичная цель состояла в оценке комплаенса пациента. Лерканидипин 10 мг в сутки назначали пациентам (n=9059), которым было показано применение дигидропиридиновых антагонистов кальция. Длительность наблюдения 3 месяца. Средний возраст пациентов 63 года. Результаты: исходное АД 160±10/96±7 мм рт.ст., ЧСС 77±9 уд в мин. Через 3 месяца наблюдения АД составило 141±11/83±7 мм рт.ст. и ЧСС 75±8 уд в мин (p<0.001). Общая частота нежелательных явлений (НЯ) составила 6,5%, среди которых наиболее часто наблюдались головная боль (2,9%), отек ног (1,2%), приливы (1,1%) и сердцебиение (0,6%). Отмена терапии из-за НЯ составила менее 1%. В этом исследовании лерканидипин продемонстрировал хорошую эффективность и переносимость в повседневной клинической практике.

2. Leonetti G. et al. COHORT Study. Am J Hypertens. 2002; Nov; 15(11):932-40.

**Переносимость длительного лечения лерканидипином по сравнению с амлодипином и лацидипином у пожилых пациентов с артериальной гипертензией.** В исследовании COHORT изучали профиль переносимости лерканидипина по сравнению с двумя другими антагонистами кальция (амлодипин и лацидипин) у пожилых пациентов с артериальной гипертензией. Это многоцентровое, двойное слепое, в параллельных группах исследование, с участием 828 пожилых пациентов, ≥60 лет, рандомизированных в группы лерканидипина 10 мг/день (n=420), амлодипина 5 мг/день (n=200) или лацидипина 2 мг/день (N=208). При неудовлетворительном контроле АД дозу препарата удваивали, далее к терапии добавляли эналаприл или ателнолол (при необходимости - диуретики). Пациентов наблюдали в среднем 12 месяцев. Первичной конечной точкой исследования была оценка частоты развития периферического отека в трех группах лечения. Также безопасность препаратов оценивалась на основании частоты развития других нежелательных явлений, симптомов, изменений самочувствия пациента, частоте сердечных сокращений, лабораторных тестах и ЭКГ. Результаты: у пациентов, получавших амлодипин, значительно чаще наблюдались отеки ног (19%; p<0.001) и чаще встречались случаи раннего отказа от терапии из-за отека (8,5%); по сравнению с лерканидипином (9% и 2,1%) и лацидипином (4% и 1,4%). Также симптомы, связанные с отеком (отек и тяжесть в нижних конечностях), значительно чаще (P<0,01) возникали при применении амлодипина (50% и 45% соответственно), чем при применении лерканидипина (35% и 33%) и лацидипина (34% и 31%). Большинство случаев отеков ног возникло в течение первых 6 месяцев, при этом разница между видами лечения была очевидна с момента начала лечения. Другие побочные эффекты, связанные с приемом препарата, не различались между видами лечения. Артериальное давление было одинаково эффективно снижено в трех группах. В группе лерканидипина в течение 6 месяцев АД, измеренное стоя, достоверно снизилось с 169±11/98±7 до 140±15/84±9 mm Hg (P<0.01). Случаев ортостатической гипотензии во время исследования не зарегистрировано. Два липофильных дигидропиридиновых антагониста кальция, лерканидипин и лацидипин, обладают антигипертензивным действием, сравнимым с таковым амлодипина, но имеют лучший профиль переносимости.

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. RU-LER-01-2022-v02-print. Дата последнего утверждения/пересмотра 10.2022

По лицензии Recordati  
000 «Берлин-Хеми/А. Менарини», 123112, Москва, Пресненская наб. д.10, БЦ «Башня на набережной», блок Б.  
Тел: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01, http://www.berlin-chemie.ru

**БЕРЛИН-ХЕМИ**  
**МЕНАРИНИ**

51 МИЛЛИОН РОССИЯН ИМЕЮТ  
ПОВЫШЕННОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ<sup>1</sup>

87%

больных АГ в России находятся  
в группе высокого СС-риска<sup>2</sup>



КОРРЕКЦИЯ ФАКТОРОВ РИСКА ПОЗВОЛЯЕТ СНИЗИТЬ  
КАРДИОВАСКУЛЯРНУЮ СМЕРТНОСТЬ<sup>3</sup>

**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 гипертонии 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 гипертонией: 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 «Санofi Россия»  
125009, Россия, г. Москва, ул. Тверская, д. 22  
Тел.: +7 (495) 721-14-00  
[www.sanofi.ru](http://www.sanofi.ru)