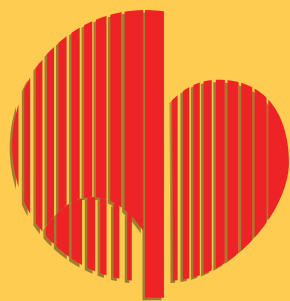


НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ



КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

№ 2, 2021

Том XVI



ISSN 2077-6764

ФГБУ «НМИЦ кардиологии»
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), 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, 3-я Черепковская, 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
М.В. Костюкевич
e-mail: vestnik@cardio.ru

Оригинал-макет изготовлен
Издательством «Медиа Сфера»
Компьютерный набор и верстка:
О.В. Ненашева, М.В. Коновалова
Корректор: Е.М. Кулыгина

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 19.07.2021
Формат 60×90 1/8; тираж 3500 экз.
Усл. печ. л. 9,5
Заказ 21-Z-1076
Отпечатано в ООО «МЕДИАКОЛОР»

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Том 16

№2 · 2021

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

Federal State budget organization National
medical research center of cardiology
of the Ministry of healthcare
of the Russian Federation

Russian Cardiology Bulletin

№2' 2021

Vol. XVI

Russian Cardiology Bulletin

Vol. 16

No.2 • 2021

Journal is indexed in **RSCI (Russian Science Citation Index)**, **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
3rd Cherepkovskaya, 15a
Phone: (495)414-72-77

A.L. Komarov (scientific editor)

M.V. Kostyukevich

e-mail: vestnik@cardio.ru

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

EDITOR-IN-CHIEF

E.I. Chazov (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

S.A. Boytsov (Moscow, Russia)

I.E. Chazova (Moscow, Russia)

R.S. Akchurin (Moscow, Russia)

E.V. Parfenova (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

S.N. Nakonechnikov (Moscow, Russia)

A.A. Skvortsov (Moscow, Russia)

ASSOCIATE EDITORS

F.T. Ageev (Moscow, Russia)

D. Baldassarre (Milan, Italy)

O.L. Barbarash (Kemerovo, Russia)

T.V. Byzova (Cleveland, USA)

A.S. Galyavich (Kazan, Russia)

S.P. Golitsyn (Moscow, Russia)

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

V.I. Kapelko (Moscow, Russia)

A.M. Karaskov (Novosibirsk, Russia)

R.S. Karpov (Tomsk, Russia)

Yu.A. Karpov (Moscow, Russia)

V.V. Kuharchuk (Moscow, Russia)

I.V. Medvedeva (Tyumen, Russia)

E.V. Oshchepkova (Moscow, Russia)

A.N. Samko (Moscow, Russia)

V.B. Sergienko (Moscow, Russia)

V.P. Shirinskiy (Moscow, Russia)

V.N. Smirnov (Moscow, Russia)

S.N. Tereshchenko (Moscow, Russia)

S.K. Ternovoy (Moscow, Russia)

V.A. Tkachuk (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

K.G. Adamyan (Yerevan, Armenia), V.A. Azizov (Baku, Azerbaijan),
P.Ya. Dovgalevsky (Saratov, Russia), R.D. Kurbanov (Tashkent, Uzbekistan),
V.Z. Lankin (Moscow, Russia), V.P. Masenko (Moscow, Russia),
A.G. Mrotchek (Minsk, Belarus), Yu.P. Nikitin (Novosibirsk, Russia),
M.Yu. Ogarkov (Kemerovo, Russia), O.D. Ostroumova (Moscow, Russia),
A.Yu. Postnov (Moscow, Russia), A.N. Rogoza (Moscow, Russia),
S.V. Shlyk (Rostov-on-Don, Russia), A.N. Zakirova (Ufa, Russia)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

- Гаглоева Д.А., Миронов Н.Ю., Лайович Л.Ю., Миронова Н.А., Голицын С.П.*
 Взаимосвязь фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности.
 Современные подходы к лечению 5

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- Иванова А.Ю., Рысенкова Е.Ю., Смирнова М.Д., Фофанова Т.В., Медведев О.С.*
 Антиоксидантный компонент влияния кишечной микробиоты на сердечно-сосудистую систему 15
- Кучинская Е.А., Певзнер А.В.*
 Возможности лекарственной терапии вазовагальных обмороков 22

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Баркалов М.Н., Атанесян Р.В., Агеев Ф.Т., Матчин Ю.Г.*
 Оценка клинико-экономической эффективности эндоваскулярного лечения больных с протяженным поражением коронарных артерий с использованием стентов длиной 40—60 мм 28
- Казанцева М.Л., Рябыкина Г.В., Ощепкова Е.В., Саидова М.А., Авалян А.А., Чазова И.Е.*
 Изменения электрокардиограммы у больных раком молочной железы через 2,5—3 года после противоопухолевого лечения 36
- Атабаева Л.С., Саидова М.А., Шитов В.Н., Староверов И.И.*
 Технология спекл-трекинг в сочетании с миокардиальной контрастной стресс-эхокардиографией — дополнительный способ оценки ишемии миокарда 43
- Минасян А.А., Гаман С.А., Соболева Г.Н., Терновой С.К., Рогоза А.Н., Карпов Ю.А.*
 Показатели объемной компьютерной томографии сердца с фармакологической пробой с натрия аденозинтрифосфатом в диагностике стабильной ишемической болезни сердца 53
- Ганаев К.Г., Власова Э.Е., Ширяев А.А., Васильев В.П., Галяутдинов Д.М., Ильина Л.Н., Акчурин Р.С.*
 Фибрилляция предсердий после коронарного шунтирования у больных с локальным и диффузным поражением коронарного русла 59

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Чубыкина У.В., Ежов М.В., Саидова М.А., Имаев Т.Э., Тмоян Н.А., Мальшев П.П., Алексеева И.А., Кабардиева М.Р., Колегаев А.С., Лепилин П.М., Балахонова Т.В., Кухарчук В.В.*
 Тяжелый стеноз аортального клапана в сочетании с быстро прогрессирующим атеросклерозом у молодой женщины с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией: возможности хирургического и медикаментозного лечения 65

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ 72

FRONT-PAGE ARTICLE

Gagloeva D.A., Mironov N.Yu., Lajovich L.Yu., Mironova N.A., Golitsyn S.P.
 Atrial fibrillation and chronic heart failure: interrelationship and approaches to treatment 5

REVIEW ARTICLES

Ivanova A.Yu., Rysenkova E.Yu., Smirnova M.D., Fofanova T.V., Medvedev O.S.
 Antioxidant effect of gut microbiota on cardiovascular system 15

Kuchinskaya E.A., Pevzner A.V.
 Drug therapy of vasovagal syncope 22

ORIGINAL ARTICLES

Barkalov M.N., Atanesyan R.V., Ageev F.T., Matchin Yu.G.
 Clinical and economic efficiency of stenting with 40–60 mm stents in patients
 with extended coronary artery lesion 28

Kazantseva M.L., Ryabykina G.V., Oshchepkova E.V., Saidova M.A., Avalyan A.A., Chazova I.Ye.
 ECG changes in patients with breast cancer 2.5–3 years after anticancer treatment 36

Atabaeva L.S., Saidova M.A., Shitov V.N., Staroverov I.I.
 Myocardial deformation analysis combined with contrast stress-echocardiography —
 an additional method for assessment of myocardial ischemia 43

Minasyan A.A., Gaman S.A., Soboleva G.N., Ternovoy S.K., Rogoza A.N., Karpov Yu.A.
 Parameters of volumetric computed tomography combined with adenosine triphosphate test
 in diagnosis of stable coronary artery disease 53

Ganaev K.G., Vlasova E.E., Shiryaev A.A., Vasiliev V.P., Galyautdinov D.M., Ilyina L.N., Akchurin R.S.
 Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting in patients with local
 and diffuse coronary artery disease 59

CASE REPORT

*Chubykina U.V., Ezhov M.V., Saidova M.A., Imaev T.E., Tmoyan N.A., Malyshev P.P., Alekseeva I.A.,
 Kabardieva M.R., Kolegaev A.S., Lepilin P.M., Balakhonova T.V., Kukharchuk V.V.*
 Severe aortic valve stenosis with rapidly progressive atherosclerosis in a young woman
 with homozygous familial hypercholesterolemia: the possibilities of surgical and therapeutic treatment 65

INSTRUCTION FOR AUTHORS 72

Взаимосвязь фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности. Современные подходы к лечению

© Д.А. ГАГЛОЕВА, Н.Ю. МИРОНОВ, Л.Ю. ЛАЙОВИЧ, Н.А. МИРОНОВА, С.П. ГОЛИЦЫН

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Фибрилляция предсердий (ФП) является самым частым нарушением ритма сердца у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Патологические процессы, протекающие у больных ХСН, создают условия для возникновения ФП, которая способствует дальнейшему усугублению состояния пациентов. Лечение больных ФП и ХСН представляется сложной задачей, поскольку оба этих патологических процесса оказывают негативное влияние на тяжесть состояния пациента. Кроме того, у этих больных имеются существенные ограничения в возможности использования медикаментозной терапии и зачастую возникает потребность в применении интервенционных методов лечения. В данном обзоре рассмотрены патологические механизмы развития ХСН при ФП, варианты клинического течения заболевания, а также обобщены существующие в настоящее время различные тактики ведения данной категории больных.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, медикаментозная терапия, интервенционное лечение.

Информация об авторах:

Гяглоева Д.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9295-6813>; e-mail: gagloeva3005@gmail.com

Миронов Н.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-6086-6784>

Лайович Л.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-3102-1686>

Миронова Н.А. — <https://orcid.org/0000-0002-2374-3718>

Голицын С.П. — <https://orcid.org/0000-0001-9913-9974>

Автор, ответственный за переписку: Гяглоева Д.А. — e-mail: gagloeva3005@gmail.com

Как цитировать:

Гяглоева Д.А., Миронов Н.Ю., Лайович Л.Ю., Миронова Н.А., Голицын С.П. Взаимосвязь фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности. Современные подходы к лечению. *Кардиологический вестник*. 2021;16(2):5–14. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2021160215>

Atrial fibrillation and chronic heart failure: interrelationship and approaches to treatment

© D.A. GAGLOEVA¹, N.YU. MIRONOV¹, L.YU. LAJOVICH¹, N.A. MIRONOVA¹, S.P. GOLITSYN¹

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is the most common heart rhythm disturbance in patients with chronic heart failure (CHF). Abnormal processes underlying CHF contribute to AF that is followed by subsequent clinical deterioration. Management of patients with AF and CHF is a difficult objective since both these processes negatively influence the patient's condition. Moreover, these patients have significant limitations for therapy and interventional treatment is often required. This review is devoted to pathophysiological mechanisms of CHF following AF, clinical course of disease and modern treatment approaches for these patients.

Keywords: atrial fibrillation, chronic heart failure, therapy, interventional treatment.

Information about the authors:

Gagloeva D.A. — <https://orcid.org/0000-0002-9295-6813>; e-mail: gagloeva3005@gmail.com

Mironov N.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-6086-6784>

Lajovich L.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-3102-1686>

Mironova N.A. — <https://orcid.org/0000-0002-2374-3718>

Golitsyn S.P. — <https://orcid.org/0000-0001-9913-9974>

Corresponding author: Gagloeva D.A. — e-mail: gagloeva3005@gmail.com

To cite this article:

Gagloeva DA, Mironov NYu, Lajovich LYu, Mironova NA, Golitsyn SP. Atrial fibrillation and chronic heart failure: interrelationship and approaches to treatment. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(2):5–14. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2021160215>

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной аритмией в клинической практике, на долю которой приходится примерно треть всех случаев госпитализаций, вызванных нарушениями сердечного ритма. Более чем у 33 млн человек в мире выявлена ФП, при этом ежегодно количество новых случаев этой аритмии регистрируется более чем у 5 млн человек. Прогнозируется удвоение заболеваемости ФП в течение следующих 20 лет, что составит к концу 2040 г. в одной только Европе от 120 000 до 215 000 новых случаев в год [1, 2].

ФП является самым частым нарушением ритма сердца у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Распространенность ФП увеличивается параллельно возрастанию функционального класса (ФК) ХСН: от 5% у бессимптомных пациентов до 50% и более у пациентов с ФК IV по классификации NYHA [3]. Результаты Фрамингемского исследования показали, что у лиц старше 50 лет, страдающих ФП, риск развития ХСН составляет 3,3% в год, а среди больных ХСН риск развития ФП — 5,4% в год [4]. По данным европейских регистров, в популяции больных ХСН частота выявления ФП составляет 42%, а среди больных ФП частота случаев ХСН достигает 34% [5, 6].

ФП может являться как следствием, так и причиной ХСН, приводя к развитию тахикардиомиопатии (тахиаритмической кардиомиопатии). Этим термином обозначается состояние, характеризующееся систолической и диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), обусловленной высокой частотой сердечных сокращений (ЧСС), что приводит к дилатации камер сердца и сердечной недостаточности. Важнейшей особенностью тахикардиомиопатии является обратимость вызванной аритмией дисфункции ЛЖ. Известно, что при купировании аритмии и стойком сохранении синусового ритма (СР) отмечается постепенное восстановление нормальной функции ЛЖ и его размера, что в свою очередь способствует разрешению проявлений недостаточности кровообращения [1].

Несмотря на частое сосуществование ФП и ХСН, в настоящее время отсутствуют единые общепринятые подходы к лечению больных, и тактика выбирается индивидуально в каждом конкретном случае, что диктует необходимость в дальнейшем более детальном изучении этой группы пациентов. В данном обзоре рассмотрены патофизиологические механизмы развития ХСН при ФП, варианты клинического течения заболевания, а также обобщены существующие в настоящее время различные тактики ведения данной категории больных.

Патофизиологическое взаимодействие фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности

Частое сосуществование ФП и ХСН в определенной степени можно объяснить наличием общих факторов риска (рис. 1), таких как возраст, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), ожирение, почечная недоста-

точность, синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), генетическая предрасположенность, пороки клапанов сердца, активный воспалительный процесс, а также ишемические и неишемические структурные заболевания сердца. Воздействие этих причинных факторов приводит к дисбалансу нейрогуморальных регуляторных систем, нарушениям в процессах клеточного метаболизма и изменениям электрофизиологических параметров кардиомиоцитов, что создает условия для развития как ХСН, так и ФП [1, 2, 7, 8]. ФП может способствовать развитию или прогрессированию ХСН посредством ряда патогенетических механизмов. Нерегулярность желудочковых сокращений, увеличение ЧСС в состоянии покоя, а также чрезмерное нарастание частоты в ответ на физические или эмоциональные нагрузки приводят к сокращению времени диастолического наполнения ЛЖ и снижению сердечного выброса. Помимо этого увеличение ЧСС также сопровождается повышением потребности миокарда в кислороде и снижением коронарной перфузии в связи с укорочением фазы диастолы. Эти изменения способны приводить к развитию ишемии миокарда и усугублять уже имеющиеся нарушения коронарного кровоснабжения. Кроме того, потеря эффективной механической систолы предсердий и связанные с этим



Рис. 1. Факторы риска развития фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности.

АГ — артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет; СОАС — синдром обструктивного апноэ сна; ФП — фибрилляция предсердий; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Fig. 1. Risk factors of AF and CHF.

АГ — arterial hypertension, СД — diabetes mellitus, СОАС — obstructive sleep apnoea syndrome.

нарушения процессов наполнения желудочков также вносят свой вклад в снижение сердечного выброса, что особенно важно у пациентов с предшествующей диастолической дисфункцией миокарда ЛЖ [1, 3, 9].

В свою очередь ХСН создает условия для возникновения ФП. При сердечной недостаточности существующий нейрогормональный дисбаланс и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) приводят к дезадаптивным физиологическим изменениям, включая повышение как пред-, так и постнагрузки на сердце. РААС принимает активное участие в процессах ремоделирования миокарда предсердий и желудочков. При этом особую роль играет ангиотензин II, стимулирующий развитие интерстициального фиброза, что приводит к разобщению электрических контактов между кардиомиоцитами и к локальной неоднородности проведения, способствующей развитию ФП и повышению устойчивости ее течения [1].

Клиническое течение фибрилляции предсердий в сочетании с хронической сердечной недостаточностью

В зависимости от времени начала, длительности эпизода ФП, ЧСС во время аритмии и состояния насосной функции сердца можно выделить несколько сценариев клинического течения (рис. 2):

1. Возникновение ФП, протекающей с высокой ЧСС, сопровождается стремительной декомпенсацией сердечной недостаточности в течение нескольких часов/первых суток (вплоть до развития острой сердечной недостаточности и гемодинамической нестабильности). В этой ситуации тактика раннего восстановления СР является методом выбора, поскольку купирование ФП будет способствовать быстрой стабилизации состояния пациента и компенсации ХСН.

2. У пациента развивается бессимптомный или малосимптомный эпизод ФП, о котором он не знает и не обращается за медицинской помощью. В течение последующих дней и недель состояние пациента постепенно ухудшается, при этом ведущим клиническим проявлением становится развитие декомпенсированной ХСН. Вероятность успешного восстановления СР у данной категории высока, однако на фоне декомпенсации ХСН сохраняется высокая вероятность ранних рецидивов ФП. Вот почему в качестве первоначальной стратегии лечения целесообразным представляется назначение урежающей ритм терапии наряду с лечением, направленным на устранение клинических проявлений ХСН. При этом попытка восстановле-

ния СР может быть предпринята в дальнейшем после достижения компенсации ХСН.

3. У пациентов с постоянной формой ФП и ранее подобранной эффективной урежающей ритм терапией быстрое развитие декомпенсации ХСН, происходящее вследствие других причин, может приводить к возникновению тахисистолии и еще большему ухудшению состояния. Поскольку успешное восстановление СР и его удержание в течение длительного времени у этих пациентов маловероятно, лечение должно быть направлено на достижение компенсации ХСН с использованием прежде всего диуретиков и блокаторов РААС [9].

Таким образом, «распознавание» пациентов, у которых возникновение и/или декомпенсация ХСН обусловлены именно ФП, имеет первостепенное клиническое значение. Тахикардиомиопатия чаще развивается у относительно молодых пациентов (возраст менее 60 лет) с персистирующей формой ФП либо с частыми рецидивами пароксизмов ФП. Особенно характерно это для больных с непрерывно-рецидивирующим течением аритмии, не имеющих субъективных ощущений аритмии как таковой. Большинство таких пациентов не обращаются за медицинской помощью ввиду бессимптомного течения аритмии до момента развития тяжелой декомпенсации ХСН. У больных с тахикардиомиопатией, возникающей на фоне частых и нередко затяжных пароксизмов ФП, могут выявляться и другие формы суправентрикулярных аритмий: частая экстрасистолия, предсердная тахикардия либо трепетание предсердий [10].

Выявление больных тахикардиомиопатией является сложной задачей, поскольку не всегда удается проследить временную и причинно-следственную связь между возникновением ФП и декомпенсацией ХСН. Кроме того, у ряда пациентов с тахикардиомиопатией может отмечаться столь существенное вторичное увеличение размеров камер сердца и снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ, что при эхокардиографическом исследовании и магнитно-резонансной томографии сердца обнаруживаются изменения, характерные для дилатационной кардиомиопатии как для первичного заболевания. В таких случаях единственным способом подтверждения диагноза тахикардиомиопатии становится возможность достижения обратного развития ремоделирования сердца и компенсации ХСН в условиях восстановления и устойчивого удержания СР [1].

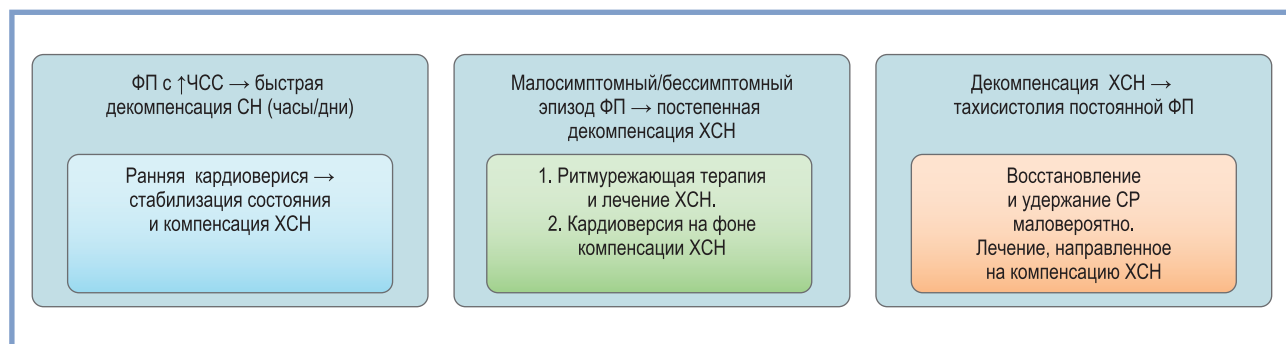


Рис. 2. Клинические варианты течения фибрилляции предсердий.

ФП — фибрилляция предсердий; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; СР — синусовый ритм; ЧСС — частота сердечных сокращений, СН — сердечная недостаточность.

Fig. 2. Clinical variants of AF.

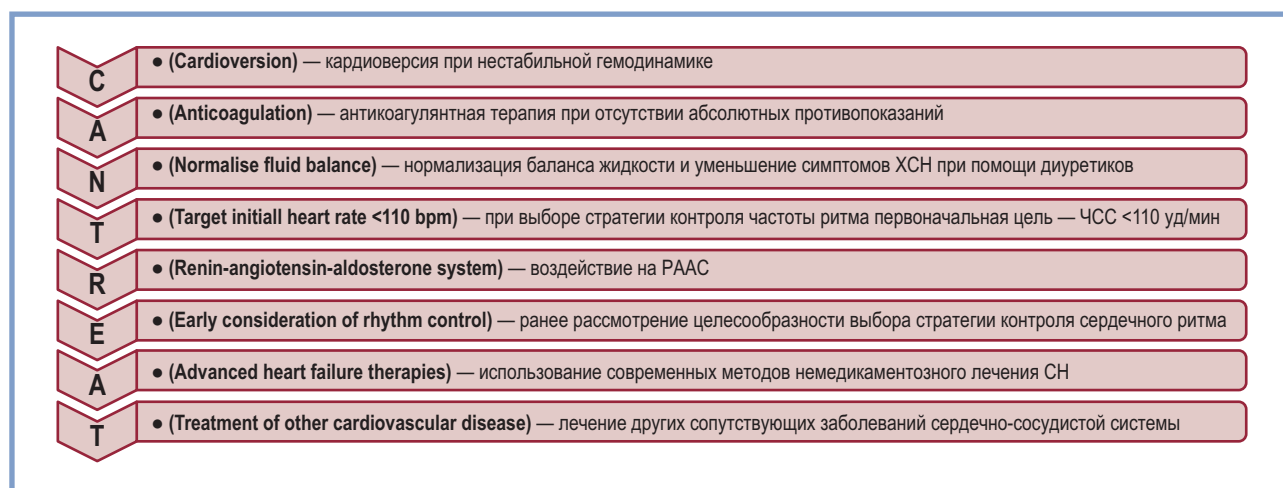


Рис. 3. Мнемоника CAN-TREAT [1].

ХСН — хроническая сердечная; СН — сердечная недостаточность; ЧСС — частота сердечных сокращений; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Fig. 3. CAN-TREAT mnemonics.

Тактика ведения и лечение

Лечение больных с ФП и ХСН всегда является сложной задачей, поскольку при сочетании ФП и ХСН снижается эффективность большинства доступных на сегодняшний день методов патогенетического лечения. Кроме того, больные ХСН имеют существенные ограничения в возможности назначения антиаритмических средств. Этим больным противопоказаны антиаритмические препараты (ААП) I класса, а при снижении ФВ ЛЖ менее 30% — еще и соталол. Кроме того, ограничен и выбор урежающих ритм препаратов. Больным ХСН со сниженной ФВ ЛЖ противопоказано использование блокаторов кальциевых каналов, а применять бета-адреноблокаторы следует с большой осторожностью [1, 9].

Для обобщения доступной информации о тактике ведения пациентов с впервые диагностированным сочетанием ФП и ХСН предложена мнемоника CAN-TREAT (рис. 3) [1].

Кардиоверсия

Экстренная электрическая кардиоверсия необходима пациентам с нестабильной гемодинамикой, обусловленной ФП. При плановом восстановлении СР пациентам без проявлений гемодинамической нестабильности с учетом ограничения к применению антиаритмических препаратов у больных декомпенсированной ХСН (см. ниже) предпочтение тоже обычно отдается электроимпульсной терапии, а не медикаментозной кардиоверсии [9]. Постепенное увеличение ФВ ЛЖ в течение 4–6 нед после восстановления СР вплоть до нормальных значений подтверждает диагноз тахикардиомиопатии. К сожалению, рецидивы ФП после успешной кардиоверсии у пациентов с декомпенсированной ХСН отмечаются часто. В течение 6 мес СР сохраняется только у 50% больных [1].

Антикоагулянтная терапия

ХСН является фактором риска кардиоэмболических осложнений ФП. Таким образом, назначение антикоагулянтной терапии должно быть рассмотрено у всех больных с ФП и ХСН в отсутствие абсолютных противопоказаний [1].

Нормализация водного баланса

Применение диуретических препаратов показано при признаках задержки жидкости в организме вследствие декомпенсации ХСН [1].

Контроль частоты сердечных сокращений

Контроль ЧСС позволяет достичь не только улучшения симптоматики, но и способствует повышению ФВ ЛЖ у больных тахикардиомиопатией. Результаты исследования RACE II показали, что так называемый «жесткий» контроль ЧСС (значения ЧСС в покое менее 80 уд/мин) у больных постоянной формой ФП и ХСН не обладает дополнительными преимуществами в плане прогноза течения заболевания и жизни пациентов по сравнению с «мягким» контролем с целевым значением ЧСС менее 110 уд/мин в покое. Поэтому в качестве первоначальной цели следует рассматривать ЧСС менее 110 уд/мин, а попытки более жесткого контроля ЧСС предпринимать у больных с сохраняющимися симптомами ФП и/или прогрессированием ХСН [1].

Бета-адреноблокаторы (БАБ) в настоящее время рекомендованы в качестве стартовой терапии у всех пациентов с ФП. У пациентов с недавно развившейся ФП БАБ предпочтительнее дигоксина в связи с более быстрой реализацией их терапевтического действия и более высокой эффективностью при повышении симпатического тонуса в ответ на физическую нагрузку или эмоциональный стресс. Учитывая отрицательный инотропный эффект, у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ эти препараты следует назначать с осторожностью, начиная с минимальных доз [1, 9, 10].

При недостаточной степени снижения ЧСС на фоне приема БАБ препаратом второй линии является **дигоксин**. Эффективность дигоксина как средства контроля ЧСС показана в исследовании AFFIRM, продемонстрировавшем, что у 58% больных на монотерапии дигоксином могут быть достигнуты целевые значения ЧСС. Однако имеется ряд противоречивых данных о влиянии препарата на смертность больных. Данное противоречие может быть обусловлено тем, что дигоксин чаще назначался больным более старшего возраста, имеющим более тяжелую декомпенсацию ХСН и большее количество сопутствующих заболеваний.

Это дает основание полагать, что возрастание риска смерти обусловлено не применением дигоксина, а исходно более высокой степенью тяжести и неблагоприятным прогнозом у пациентов, которым его назначали [11, 12].

Кроме того, по результатам недавно проведенного исследования RATE AF установлено, что у пациентов с постоянной формой ФП урежающая ритм терапия дигоксином по сравнению с терапией БАБ сопровождается лучшими показателями качества жизни, функционального класса ХСН по NYHA и меньшими значениями концентрации NTproBNP через 12 мес от начала лечения при одинаковой вероятности достижения целевого контроля ЧСС в обеих группах лечения [11].

Недигидропиридиновые антагонисты кальция также являются эффективными препаратами для контроля ЧСС. Однако из-за отрицательного инотропного эффекта они могут быть использованы только у больных с сохранной ФВ ЛЖ [12, 13].

Амиодарон с целью контроля ЧСС может быть использован у больных ХСН с сохранной и сниженной ФВ ЛЖ при неэффективности других лекарственных препаратов, однако необходимо учитывать возможность отсроченного восстановления синусового ритма под влиянием препарата и внесердечные побочные эффекты, вероятность возникновения которых увеличивается по мере длительности его применения [14, 15].

Воздействие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему

Поскольку избыточная активация РААС является одним из основных патофизиологических механизмов, реализующихся у больных ХСН, применение препаратов, подавляющих активность этой системы, является одним из ключевых компонентов эффективного лечения. Согласно принятым на сегодняшний день клиническим рекомендациям, у пациентов с ФП и сниженной ФВ ЛЖ должна применяться базисная терапия ХСН, включающая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР).

В ряде рандомизированных исследований с участием больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, принимавших иАПФ, БРА и АМР, показано, что эти лекарственные препараты снижают риск возникновения и частоту рецидивов ФП. Примечательно, что, чем ниже значение ФВ ЛЖ включенных в исследование больных, тем более высокой оказывалась их эффективность в плане предупреждения ФП. Убедительные данные о влиянии блокаторов РААС на вероятность возникновения и частоту рецидивов ФП у больных с сохранной ФВ ЛЖ отсутствуют [1–20]. Использование комбинированной терапии ингибитором неприлизина и БРА также снижает вероятность развития ФП у больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, однако отсутствуют данные о преимуществах препаратов этого нового класса в предупреждении ФП перед иАПФ. Так, в исследовании PARADIGM-HF частота возникновения ФП у больных, получавших сакубитрил+валсартан, и у пациентов, получавших эналаприл, была одинаковой [21].

В настоящее время в клинических рекомендациях отсутствуют сведения о возможности прекращения приема блокаторов РААС в случае нормализации ФВ ЛЖ у больных тахикардиомиопатией после восстановления СР. Принимая во внимание достаточно большую частоту рецидивов

ФП, несмотря на использование ААП и интервенционных методов лечения, продолжение постоянного приема блокаторов РААС представляется более обоснованным [12, 13].

Контроль ритма

Стратегия «контроля ритма», включающая комплекс мероприятий, нацеленных на восстановление и длительное «удержание» СР, показана пациентам с сохраняющимися симптомами ФП, несмотря на адекватный контроль ЧСС, при неэффективности урежающей ритм терапии, а также в ситуациях, когда ФП является причиной декомпенсации ХСН. После восстановления СР и его устойчивом сохранении в течение 4–6 нед происходит постепенное восстановление сниженной ФВ ЛЖ вплоть до достижения нормальных значений в значительной части случаев. Такой ход развития событий подтверждает диагноз тахикардиомиопатии. Как указано выше, рецидивы ФП после успешной кардиоверсии у больных ХСН отмечаются достаточно часто. Так, по данным D. Kotecha и соавт., в течение 6 мес наблюдения частота рецидивов ФП составила 50%, при этом возобновление ФП чаще отмечалось при проведении кардиоверсии у больных с декомпенсированной ХСН [1].

Следует отметить, что на сегодняшний день отсутствуют убедительные сведения о том, что стратегия «контроля ритма» оказывает более благоприятное влияние на прогноз заболевания и жизни у больных ФП в сочетании с ХСН по сравнению со стратегией «контроля частоты» [3]. Однако по данным недавнего исследования EAST-AFNET, у пациентов с непродолжительным анамнезом ФП и дополнительными факторами риска тактика контроля ритма ассоциируется со снижением частоты сердечно-сосудистых осложнений [22]. У пациентов с ФП и сопутствующей ХСН возможности медикаментозной антиаритмической терапии существенно ограничены. Поскольку больные ХСН особенно подвержены повышенному риску проаритмического действия ААП, необходим строгий контроль безопасности проводимой терапии [9].

Амиодарон является наиболее эффективным ААП, относящимся к III классу, и единственным препаратом, который в клинических исследованиях показал относительную безопасность применения у больных ФП со сниженной ФВ ЛЖ. У ряда больных персистирующей ФП назначение систематического перорального приема амиодарона может приводить к восстановлению СР. Этот препарат эффективно снижает число рецидивов ФП после ее успешного купирования. Так, в исследовании CHF-STAT у пациентов с ФП и ХСН, принимавших амиодарон в течение 12 мес, частота рецидивов ФП была в 2 раза ниже, чем у больных, получавших плацебо [23].

Важно, что при систематическом применении амиодарона у многих пациентов отмечаются выраженные внесердечные побочные эффекты, частота возникновения которых прямо пропорциональна дозе и длительности приема препарата. Во многих случаях они являются причиной прекращения лечения [14].

Соталол обладает свойствами неселективного бета-адреноблокатора и блокатора калиевых каналов, что определяет его принадлежность к III классу ААП. В исследовании по профилактике рецидивов ФП после кардиоверсии (РАFAC) у пациентов, получавших соталол, рецидивы персистирующей ФП отмечены в 49%, а у пациентов, принимавших плацебо, — в 67%. Применение препарата сопровождается риском возникновения желудочковой тахикардии

«torsade de pointes» — аритмогенного эффекта, характерного для III класса ААП. В данном исследовании ее частота составила 1%. Проаритмическое действие чаще отмечается у больных декомпенсированной ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, особенно при наличии других факторов риска, таких как вызванная сопутствующей мочегонной терапией гипокалемия. В клинической практике декомпенсация ХСН часто сопровождается усугублением почечной недостаточности, что может способствовать снижению клиренса препарата и его токсическому действию [24].

Катетерная абляция (изоляция) устьев легочных вен является методом выбора при неэффективности или непереносимости ААП. В ряде случаев, с учетом предпочтений пациента, эта методика может быть применена и до назначения ААП. Результаты многоцентрового исследования ААТАС свидетельствуют о том, что катетерная абляция более эффективна в снижении частоты рецидивов ФП и улучшении качества жизни пациентов с ХСН по сравнению с терапией амиодароном [25].

Кроме того, по результатам исследования CASTLE-AF, у пациентов с ХСН и ФП проведение катетерной абляции ассоциируется с двукратным снижением относительного риска смерти и вероятности госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН в течение 3 лет после вмешательства [26].

В рамках рандомизированного исследования RA-VA-SHF проведено сравнение двух немедикаментозных методов лечения больных ФП и ХСН: изоляции устьев легочных вен и абляции АВ-соединения с имплантацией устройства сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ). Изоляция устьев легочных вен позволила достичь более высоких результатов в лечении этой категории больных в виде повышения ФВ ЛЖ (35% по сравнению с 28%, $p < 0,001$), увеличения расстояния в тесте 6-минутной ходьбы (с 269 ± 54 м исходно до 340 ± 49 м по сравнению с 281 ± 44 м до 297 ± 36 м) и улучшения качества жизни согласно баллам по Миннесотскому опроснику MLWHF (60 по сравнению с 82; $p < 0,001$) [27].

Использование интервенционных методов лечения хронической сердечной недостаточности

Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) снижает смертность и число госпитализаций у пациентов с клиническими проявлениями ХСН, имеющих ФВ ЛЖ равную и менее 35% и длительность QRS ≥ 120 мс. От 25 до 50% пациентов, являющихся кандидатами для имплантации устройства СРТ, имеют ФП. Одним из основных условий для реализации положительного эффекта СРТ является обеспечение бивентрикулярной стимуляции в как можно большем количестве сердечных сокращений. Важнейшая особенность больных с ФП состоит в том, что нерегулярный ритм желудочков и его более высокая частота препятствуют достижению эффективной бивентрикулярной стимуляции. Таким образом, наличие ФП в качестве основного ритма сердца у пациентов с ХСН заведомо снижает эффективность СРТ [28–30].

У больных с постоянной формой ФП для достижения необходимого количества эффективных бивентрикулярных стимулов требуется более «жесткий» контроль ЧСС с использованием больших доз и комбинаций урежающих ритм препаратов, а в ряде случаев возникает необходимость проведения абляции атриовентрикулярного (АВ) узла. Возникновение ФП у пациентов, имевших СР

на момент имплантации бивентрикулярного стимулятора, является нередкой причиной утраты эффективности СРТ и развития декомпенсации ХСН, что требует настойчивого и эффективного проведения стратегии «контроля ритма» у этих больных [13].

Абляция АВ узла с имплантацией однокамерного электрокардиостимулятора (ЭКС) или устройства для проведения СРТ должна рассматриваться в качестве метода лечения последней линии в случаях неэффективности урежающих ритм лекарственных препаратов (в том числе при назначении в комбинациях) при условии, что стратегия «контроля ритма» (включая катетерную абляцию легочных вен) у данного пациента также оказалась безуспешной. В большинстве случаев этот метод лечения используется у пациентов пожилого возраста со сниженной интенсивностью физической активности, имеющих тяжелые сопутствующие заболевания. В небольшом исследовании АРАФ-CRT, включившем 102 больных с постоянной формой ФП, у которых развивалась декомпенсация ХСН на фоне урежающей ритм терапии, абляция АВ узла и имплантация СРТ сопровождалась статистически значимым снижением количества случаев смерти и частоты госпитализаций по причине декомпенсации ХСН. Такая принятая в этом исследовании совокупная конечная точка достигалась на 18% реже по сравнению с продолжением медикаментозной терапии [31].

Выбор между однокамерным ЭКС и устройством СРТ осуществляется в каждом случае индивидуально. Имплантация устройства СРТ сопровождается несколько более высоким риском осложнений, но оказывает более благоприятное влияние на показатели насосной работы сердца и клинические проявления заболевания. Вопреки убедительным данным о том, что постоянная стимуляция правого желудочка способствует снижению ФВ ЛЖ и декомпенсации ХСН, по результатам крупного метаанализа, проведенного N.A. Chatterjee и соавт., имплантация устройства СРТ вместо однокамерного ЭКС сопровождалась уменьшением выраженности клинических проявлений ХСН, но не улучшала показатели выживания больных после абляции АВ узла [32]. Имплантация устройства СРТ может быть рассмотрена как альтернатива стимуляции правого желудочка при рецидивирующих эпизодах декомпенсации ХСН у пациентов после абляции АВ узла с имплантированным однокамерным ЭКС [13].

Селективная стимуляция пучка Гиса (ССПГ) представляется перспективным методом лечения, обеспечивающим максимально физиологичное распространение электрического импульса по проводящей системе сердца, что исключает развитие межжелудочковой и внутрижелудочковой диссинхронии и тем самым обеспечивает гемодинамически наиболее выгодные сердечные сокращения.

Использование СППГ предлагается не только в качестве альтернативы стимуляции правого желудочка у пациентов, имеющих нарушения АВ проводимости либо перенесших абляцию АВ узла, но и как метод лечения больных, имеющих показания для СРТ, при невозможности обеспечения бивентрикулярной стимуляции, например, при невозможности расположения левожелудочкового электрода в оптимальной позиции в связи с индивидуальными особенностями анатомического строения вен коронарного синуса [33]. По данным метаанализа, выполненного F. Zanon и соавт. и включившего данные 23 исследований с участием 1 438 пациентов, устойчивой

ССПГ удавалось достичь в 84,5% случаев, что при дальнейшем наблюдении приводило к увеличению ФВ ЛЖ в среднем на 5,9% [34].

Модуляция сердечной сократимости (МСС) является новым методом лечения ХСН у больных со сниженной ФВ ЛЖ. В основе МСС лежит нанесение на область межжелудочковой перегородки серии высокоамплитудных электрических стимулов во время абсолютного рефрактерного периода миокарда желудочков. Стимулы, нанесенные в абсолютный рефрактерный период, не вызывают электрической активности мышцы сердца и сердечных сокращений, но при этом происходит увеличение входа ионов кальция через мембрану клетки, что способствует улучшению сократимости кардиомиоцитов [35].

Данные, представленные R. Mando и соавт. в систематическом обзоре и метаанализе серии исследований FICX-HF, указывают на то, что проведение МСС обеспечивает статистически значимое улучшение показателей качества жизни по данным Миннесотского опросника для больных ХСН, но при этом отмечается лишь незначительное увеличение дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой (в среднем, 10 м) и не достигаются статистически значимые различия в показателях летальности, количестве госпитализаций и частоте возникновения нарушений ритма сердца [36].

На сегодняшний день методики ССПГ и МСС еще только внедряются в клиническую практику. Для понимания возможностей этих устройств у пациентов с ХСН и ФП необходимо проведение полноценных рандомизированных клинических исследований с большим количеством больных [35, 37].

Механические устройства вспомогательного кровообращения (LVAD — left ventricular assist device) применяются у больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ на терминальных стадиях заболевания, в ситуациях, когда медикаментозная терапия утрачивает свою эффективность. У большого количества таких больных имеет место ФП, однако данные о ее влиянии на клиническое течение и прогноз заболевания у этой крайне тяжелой категории больных неоднозначны. В исследовании A. Enriquez и соавт., включившем 106 пациентов с имплантированным LVAD, наличие персистирующей (но не пароксизмальной) формы ФП служило независимым неблагоприятным предиктором достижения совокупной конечной точки (летальный исход или госпитализация по причине декомпенсации ХСН). Кроме того, у больных ФП отмечена более высокая частота тромбоэмболических осложнений, несмотря на более высокие значения международного нормализованного отношения (МНО) в условиях применения варфарина [38]. В то же время по данным крупного проспективного исследования A. Noll и соавт. с участием 418 пациентов с имплантированными LVAD, при высокой распространенности ФП у этой категории больных (69%), частота случаев смерти, количество тромбоэмболических осложнений и кровотечений у больных, имевших и не имевших ФП, статистически значимо не различались [39].

Модификация факторов риска и лечение сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы

Поскольку многие факторы риска возникновения и прогрессирования течения ФП и ХСН являются общими, их коррекция у этих больных особенно актуальна [12, 13].

Модификация образа жизни

Изменение образа жизни включает в себя снижение массы тела, ограничение употребления алкоголя, соблюдение режима умеренной физической активности. Проследивается прямая зависимость риска развития ФП от индекса массы тела. Кроме того, ожирение как независимый фактор увеличивает риск ишемического инсульта, других тромбозов и риск смерти пациентов с ФП [12].

Избыточное употребление алкоголя является фактором риска возникновения ФП и кровотечения у пациентов, принимающих антикоагулянтную терапию. Согласно рандомизированному клиническому исследованию, проведенному A. Voskoboinik и соавт., полный отказ от употребления алкоголя у регулярно пьющих людей уменьшил относительный риск рецидивов ФП (на 27%; $p < 0,01$), общую продолжительность всех эпизодов ФП, так называемое «бремя ФП» (на 60%; $p < 0,05$) по сравнению с больными, продолжавшими употреблять алкоголь [40].

У пациентов, которым выполнена изоляция устьев легочных вен, участвовавших в исследованиях ARREST-AF и LEGACY, проведение агрессивной программы снижения факторов риска, ориентированной на контроль веса, гиперлипидемии, СОАС, гипертонии, диабета, отказ от курения и снижение потребления алкоголя, позволило значительно снизить количество рецидивов ФП и их продолжительность, существенно повысив тем самым эффективность интервенционного лечения [41, 42].

Лечение сопутствующих заболеваний

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенным этиологическим фактором развития ФП. Пациенты с АГ имеют в 1,7 раза более высокий риск развития ФП по сравнению с пациентами того же возраста без АГ [12].

С учетом патогенетических механизмов развития ФП при АГ особую роль в лечении играют ингибиторы РААС. Имеются данные, свидетельствующие об улучшении клинического течения и прогноза пациентов с ФП и АГ при использовании иАПФ или БРА. Так, результаты рандомизированного исследования LIFE показали, что среди больных с АГ и СР случаи впервые возникшей ФП зарегистрированы у 150 пациентов в группе лечения лозартаном и у 221 больного в группе применения ателолола (ОР — 0,67; $p < 0,001$). Более того, терапия БРА сопровождалась тенденцией к более длительному сохранению СР [43–45].

Сахарный диабет (СД) является независимым фактором риска развития ФП. Распространенность ФП среди пациентов с СД в 2 раза больше, чем у больных соответствующего возраста без нарушений углеводного обмена [46]. В лечении больных СД 2-го типа и ХСН высокую эффективность продемонстрировали ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (sodium-glucose cotransporter 2, SGLT-2). По результатам исследования EMPA-REG OUTCOME, у больных СД эмпаглифлозин по сравнению с плацебо снизил комбинированный риск госпитализаций по поводу ХСН и смерти от ХСН на 39% и количество всех случаев госпитализации на 11%. При этом при наличии у больных ФП эмпаглифлозин по сравнению с плацебо уменьшил комбинированный риск смерти и госпитализаций по поводу ХСН на 42% (ОР 0,58; 95% ДИ 0,36–0,92), а у пациентов без ФП — на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,55–0,82) [47, 48]. Имеются сведения о том, что у пациентов с СД и СР применение ингибиторов SGLT-2 снижает вероятность возникновения ФП [49, 50].

Особо следует отметить, что положительный эффект SGLT-2 у больных ХСН отмечается не только при наличии СД. В ходе исследования DAPA-HF установлено статистически значимое снижение частоты наступления комбинированной первичной конечной точки (смерть либо госпитализация в связи с ХСН) у больных ХСН, получавших дапаглифлозин, по сравнению с группой использования плацебо (16,3 и 21,2% соответственно; ОР 0,74; 95% ДИ 0,65–0,85) [51].

Заключение

Фибрилляция предсердий и хроническая сердечная недостаточность являются одними из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний и часто сочетаются между собой. В клинической практике такое сочетание всегда неблагоприятно. У больных с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью существенно снижается эффективность большинства доступных на сегодняшний день методов патогенетического лечения, имеются значительные ограничения в использовании медикаментозной антиаритмической терапии и зачастую возникает потребность в применении интервенционных методов лечения. Последние годы озабочивались активным внедрением селективной стимуляции пучка Гиса и модуляции сердечной сократимости в лечение больных хронической сердечной недостаточностью, однако необхо-

димы многоцентровые рандомизированные клинические исследования, подтверждающие эффективность этих методов интервенционного лечения у больных с сопутствующей фибрилляцией предсердий. Целый ряд общих причин и патогенетических механизмов возникновения этих двух патологических состояний существенно повышает значение коррекции факторов риска, модификации образа жизни и лечения сопутствующих заболеваний, приводящих к развитию и прогрессированию фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности. Крайне важно выявлять больных, у которых фибрилляция предсердий является главной причиной хронической сердечной недостаточности, приводящей к развитию тахикардиомиопатии, поскольку у этих пациентов восстановление и удержание синусового ритма может способствовать обратному развитию хронической сердечной недостаточности.

Ограниченные возможности доступных на сегодняшний день лекарственных препаратов и интервенционных методов лечения хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий являются основанием для дальнейшего детального изучения этой сложной и широко распространенной категории больных не только для разработки новых эффективных и безопасных методов лечения, но и для определения дополнительных мер профилактики.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? *European Heart Journal*. 2015;(36):3250-3257. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv513>
2. Shkolnikova MA, Jdanov DA, Ildarova RA, Shcherbakova NV, Polyakova EB, Mikhaylov EN, Shalnova SA, Shkolnikov VM. Atrial fibrillation among Russian men and women aged 55 years and older: prevalence, mortality, and associations with biomarkers in a population-based study. *Journal of Geriatric Cardiology: JGC*. 2020;17(2):74-84. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2020.02.002>
3. Осмоловская Ю.Ф., Романова Н.В., Жиров И.В., Терещенко С.Н. Эпидемиология и особенности терапии хронической сердечной недостаточности в сочетании с фибрилляцией предсердий. *Медицинский совет*. 2016;10:93-97. Osolovskaya YF, Romanova NV, Zhiron IV, Tereshchenko SN. Epidemiology and management of heart failure patients with atrial fibrillation. *Medit-sinskiy sovet*. 2016;10:93-97. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-10-93-97>
4. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, D'Agostino RB, Murabito JM, Kannel WB, Benjamin EJ. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107(23):2920-2925. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000072767.89944.6E>
5. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Agui-lar JC, Dietz R, Gavazzi A, Hobbs R, Korewicki J, Madeira HC, Moiseyev VS, Preda I, van Gilst WH, Widimsky J, Freemantle N, Eastaugh J, Mason J; Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The EuroHeart Failure survey programme — a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *European Heart Journal*. 2003;24(5):442-463. [https://doi.org/10.1016/s0195-668x\(02\)00823-0](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(02)00823-0)
6. Терещенко С.Н., Романова Н.В., Жиров И.В., Осмоловская Ю.Ф., Голицын С.П. Российский регистр больных хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий (РИФ-ХСН): клинико-демографические характеристики выборки на момент включения в регистр. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2016;17(6):418-426. Tereshchenko SN, Romanova NV, Zhiron IV, Osolovskaya YuF, Golitsyn SP. Russian Registry of Patients with Chronic Heart Failure and Atrial Fibrillation (RIF-CHF): Clinical and demographic characteristics of the sample upon inclusion into the Registry. *Zhurnal Serdechnaja Nedostatochnost'*. 2016;17(6):418-426. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/rhfj.2016.6.2276>
7. Миронова Н.А., Беляева М.М., Костокевич М.В., Голицын С.П. Аутоиммунное воспаление как вероятный фактор развития нарушений ритма и проводимости сердца. *Неотложная кардиология*. 2016;3:52-59. Mironova NA, Belyaeva MM, Kostyukovich MV, Golitsyn SP. Autoimmune-mediated inflammation as likely factor of pathogenesis of cardiac arrhythmias and conduction disturbances. *Neotlozhnaya kardiologiya*. 2016;3:52-59. (In Russ.).
8. Щербак Н.В., Мешков А.Н., Бойцов С.А. Применение метода секвенирования экзотов для диагностики предрасположенности к комплексным заболеваниям в профилактической медицине. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013;12(6):24-28. Shcherbakova NV, Meshkov AN, Boytsov SA. Exome sequencing in preventive medicine. *Kardio-vaskuljarnaja terapija i profilaktika*. 2013;12(6):24-28. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2013-6-24-28>
9. DiMarco JP. Atrial fibrillation and acute decompensated heart failure. *Circulation: Heart Failure*. 2009;2(1):72-73. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.830349>
10. Martin CA, Lambiase PD. Pathophysiology, diagnosis and treatment of tachycardiomyopathy. *Heart*. 2017;103(19):1543-1552. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310391>
11. Kotecha D, Bunting KV, Gill SK, Mehta S, Stanbury M, Jones JC, Haynes S, Calvert MJ, Deeks JJ, Steeds RP, Strauss VY, Rahimi K, Camm AJ, Griffith M, Lip GYH, Townend JN, Kirchhof P; Rate Control Therapy Evaluation in Permanent Atrial Fibrillation (RATE-AF) Team. Effect of Digoxin vs Bisoprolol for Heart Rate Control in Atrial Fibrillation on Patient-Reported Quality of Life: The RATE-AF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(24):2497-2508. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.23138>
12. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G,

- Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2021;42(5):373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
13. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Ellnor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Furie KL, Heidenreich PA, Murray KT, Shea JB, Tracy CM, Yancy CW. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: 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*. 2019;74(1):104-132. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.011>
 14. Ruzieh M, Moroi MK, Aboujamous NM, Ghahramani M, Naccarelli GV, Mandrola J, Foy AJ. Meta-Analysis Comparing the Relative Risk of Adverse Events for Amiodarone versus Placebo. *The American Journal of Cardiology*. 2019;124(12):1889-1893. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.09.008>
 15. Ревишвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Горев М.В., Нардая Ш.Г. *Клинические рекомендации. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий*. 2017. Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и электрокардиостимуляции. Российское кардиологическое общество. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Ссылка активна на 23.05.21. Revishvili ASH, Rzaev FG, Gorev MV, Nardaja ShG. *Klinicheskie rekomendacii. Diagnostika i lechenie fibrilliacii predserdij*. 2017. Vserossijskoe nauchnoe obshchestvo specialistov po klinicheskoj jelektrofiziologii, aritmologii i jelektrokardiostimuljacii. Rossijskoe Kardiologicheskoe obshhestvo (RKO). Associaciya serdecchno-sosudistyh hirurov Rossii (ASSH). Accessed May 23, 2021. (In Russ.). <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/af.pdf>
 16. Anis RR. Role of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in the management of atrial fibrillation. *Experimental and Clinical Cardiology*. 2009;14(1):1-7.
 17. Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG, Racine N, Levesque S, White M, Guerra PG, Ducharme A. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation*. 2003;107(23):2926-2931. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000072793.81076.D4>
 18. Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2001;345(23):1667-1675. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010713>
 19. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, Michelon EL, McMurray JJ, Olsson L, Rouleau JL, Young JB, Olofsson B, Puu M, Yusuf S; CHARM Investigators. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *American Heart Journal*. 2006;152(1):86-92.
 20. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*. 2003;348(14):1309-1321. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030207>
 21. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2014;371(11):993-1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>
 22. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, Fetsch T, van Gelder IC, Haase D, Haegeli LM, Hamann F, Heidbüchel H, Hindricks G, Kautzner J, Kuck KH, Mont L, Ng GA, Rekosz J, Schoen N, Schotten U, Suling A, Taggeselle J, Themistoclakis S, Vettorazzi E, Vardas P, Wegscheider K, Willems S, Crijns HJGM, Breithardt G; EAST-AFNET 4 Trial Investigators. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2020;383(14):1305-1316. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019422>
 23. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation*. 1998;98(23):2574-2579. <https://doi.org/10.1161/01.cir.98.23.2574>
 24. Nitschmann S, Antz M, Kuck KH. PAFAC Study. Secondary prevention of atrial fibrillation after cardioversion. *Internist*. 2005;46(7):800-802. <https://doi.org/10.1007/s00108-005-1421-x>
 25. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, Santangeli P, Trivedi C, Lakkireddy D, Reddy M, Jais P, Themistoclakis S, Dello Russo A, Casella M, Pelargonio G, Narducci ML, Schweikert R, Neuzil P, Sanchez J, Horton R, Beheiry S, Hongo R, Hao S, Rossillo A, Forleo G, Tondo C, Burkhardt JD, Haisaguerre M, Natale A. Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device: Results From the AATAC Multicenter Randomized Trial. *Circulation*. 2016;133(17):1637-1644. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019406>
 26. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, Merkely B, Pokushalov E, Sanders P, Proff J, Schunkert H, Christ H, Vogt J, Bänsch D; CASTLE-AF Investigators. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *The New England Journal of Medicine*. 2018;378(5):417-427. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707855>
 27. Khan MN, Jais P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, Kautzner J, Hao S, Themistoclakis S, Fanelli R, Potenza D, Massaro R, Wazni O, Schweikert R, Saliba W, Wang P, Al-Ahmad A, Beheiry S, Santarelli P, Starling RC, Dello Russo A, Pelargonio G, Brachmann J, Schibgilla V, Bonso A, Casella M, Raviele A, Haïssaguerre M, Natale A; PABA-CHF Investigators. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2008;359(17):1778-1785. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708234>
 28. Ревишвили А.Ш., Шляхто Е.В., Попов С.В., Покушалов Е.А., Школьников М.А., Сулимов В.А., Голицын С.П., Егоров Д.Ф., Бойцов С.А., Давтян К.В., Зенин С.А., Кузнецов В.А., Лебедев Д.С., Ломидзе Н.Н., Медведев М.М., Недоступ А.В., Неминущий Н.М., Певзнер А.В., Рзаев Ф.Г., Яшин С.М. *Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств*. М.: Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции. Новая редакция. 2017. Revishvili ASH, Shlyahoto EV, Popov SV, Pokushalov EA, Shkol'nikova MA, Sulimov VA, Golitsyn SP, Egorov DF, Bojcov SA, Davtyan KV, Zenin SA, Kuznecov VA, Lebedev DS, Lomidze NN, Medvedev MM, Nedostup AV, Neminsushchij NM, Pevzner AV, Rzaev FG, Yashin SM. *Klinicheskie rekomendacii po provedeniyu jelektrofiziologicheskikh issledovaniy, kateternoj ablyacii i primeneniyu implantiruemykh antiaritmicheskikh ustrojstv*. М.: Vserossijskoe nauchnoe obshchestvo specialistov po klinicheskoj jelektrofiziologii, aritmologii i kardiostimulyacii. Novaya redakciya. 2017. Accessed May 23, 2021. (In Russ.). <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/vnoa.pdf>
 29. Уцумуева М.Д., Миронова Н.А., Стукалова О.В., Гупало Е.М., Каштанова С.Ю., Малкина Т.А., Киктев В.Г., Голицын С.П. Топография структурного поражения миокарда левого желудочка и последовательность его электрической активации при различной эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Вестник аритмологии*. 2019;26(3):5-14. Utsumueva MD, Mironova NA, Stukalova OV, Gupalo EM, Kashtanova SYu, Malkina TA, Kiktev VG, Golitsyn SP. Localization of the left ventricular myocardial scarring and its electrical activation in patients with heart failure and different response to cardiac resynchronization therapy. *Vestnik aritmologii*. 2019;26(3):5-14. (In Russ.). <https://doi.org/10.35336/VA-2019-3-5-14>
 30. Уцумуева М.Д., Миронова Н.А., Каштанова С.Ю., Стукалова О.В. Возможности магнитно-резонансной томографии сердца при отборе кандидатов на сердечную ресинхронизирующую терапию. *Медицинская визуализация*. 2018;22(4):20-31. Utsumueva MD, Mironova NA, Kashtanova SYu, Stukalova OV. Possibilities of cardiac magnetic resonance in selection of candidates for cardiac resynchronization therapy. *Meditsinskaya vizualizaciya*. 2018;22(4):20-31. (In Russ.). <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2018-4-20-31>
 31. Brignole M, Pokushalov E, Pentimalli F, Palmisano P, Chieffo E, Occhetta E, Quartieri F, Calò L, Ungar A, Mont L; APAF-CRT Investigators. A randomized controlled trial of atrioventricular junction ablation and cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS. *European Heart Journal*. 2018;39(45):3999-4008. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy555>

32. Chatterjee NA, Upadhyay GA, Ellenbogen KA, Hayes DL, Singh JP. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis of biventricular vs. right ventricular pacing mode. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(6):661-667. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs036>
33. Приходько Н.А., Любимцева Т.А., Гуреев С.В., Лебедева В.К., Лебедев Д.С. Стимуляция пучка Гиса — новый взгляд на метод. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3S):4002.
- Prikhodko NA, Lyubimtseva TA, Gureev SV, Lebedeva VK, Lebedev DS. His bundle pacing: a new look at the method. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. 2020;25(3S):4002. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4002>
34. Zanon F, Ellenbogen KA, Dandamudi G, Sharma PS, Huang W, Lustgarten DL, Tung R, Tada H, Koneru JN, Bergemann T, Fagan DH, Hudnall JH, Vijayarajaman P. Permanent His-bundle pacing: a systematic literature review and meta-analysis. *Europace*. 2018;20(11):1819-1826. <https://doi.org/10.1093/europace/euy058>
35. Ускач Т.М., Терешенко С.Н., Павленко Т.В., Жиров И.В., Сапельников О.В., Акчурин Р.С. Модуляция сердечной сократимости как возможность терапии хронической сердечной недостаточности у пациентов с синусовым ритмом и фибрилляцией предсердий. *Кардиология*. 2019;59(2S):4-14.
- Uskach TM, Tereshchenko SN, Pavlenko TA, Zhiron IV, Sapelnikov OV, Akchurin RS. Possibilities and perspectives of using cardiac contractility modulation in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation. *Kardiologičeskij vestnik*. 2019;59(2S):4-14. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2616>
36. Mando R, Goel A, Habash F, Saad M, Ayoub K, Vallurupalli S, Maskoun W. Outcomes of Cardiac Contractility Modulation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Cardiovascular Therapeutics*. 2019;2019:9769724. <https://doi.org/10.1155/2019/9769724>
37. Сафуллина А.А., Ускач Т.М., Саидова М.А., Добровольская С.В., Терешенко С.Н. Новые подходы к оценке сократительной функции левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне модуляции сердечной сократимости. *Кардиологический вестник*. 2020;15(3):4-13.
- Safullina AA, Uskach TM, Saidova MA, Dobrovolskaja SV, Tereshchenko SN. Possibilities of a new method for evaluating the contractile function of the left ventricular myocardium in patients with heart failure. *Kardiologičeskij vestnik*. 2020;15(3):4-13. (In Russ.). <https://doi.org/10.36396/MS.2020.16.3.001>
38. Enriquez AD, Calenda B, Gandhi PU, Nair AP, Anyanwu AC, Pinney SP. Clinical impact of atrial fibrillation in patients with the HeartMate II left ventricular assist device. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(18):1883-90. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.07.989>
39. Noll AE, Adewumi J, Amuthan R, Gillombardo CB, Mannan Z, Kiehl EL, Hussein AA, Chung MK, Wazni OM, Starling RC, Soltesz EG, Cantillon DJ. Atrial Tachyarrhythmias among Patients with Left Ventricular Assist Devices: Prevalence, Clinical Outcomes, and Impact of Rhythm Control Strategies. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2019;5(4):459-466. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.11.016>
40. Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A, Nicholls T, Costello B, Nanayakkara S, Prabhu S, Stub D, Azzopardi S, Vizi D, Wong G, Nalliah C, Sugumar H, Wong M, Kotschet E, Kaye D, Taylor AJ, Kistler PM. Alcohol Abstinence in Drinkers with Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2020;382(1):20-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817591>
41. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D, Alasady M, Hanley L, Antic NA, McEvoy RD, Kalman JM, Abhayaratna WP, Sanders P. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(21):2222-2231. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.09.028>
42. Pathak RK, Elliott A, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Hendriks JM, Twomey D, Kalman JM, Abhayaratna WP, Lau DH, Sanders P. Impact of CARDIOrespiratory FITness on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals With Atrial Fibrillation: The CARDIO-FIT Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(9):985-996. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.06.488>
43. Wachtell K, Hornestam B, Lehto M, Slotwiner DJ, Gerds E, Olsen MH, Aurup P, Dahlöf B, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Rokkedal J, Devereux RB. Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with a history of atrial fibrillation. The Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE). *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(5):705-711. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.06.080>
44. Wachtell K, Olsen MH, Dahlöf B, Devereux RB. Primary Prevention of Atrial Fibrillation in Hypertensive Patients: What Is New from the LIFE Trial? In: *Cardiac Arrhythmias*. 2005;121-126. https://doi.org/10.1007/88-470-0371-7_16
45. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Hornestam B, Dahlöf B, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Devereux RB. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention for End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(5):712-719. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.10.068>
46. Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *International Journal of Cardiology*. 2005;105(3):315-318. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.02.050>
47. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Matthews M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2117-2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
48. Seferović PM, Coats AJS, Ponikowski P, Filipčič G, Huelsmann M, Jhund PS, Polovina MM, Komajda M, Seferović J, Sari I, Cosentino F, Ambrosio G, Metra M, Piepoli M, Chioncel O, Lund LH, Thum T, De Boer RA, Mullens W, Lopatin Y, Volterrani M, Hill L, Bauersachs J, Lyon A, Petrie MC, Anker S, Rosano GMC. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(2):196-213. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1673>
49. Christopher BG, Kenneth WM. Preventing Atrial Fibrillation with Treatments for Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2020;141(15):1235-1237. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045864>
50. Chen HY, Huang JY, Siao WZ, Jong GP. The association between SGLT2 inhibitors and new-onset arrhythmias: a nationwide population-based longitudinal cohort study. *Cardiovascular Diabetology*. 2020;19(1):73. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01048-x>
51. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungerman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *The New England Journal of Medicine*. 2019;381(21):1995-2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>

Поступила 27.03.2021

Received 27.03.2021

Принята к печати 13.04.2021

Accepted 13.04.2021

Антиоксидантный компонент влияния кишечной микробиоты на сердечно-сосудистую систему

© А.Ю. ИВАНОВА^{1,2}, Е.Ю. РЫСЕНКОВА², М.Д. СМЕРНОВА², Т.В. ФОФАНОВА², О.С. МЕДВЕДЕВ^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» Минобрнауки России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

В последнее десятилетие большое внимание уделяется исследованиям, посвященным роли состава микробиоты кишечника и образованных ею метаболитов (короткоцепочечных жирных кислот, триметиламина, газообразных метаболитов и др.) в патогенезе развития большого количества неинфекционных заболеваний, вызванных окислительным стрессом, в том числе сердечно-сосудистых. Понимание взаимодействия факторов окружающей среды (компонентов рациона питания, приема лекарственных средств и прочее) — микробиоты кишечника — метаболизма хозяина в дальнейшем может привести к появлению новой терапевтической мишени в лечении артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, атеросклероза и других сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: антиоксидант, молекулярный водород, микробиота кишечника.

Информация об авторах:

Иванова А.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-0497-7666>; e-mail: glf-inastya@yandex.ru

Рысенкова Е.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-9504-7762>; e-mail: elenrys@gmail.com

Смирнова М.Д. — <https://orcid.org/0000-0001-6515-3882>; e-mail: naliya1@yandex.ru

Фофанова Т.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3321-2902>; e-mail: t.fofanova@yandex.ru

Медведев О.С. — <https://orcid.org/0000-0001-8942-4851>; e-mail: oleg.omedvedev@gmail.com

Автор, ответственный за переписку: Иванова А.Ю. — e-mail: glf-inastya@yandex.ru

Как цитировать:

Иванова А.Ю., Рысенкова Е.Ю., Смирнова М.Д., Фофанова Т.В., Медведев О.С. Антиоксидантный компонент влияния кишечной микробиоты на сердечно-сосудистую систему. *Кардиологический вестник*. 2021;16(2):15–21. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211602115>

Antioxidant effect of gut microbiota on cardiovascular system

© A.YU. IVANOVA^{1,2}, E.YU. RYSENKOVA², M.D. SMIRNOVA², T.V. FOFANOVA², O.S. MEDVEDEV^{1,2}

¹Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

²National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Over the past decade, significant attention has been paid to the studies devoted to the role of gut microbiota composition and its metabolites (short-chain fatty acids, trimethylamine, gaseous metabolites, etc.) in pathogenesis of various non-infectious diseases caused by oxidative stress including cardiovascular diseases. Research of interaction of environmental factors (components of diet, medications, etc.), gut microbiota and host metabolism can lead to emergence of a new therapeutic target in the treatment of arterial hypertension, heart failure, atherosclerosis and other cardiovascular diseases.

Keywords: antioxidant, molecular hydrogen, gut microbiota.

Information about the authors:

Ivanova A.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-0497-7666>; e-mail: glf-inastya@yandex.ru

Rysenkova E.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-9504-7762>; e-mail: elenrys@gmail.com

Smirnova M.D. — <https://orcid.org/0000-0001-6515-3882>; e-mail: naliya1@yandex.ru

Fofanova T.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3321-2902>; e-mail: t.fofanova@yandex.ru

Medvedev O.S. — <https://orcid.org/0000-0001-8942-4851>; e-mail: oleg.omedvedev@gmail.com

Corresponding author: Ivanova A.Yu. — e-mail: glf-inastya@yandex.ru

To cite this article:

Ivanova. AYu, Rysenkova EYu, Smirnova MD, Fofanova TV, Medvedev OS. Antioxidant effect of gut microbiota on cardiovascular system. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(2):15–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211602115>

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующие позиции в числе причин смертности населения по всему миру [1]. Вопреки усилиям, предпринимающимся для предотвращения их развития, разработке новых терапевтических стратегий лечения смертность остается на высоком уровне или даже увеличивается [2]. В последние годы в связи с развитием высокопроизводительного секвенирования все больше внимания уделяется изучению роли микробиоты кишечника в патогенезе большого спектра заболеваний: метаболических нарушений (ожирения, инсулинорезистентности, метаболического синдрома) [3], сердечно-сосудистых (атеросклероза, ишемической болезни сердца) [4, 5], онкологических [6] и др.

Микробиота кишечника и сердечно-сосудистые заболевания

Состав кишечной микробиоты, ее функциональная активность, роль в развитии и тяжести течения сердечно-сосудистых заболеваний изучается во всем мире.

Артериальная гипертензия и микробиота кишечника

Связь артериальной гипертензии (АГ) с состоянием кишечной микробиоты прослежена в целом ряде как экспериментальных, так и клинических исследований. Общей чертой экспериментальных моделей АГ (спонтанно-гипертензивные крысы с эссенциальной формой АГ, Dahl-чувствительные крысы и др.) является значительное снижение разнообразия микробиоты с повышением доли лактат-продуцирующих бактерий [7]. Т. Yang и соавт. выявили повышение соотношения *Firmicutes/Bacteroides*, увеличение числа лактат-продуцирующих бактерий и снижение количества бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), у спонтанно-гипертензивных крыс по сравнению с нормотензивными [8].

Аналогичные результаты получены и в клинических исследованиях. J. Li и соавт. в 2017 г. обнаружили, что не только больные АГ, но и лица с «предгипертензией» отличаются от нормотензивных участников исследования обеднением видового состава микробиоты, снижением *Bacteroidetes*, *Bifidobacterium*, *Roseburia* и преобладанием бактерий *Prevotella* [9]. Причем микробиота кишечника больных с АГ и «предгипертензией» существенно не различалась. С АГ ассоциируется увеличение числа граммотрицательных бактерий: *Klebsiella*, *Parabacteroides*, *Desulfovibrio* и *Prevotella* [10].

Легочная артериальная гипертензия и микробиота кишечника

Интересное исследование представлено в журнале *Hypertension* в 2020 г. Оно посвящено профилю микробиома у больных таким редким заболеванием, как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) [11]. Наиболее весомым результатом этого исследования стало определение уникального профиля микробных сообществ кишечника у пациентов с ЛАГ, позволяющего с 83% точностью предсказать это заболевание. В когорте ЛАГ отмечалось снижение полезных, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты бактерий, таких как *Coprococcus* spp., *Butyrivibrio*, *Lachnospiraceae*, *Eubacterium* и *Clostridia*. Увеличилась доля бактерий, участвующих в синтезе аргинина, пролина, орнитина, а также триметиламин-N-оксида (ТМАО) по сравнению с микробиотой контрольной когорты.

Хроническая сердечная недостаточность и микробиота кишечника

Ряд исследований последних лет выявил связь между кишечным микробиомом и хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Е. Pasini и соавт. (2016 г.) выявили повышение количества патогенных микроорганизмов: *Campylobacter*, *Salmonella*, *Yersinia enterocolitica* у больных ХСН с нормальным индексом массы тела и без сахарного диабета (СД) по сравнению со здоровыми людьми. Кроме того, у больных ХСН выявлены признаки повышенной проницаемости кишечной стенки, оцениваемой при помощи теста с дисахаридом целлобиозой [12]. В исследовании, выполненном китайскими учеными, число *Ruminococcus*, *Acinetobacter* и *Veillonella* было больше у больных с ХСН, в то время как *Alistipes*, *Faecalibacterium* и *Oscillibacter* — меньше [13]. В дальнейшем исследователи выявили у пациентов группы ХСН увеличение штаммов микроорганизмов, участвующих в синтезе липополисахаридов, триптофана и триметиламин-N-оксида (ТМАО).

Атеросклероз и микробиота кишечника

Атеросклероз — многофакторное заболевание, характеризующееся формированием бляшек в стенках сосудов в результате сочетанных метаболических нарушений, воспаления, уменьшения содержания эластичных волокон и истончения стенок артерий. Показано, что атеросклеротические бляшки имеют собственное микробное микроокружение, такое как *Streptococcus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Veillonella* spp. и *Chlamydia pneumoniae* [14]. Однако в большинстве исследований не смогли найти взаимосвязь между отдельными группами бактерий, степенью поражений сосудов и осложнениями течения атеросклероза. В то же время высказано предположение, что кишечная микробиота может определять склонность сосудистых стенок к формированию атеросклеротических бляшек [15]. Клинические исследования выявили преобладание *Collinsella* genus, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcaceae*, *Klebsiella* spp. и снижение количества бактерий, продуцирующих короткоцепочечные летучие жирные кислоты (КЛЖК) (*Eubacterium*, *Roseburia*, *Ruminococcaceae* spp.) у больных с установленным атеросклерозом по сравнению со здоровыми людьми [16].

Биомаркеры микробиоты кишечника

Отдельная и наиболее значительная роль отведена метаболитам, которые образуются в результате ферментативной активности микробиоты кишечника и проявляют системные эффекты. К основным маркерам метаболической активности микробиоты, оказывающим влияние на сердечно-сосудистую систему, относятся триметиламин (ТМА), КЦЖК.

Нарушение кишечного гомеостаза (дисбиоз) может происходить под воздействием внешних факторов (стрессы, инфекции, прием лекарственных препаратов, пищевые привычки и др.). Экспериментальные и клинические исследования показали, что увеличение L-карнитина, холина в рационе питания вызывает повышение образования ТМА в кишечнике бактериями рода *Prevotella* [17]. ТМА затем подвергается окислению в печени с образованием ТМАО, который в свою очередь способствует накоплению холестерина в макрофагах, образованию пенных клеток и формированию атеросклеротических бляшек [18]. ТМАО повышает образование провоспалительных цитокинов (TNF- α , ИЛ-1 β) и уменьшает уровень противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) [19].

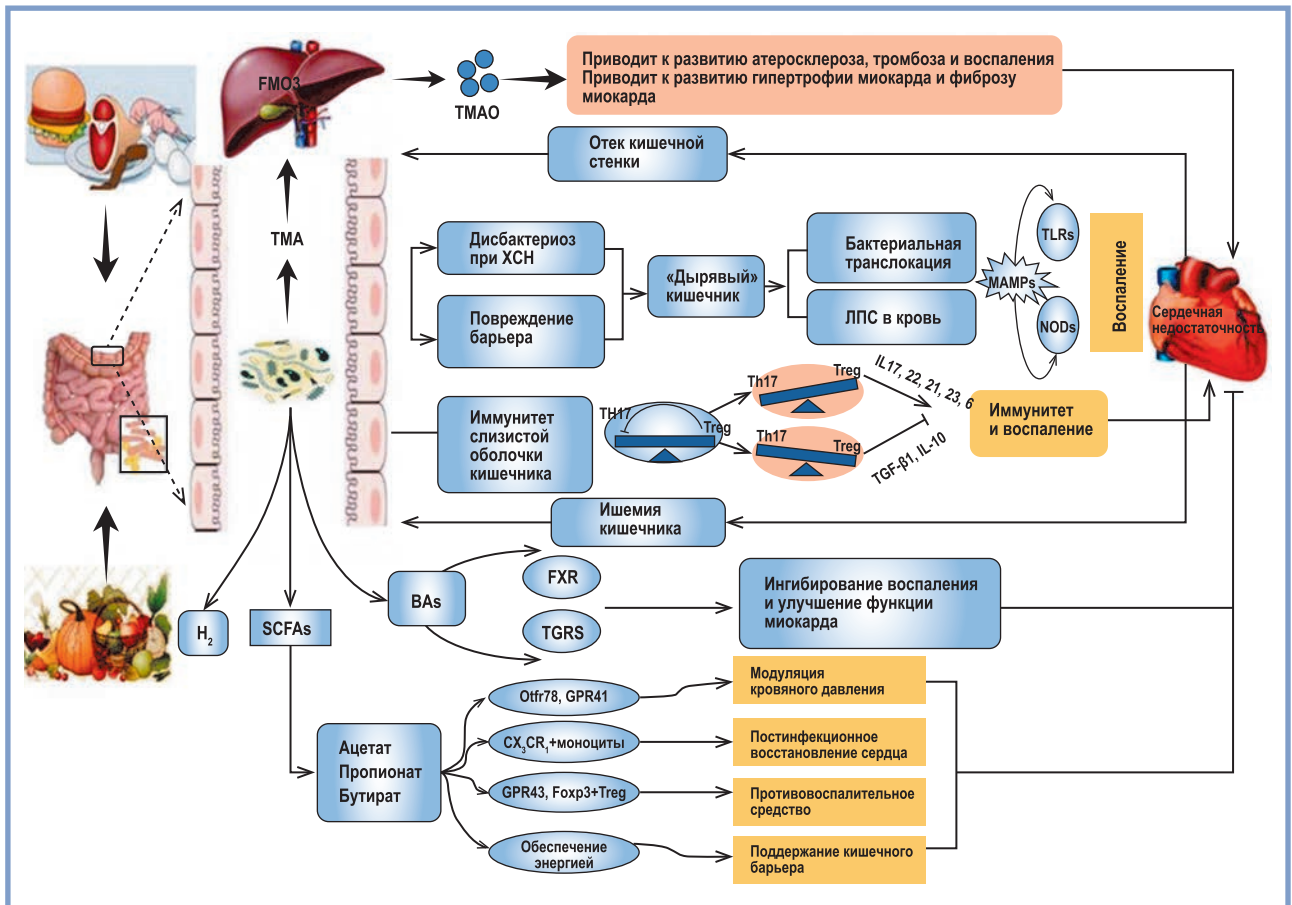


Рис. 1. Биомаркеры микробиоты кишечника при сердечно-сосудистых заболеваниях [25].

Fig. 1. Biomarkers of gut microbiota in cardiovascular diseases [25].

Изменения в составе кишечной микробиоты могут приводить к нарушению целостности кишечного эпителия («leaky gut»). Целостность кишечного барьера препятствует проникновению бактериальных компонентов и токсинов в кровь, предупреждая развитие «системного воспаления». Наиболее известными эндотоксинами являются липополисахариды (ЛПС), локализованные на внешней мембране грамотрицательных бактерий, включая *Klebsiella*, *Parabacteroides*, *Desulfovibrio* и *Prevotella* [20]. Проникновение ЛПС в циркуляторное русло приводит к усиленной выработке провоспалительных цитокинов (TNF-α, ИЛ-1, ИЛ-6) и метаболическим нарушениям. Введение ЛПС в дозе 300 мкг на 1 кг массы тела в день в течение четырех недель у мышей приводило к ожирению, повышению в 2–3 раза уровней глюкозы и инсулина в крови по отношению к показателям у животных контрольной группы. Следующее экспериментальное исследование показало, что применение ЛПС у крыс в дозе 10 мг на 1 кг массы тела увеличивает частоту сердечных сокращений, ослабляет чувствительность барорецепторного рефлекса, усиливает экспрессию белков Toll-подобных рецепторов и TNF-α в паравентрикулярном ядре гипоталамуса, играющих ключевую роль в регуляции уровня артериального давления (АД) [21].

Одним из возможных механизмов изменения проницаемости кишечной стенки является снижение экспрессии основных трансмембранных белков ZO-1, окклюдина,

клаудина-1 в зоне плотных контактов, регулирующих параклеточный транспорт. М. Santisteban и соавт. показали, что у гипертензивных крыс снижен уровень экспрессии межклеточных белков плотных контактов, уровень которых восстанавливался после трансплантации фекальной микробиоты от контрольных животных [22].

Перспективным является направление модуляции микробиоты кишечника в сторону образования «полезных» метаболитов, поддерживающих целостность кишечного эпителиального барьера, нейтрализующих выработку эндотоксинов. К этой группе относятся КЛЖК. КЛЖК с длиной цепи до 6 атомов углерода, которые представляют собой конечные продукты ферментации пищевых волокон, резистентных крахмалов, не подвергающихся перевариванию в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. В основном в просвете толстого кишечника (95%) образуются уксусная, пропионовая и масляная кислоты в соотношении 60:23:17 [23] (рис. 1). Пропионат и ацетат в основном всасываются в кишечнике и попадают в циркуляторное русло, в то время как бутират служит энергетическим субстратом для энтероцитов и поддерживает целостность кишечного барьера. КЦЖК являются сигнальными молекулами, выступая в качестве лигандов для нескольких рецепторов, связанных с G-белком (G-protein coupled receptors), включая GPR41 (также известный как FFAR3), GPR43 (также известный как FFAR2), оказывая сосудорасширяющее действие и снижая уровень АД [24, 25].

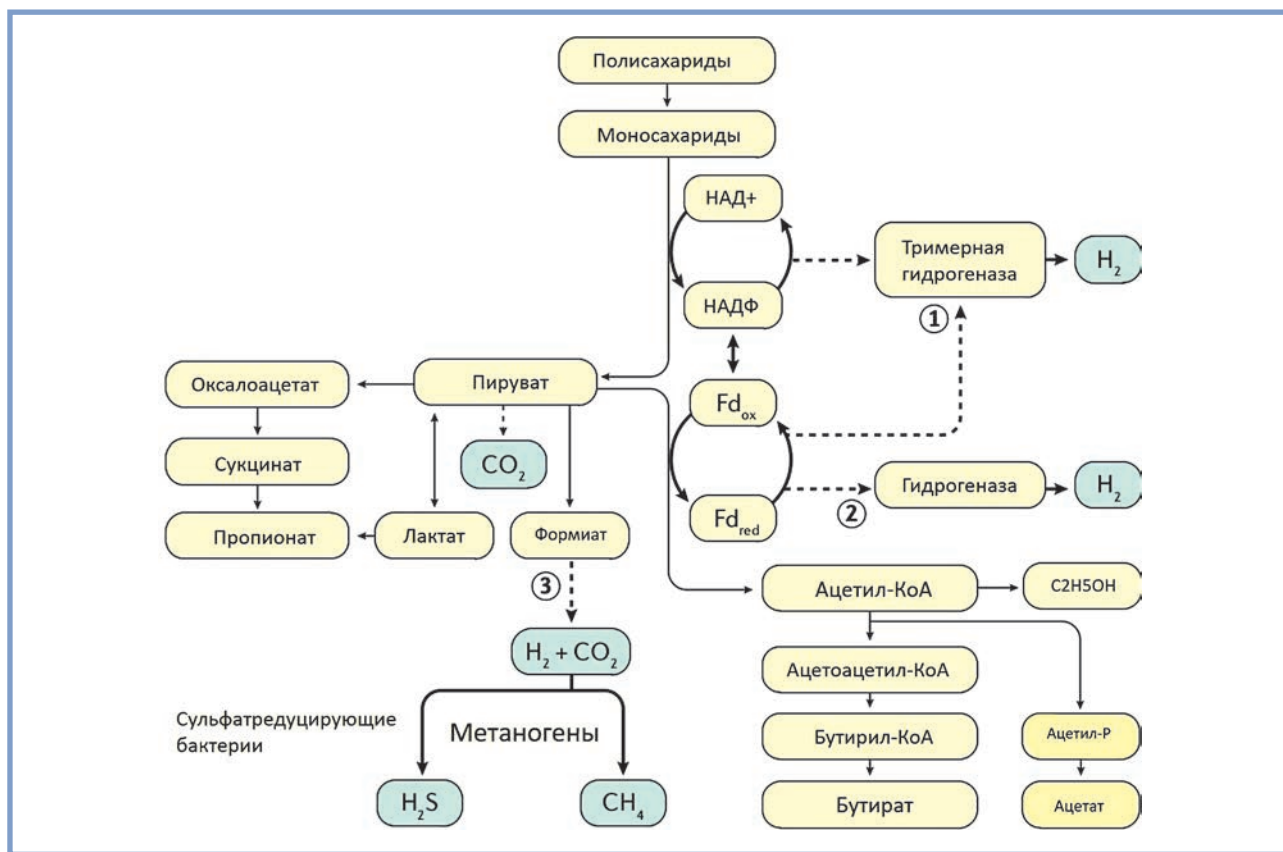


Рис. 2. Основные метаболические пути образования газов (водорода, метана, сероводорода) в кишечнике [36].

Fig. 2. Metabolic pathways of gas release (hydrogen, methane, hydrogen sulfide) in the bowel [36].

Молекулярный водород как биомаркер антиоксидантной активности микробиоты

В последние годы стало понятно, что при ферментации пищевых волокон образуются не только КЦЖК, но и выделяются большие количества молекулярного водорода (см. рис. 1), оказывающего антиоксидантное действие. Результаты первого исследования, продемонстрировавшего терапевтические возможности молекулярного водорода, опубликованы под руководством S. Ohta в 2007 г. [26]. Ингаляционное применение водорода в концентрации 2% статистически значимо обеспечивало нейропротекторный эффект на экспериментальной модели ишемии-реперфузии. Последующие фундаментальные исследования показали защитное действие вводимого экзогенного водорода в виде насыщенной водородом воды или ингаляции в модельных опытах на животных, клеточных культурах в условиях окислительного стресса. Показано антиатеросклеротическое действие молекулярного водорода в опытах на мышах [27, 28], замедление развития хронической сердечной недостаточности у крыс [29]. Отмечены кардиопротективное действие на модели ишемии/реперфузии миокарда у крыс [30] и антистрессорный эффект высоких концентраций водорода в опытах на мышах [31]. Клинические испытания антиоксидантных свойств молекулярного водорода в основном подтвердили результаты ранее выполненных фундаментальных исследований на животных [32, 33].

Молекула водорода, имея малый размер 2 Да, способна легко диффундировать через мембраны клеток, дости-

гая внутриклеточных структур (митохондрии, ядро). Особенностью антиоксидантного действия молекулы водорода является способность селективно нейтрализовать наиболее сильные окислители — ионы OH^- и OONO^- [26], а также активировать эндогенную антиоксидантную систему за счет усиления Nrf2-зависимых сигнальных путей. Молекулярный водород способен проявлять противовоспалительные свойства, подавляя экспрессию генов провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, TNF- α и др.) [34].

Основной источник образования молекулярного водорода — анаэробная бактериальная ферментация пищевых волокон (поли-, олиго- и моносахаридов) в толстом кишечнике (рис. 2). В процессе ферментации восстановленные НАДФ и ферредоксин повторно окисляются при помощи тримерных гидрогеназ для поддержания окислительно-восстановительного баланса с образованием H_2 (путь 1); образованный пируват окисляется до ацетил-КоА при помощи пируват:ферредоксин-оксидоредуктазы до восстановленного ферредоксина и снова окисляется гидрогеназами с образованием H_2 (путь 2); образованный формиат метаболизируется до H_2 и CO_2 , захватываемые сульфат-редуцирующими и метаногенными бактериями с образованием H_2S и CH_4 , соответственно (путь 3) [35, 36].

В работах *in vitro* показано, что к водород-генерирующим бактериям относятся бактерии родов *Roseburia* [37], *Ruminococcus* [38], видов *Blautia coccooides*, *Clostridium leptum*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis* [39]. *In vivo* подтверждена водород-образующая способность у бактерий из семейств *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*; *Eubacteriaceae* класса *Clos-*

tridia [40, 41]; класса *Bacteroidia* [38]; семейства *Enterobacteriaceae* класса γ -*proteobacteria* [42].

Образование и утилизация водорода — сложный процесс, регулирующий в основном тремя механизмами. Первый — возрастание парциального давления водорода в кишке термодинамически тормозит скорость ферментации. Второй — баланс содержания водорода зависит как от скорости всасывания в кровь с последующим выделением через легкие, так и с объемом газа, выделяемым через анус. Третий — три основных группы гидрогенотрофных (утилизирующих водород) микроорганизмов потребляют водород как субстрат при синтезе уксусной кислоты, метана (метаногенные Археи) и сероводорода (сульфат-редуцирующие бактерии) [43].

Работы конца прошлого столетия заложили основу наших знаний об основных параметрах генерации водорода микробиотой толстого кишечника и возможности оценки этого процесса на основании динамики содержания его в выдыхаемом воздухе [44–46]. Несмотря на то, что количество водорода в выдыхаемом воздухе значительно ниже образованного в просвете кишечника, ряд исследователей подтвердили тесную корреляцию между образуемым водородом в кишечнике и измеренным в выдыхаемом воздухе [47, 48]. Измерение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе (дыхательный тест) широко используется для оценки ферментативной активности микробиоты.

Диетологические и фармакологические факторы, ведущие к увеличению генерации водорода микробиотой кишечника

Пищевые волокна. Пищевые волокна представляют собой высокомолекулярные полисахариды, не перевариваемые и не всасывающиеся в тонком кишечнике. К этой группе веществ относятся устойчивые крахмалы, полисахариды некрахмального строения, (целлюлоза, гемицеллюлоза, пектины), неперевариваемые олигосахариды (фрукто- и галактоолигосахариды). Полезные эффекты пищевых волокон связывают с их способностью стимулировать рост бутират-продуцирующих бактерий: *Roseburia*, *Eubacterium rectale*, *Faecalibacterium prausnitzii*, а также увеличению продукции водорода [48]. Рационы с низким содержанием неперевариваемых углеводов связаны с дисбиотическим фенотипом [49].

Жировые продукты. Установлено, что присутствие в рационе питания ненасыщенных жирных кислот (олеиновой, линолевой, линоленовой) препятствует развитию окислительного стресса и снижает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [50]. Возможно, антиоксидантный эффект отчасти обусловлен повышенной продукцией эндогенного водорода. В нашем исследовании присутствие в рационе у крыс растительных ненасыщенных жиров в течение 18 нед способствовало увеличению продукции водорода относительно контрольной группы в 2,25 раза [51].

Ингибиторы альфа-глюкозидазы. Препараты группы ингибиторов альфа-глюкозидазы предположительно способны эффективно повышать выработку эндогенного мо-

лекулярного водорода. Прием препарата акарбоза в дозе 300 мг/день увеличивал уровень водорода в выдыхаемом воздухе у здоровых добровольцев [52].

Метаанализ данных пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, длительно принимавших акарбозу (не менее 52 нед), показал защитный эффект против сердечно-сосудистых заболеваний, что может свидетельствовать о наличии у этой группы лекарственных средств дополнительного положительного фармакотерапевтического эффекта [53].

Статины. *Methanobrevibacter Smithii*, относящиеся к семейству *Euryarchaeota* домена *Archaea*, представляют собой наиболее многочисленный вид метаногенов в кишечнике человека. Количество их в стуле может достигать 10^9 КОЕ/г [54, 55].

Согласно представлениям А. Stocchi и М. Levitt, образование водорода является термодинамически равновесным процессом, который определяется скоростью образования водорода гидрогенами и скоростью утилизации водорода другими типами микроорганизмов (гидрогенотрофами) [45]. Образование метана метаногенами происходит с участием других газов, в том числе и водорода: $\text{CO}_2 + 4\text{H}_2 \rightarrow \text{CH}_4 + 2\text{H}_2\text{O}$.

Показано, что симвастатин, ловастатин, имеющие в структуре лактоновое кольцо, блокируют образование главного структурного компонента клеточной стенки метанпродуцирующих архей [56]. Предположительно подавление образования метаногенных архей при приеме этой группы гиполипидемических препаратов может способствовать увеличению образования водорода в просвете кишечника, подавлять реакции окислительного стресса в организме, тем самым обеспечивая дополнительные фармакотерапевтические эффекты.

Заключение

Результаты недавних исследований свидетельствуют о важной роли микробиоты кишечника в регуляции сердечно-сосудистой системы в норме и при развитии патологии. Наибольшее значение имеет образование микробиотой таких биомаркеров, как триметиламин, триметиламин-N-оксид. Эти вещества могут оказывать провоспалительное действие и участвовать в нарушении функции эндотелия, вызывать развитие легочной и артериальной гипертензии, сердечной недостаточности. Короткоцепочечные жирные кислоты, молекулярный водород, усиливая иммунитет, сохраняя барьерную функцию кишечника и обладая антиоксидантным действием, могут быть кардиопротекторами, предупреждая развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Персонализированный подход к использованию экзогенного и эндогенного микробиотического водорода может служить дополнительным инструментом для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- World Health Organization. *Global Action Plan for the Prevention and Control of NCDs 2013–2030*. Geneva: World Health Organization, 2013. Accessed May 31, 2021. <https://www.who.int/nmh/publications/ncd-action-plan/en/>
- World Health Organization. *Cardiovascular Diseases (CVDs) Fact Sheet*. Accessed May 31, 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>
- DiBaise JK, Zhang H, Crowell M D, Krajmalnik-Brown R, Decker GA, Rittmann BE. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clinic Proceedings*. 2008;83(4):460–469. <https://doi.org/10.4065/83.4.460>
- Tang WHW, Kitai T, Hazen SL. Gut microbiota in cardiovascular health and disease. *Circulation Research*. 2017;120(7):1183–1196. <https://doi.org/10.1161/circresaha.117.309715>
- Komaroff AL. The Microbiome and Risk for Atherosclerosis. *JAMA*. 2018;319(23):2381. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.5240>
- Gopalakrishnan V, Helmink BA, Spencer C N, Reuben A, Wargo JA. The Influence of the Gut Microbiome on Cancer, Immunity, and Cancer Immunotherapy. *Cancer Cell*. 2018;33(4):570–580. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.03.015>
- Marques FZ, Nelson E, Chu P-Y, Horlock D, Fiedler A, Ziemann M, Jian K Tan, Kuruppu S, Rajapakse NW, El-Osta A, Mackay CR, Kaye DM. High-Fiber Diet and Acetate Supplementation Change the Gut Microbiota and Prevent the Development of Hypertension and Heart Failure in Hypertensive Mice. *Clinical Perspective. Circulation*. 2016;135(10):964–977. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.024545>
- Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, Li E, Ahmari N, Carvajal JM, Zadeh M, Gong M, Qi Y, Zubcevic J, Sahay B, Pepine CJ, Raizada MK, Mohammadzadeh M. Gut Dysbiosis Is Linked to Hypertension Novelty and Significance. *Hypertension*. 2015;65(6):1331–1340. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.115.05315>
- Li J, Zhao F, Wang Y, Chen J, Tao J, Tian G, Wu S, Liu W, Cui Q, Geng B, Zhang W, Weldon R, Auguste K, Yang L, Liu X, Chen L, Yang X, Zhu B, Cai J. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome*. 2017;5(1):1–19. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0222-x>
- Verhaar BJH, Collard D, Prodan A, Levels JHM, Zwinderman AH, Bäckhed F, Vogt L, Peters MJL, Muller M, Nieuwdorp M, van den Born BH. Associations between gut microbiota, faecal short-chain fatty acids, and blood pressure across ethnic groups: the HELIUS study. *European Heart Journal*. 2020;41(44):4259–4267. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa704>
- Seungbum K, Rigatto K, Gazzana MB, Knorst MM, Richards EM, Pepine CJ, Raizada MK. Altered Gut Microbiome Profile in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Hypertension*. 2020;75(4):1063–1071. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14294>
- Pasini E, Aquilani R, Testa C, Baiardi P, Angioletti S, Boschi F, Verri M, Dioguardi F. Pathogenic Gut Flora in Patients With Chronic Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2016;4(3):220–227. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.10.009>
- Cui X, Ye L, Li J, Jin L, Wang W, Li S, Bao M, Wu S, Li L, Geng B, Zhou X, Zhang J, Cai J. Metagenomic and metabolomic analyses unveil dysbiosis of gut microbiota in chronic heart failure patients. *Scientific Reports*. 2018;8(1):635. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18756-2>
- Lanter BB, Sauer K, Davies DG. Bacteria Present in Carotid Arterial Plaques are Found as Biofilm Deposits which May Contribute to Enhanced Risk of Plaque Rupture. *mBio*. 2014;5(3):e01206-14. <https://doi.org/10.1128/mbio.01206-14>
- Jonsson LA, Hallenius FF, Akrami R, Johansson E, Wester P, Arnerlöv C, Backhed F, Bergström G. Bacterial profile in human atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis*. 2017;263:177–183. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.016>
- Liu H, Chen X, Hu X, Niu H, Tian R, Wang H, Pang H, Jiang L, Qiu B, Chen X, Zhang Y, Ma Y, Tang S, Li H, Feng S, Zhang S, Zhang C. Alterations in the gut microbiome and metabolism with coronary artery disease severity. *Microbiome*. 2019;7(1):68. <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0683-9>
- Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, Britt EB, Fu X, Wu Y, Li L, Smith JD, DiDonato JA, Chen J, Li H, Wu GD, Lewis JD, Warrier M, Brown JM, Krauss RM, Tang WHW, Bushman FD, Lusis AJ, Hazen SL. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nature Medicine*. 2013;19(5):576–585. <https://doi.org/10.1038/nm.3145>
- Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth RS, Levison B, DuGar B, Feldstein A E, Britt E B, Fu X, Chung Y-M, Wu Y, Schauer Ph, Smith JD, Allayee H, Wilson Tang WH, DiDonato JA, Lusis A J, Hazen SL. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011;472(7341):57–63. <https://doi.org/10.1038/nature09922>
- Chen K, Zheng X, Feng M, Li D, Zhang H. Gut Microbiota-Dependent Metabolite Trimethylamine N-Oxide Contributes to Cardiac Dysfunction in Western Diet-Induced Obese Mice. *Frontiers in Physiology*. 2017;8:139. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00139>
- Raetz CRH, Whitfield C. Lipopolysaccharide Endotoxins. *Annual Review of Biochemistry*. 2002;71:635–700. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.71.110601.135414>
- Masson GS, Nair AR, Dange RB, Silva-Souares PP, Michelini LC, Francis J. Toll-Like Receptor 4 Promotes Autonomic Dysfunction, Inflammation and Microglia Activation in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus: Role of Endoplasmic Reticulum Stress. *PLoS ONE*. 2015;10(3):e0122850. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122850>
- Santisteban MM, Qi YF, Zubcevic J, Kim S, Yang T, Shenoy V, Cole-Jeffrey CT, Lobaton G, Stewart DC, Rubiano A, Simmons CS, Garcia-Pereira F, Johnson RD, Pepine CJ, Raizada MK. Hypertension-Linked Pathophysiological Alterations in the Gut. *Circulation Research*. 2017;120(2):312–323. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309006>
- Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*. 2016;7(3):189–200. <https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1134082>
- Le Poul E, Loison C, Struyf S, Springael J-Y, Lannoy V, Decobecq M-E, Brézillon S, Dupriez V, Vassart G, Van Damme J, Parmentier M, Dethoux M. Functional characterization of human receptors for short chain fatty acids and their role in polymorphonuclear cell activation. *The Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(28):25481–25489. <https://doi.org/10.1074/jbc.M301403200>
- Busnelli M, Manzini S, Chiesa G. The Gut Microbiota Affects Host Pathophysiology as an Endocrine Organ: A Focus on Cardiovascular Disease. *Nutrients*. 2019;27:12(1):79. <https://doi.org/10.3390/nu12010079>
- Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, Watanabe M, Nishimaki K, Yamagata K, Katsura K, Katayama Y, Asoh S, Ohta S. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nature Medicine*. 2007;13(6):688–694. <https://doi.org/10.1038/nm1577>
- Ohsawa I, Nishimaki K, Yamagata K, Ishikawa M, Ohta S. Consumption of hydrogen water prevents atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2008;377(4):1195–1198. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.10.156>
- Iketani M, Sekimoto K, Igarashi T, Takahashi M, Komatsu M, Sakane I, Takahashi H, Kawaguchi H, Ohtani-Kaneko R, Ohsawa I. Administration of hydrogen-rich water prevents vascular aging of the aorta in LDL receptor-deficient mice. *Scientific Reports*. 2018;8(1):16822. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35239-0>
- Chi J, Li Z, Hong X, Zhao T, Bie Y, Zhang W, Yang J, Feng Z, Yu Z, Xu Q, Zhao L, Liu W, Gao Y, Yang H, Yang J, Liu J, Yang W. Inhalation of Hydrogen Attenuates Progression of Chronic Heart Failure via Suppression of Oxidative Stress and P53 Related to Apoptosis Pathway in Rats. *Frontiers in Physiology*. 2018;9:1026. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01026>
- Li X, Li L, Liu X, Wu J, Sun X, Li Z, Geng YJ, Liu F, Zhou Y. Attenuation of Cardiac Ischaemia-reperfusion Injury by Treatment with Hydrogen-rich Water. *Current Molecular Medicine*. 2019;19(4):294–302. <https://doi.org/10.2174/1566524019666190321113544>
- Gao Q, Song H, Wang XT, Liang Y, Xi YJ, Gao Y, Guo QJ, LeBaron T, Luo YX, Li SC, Yin X, Shi HS, Ma YX. Molecular hydrogen increases resilience to stress in mice. *Scientific Reports*. 2017;7(1):9625. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10362-6>
- Sakai T, Sato B, Hara K, Hara Y, Naritomi Y, Koyanagi S, Hara H, Nagao T, Ishibashi T. Consumption of water containing over 3.5 mg of dissolved hydrogen could improve vascular endothelial function. *Vascular Health and Risk Management*. 2014;10:591–597. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S68844>

33. Ishibashi T, Kawamoto K, Matsuno K, Ishihara G, Baba T, Komori N. Peripheral endothelial function can be improved by daily consumption of water containing over 7 ppm of dissolved hydrogen: A randomized controlled trial. *PLoS ONE*. 2020;15(5):e0233484. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233484>
34. Kawamura T, Wakabayashi N, Shigemura N, Huang CS, Masutani K, Tanaka Y, Noda K, Peng X, Takahashi T, Billiar TR, Okumura M, Toyoda Y, Kensler TW, Nakao A. Hydrogen gas reduces hyperoxic lung injury via the Nrf2 pathway *in vivo*. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2013;304(10):L646-656. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00164.2012>
35. Duncan SH, Aminov RI, Scott KP, Louis P, Stanton TB, Flint HJ. Proposal of *Roseburia faecis* sp. nov., *Roseburia hominis* sp. nov. and *Roseburia inulinivorans* sp. nov., based on isolates from human faeces. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 2006;56(Pt 10):2437-2441. <https://doi.org/10.1099/ijs.0.64098-0>
36. Calusinska M, Happe T, Joris B, Wilmotte The surprising diversity of clostridial hydrogenases: a comparative genomic perspective. *Microbiology (Reading)*. 2010;156(Pt 6):1575-1588. <https://doi.org/10.1099/mic.0.032771-0>
37. Simmering R, Taras D, Schwiertz A, Le Blay G, Gruhl B, Lawson PA, Collins MD, Blaut M. *Ruminococcus luti* sp. nov., isolated from a human faecal sample. *Systematic and Applied Microbiology*. 2002;25(2):189-193. <https://doi.org/10.1078/0723-2020-00112>
38. Suzuki A, Ito M, Hamaguchi T, Mori H, Takeda Y, Baba R, Watanabe T, Kurokawa K, Asakawa S, Hirayama M, Ohno K. Quantification of hydrogen production by intestinal bacteria that are specifically dysregulated in Parkinson's disease. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208313. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208313>
39. Duncan SH, Flint HJ. Proposal of a neotype strain (A1-86) for *Eubacterium rectale*. Request for an opinion. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 2008;58(Pt 7):1735-1736. <https://doi.org/10.1099/ijs.0.2008/004580-0>
40. Steer T, Collins MD, Gibson GR, Hippe H, Lawson PA. *Clostridium hathewayi* sp. nov., from human faeces. *Systematic and Applied Microbiology*. 2001;24(3):353-357. <https://doi.org/10.1078/0723-2020-00044>
41. Chassard C, Delmas E, Lawson PA, Bernalier-Donadille A. *Bacteroides xylanisolvens* sp. nov., a xylan-degrading bacterium isolated from human faeces. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 2008;58(Pt 4):1008-1013. <https://doi.org/10.1099/ijs.0.65504-0>
42. Carbonero F, Benefiel AC, Gaskins HR. Contributions of the microbial hydrogen economy to colonic homeostasis. *Nature Reviews. Gastroenterology and Hepatology*. 2012;9(9):504-518. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.85>
43. Levitt MD. Volume and Composition of Human Intestinal Gas Determined by Means of an Intestinal Washout Technic. *New England Journal of Medicine*. 1971;284(25):1394-1398. <https://doi.org/10.1056/nejm197106242842502>
44. Flourié B, Etanchaud F, Florent C, Pellier P, Bouhnik Y, Rambaud JC. Comparative study of hydrogen and methane production in the human colon using caecal and faecal homogenates. *Gut*. 1990;31(6):684-685. <https://doi.org/10.1136/gut.31.6.684>
45. Strocchi A, Levitt MD. Factors affecting hydrogen production and consumption by human fecal flora. The critical roles of hydrogen tension and methanogenesis. *The Journal of Clinical Investigation*. 1992;89(4):1304-1311. <https://doi.org/10.1172/JCI115716>
46. Borean KJ, Ha N, Ou JZ, Chrimes AF, Grando D, Yao CK, Muir JG, Ward SA, Burgell RE, Gibson PR, Kalantar-Zadeh K. The safety and sensitivity of a telemetric capsule to monitor gastrointestinal hydrogen production *in vivo* in healthy subjects: a pilot trial comparison to concurrent breath analysis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2018;48(6):646-654. <https://doi.org/10.1111/apt.14923>
47. Levitt MD. Production and Excretion of Hydrogen Gas in Man. *New England Journal of Medicine*. 1969;281(3):122-127. <https://doi.org/10.1056/nejm196907172810303>
48. Cummings JH, Englyst HN. Measurement of starch fermentation in the human large intestine. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 1991;69(1):121-129. <https://doi.org/10.1139/y91-018>
49. Sheflin AM, Borresen EC, Kirkwood JS, Boot CM, Whitney AK, Lu S, Brown RJ, Broeckling CD, Ryan EP, Weir TL. Dietary supplementation with rice bran or navy bean alters gut bacterial metabolism in colorectal cancer survivors. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2017;61(1):10.1002/mnfr.201500905. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500905>
50. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99(6):779-785. <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.6.779>
51. Иванова А.Ю., Трунов С.С., Широков И.В., Белоусова М.А., Медведова Н.А., Медведев О.С. Изменение функциональной активности микробиоты кишечника крыс на фоне диеты с повышенным содержанием жировых продуктов с различным жирнокислотным составом. *Технологии живых систем*. 2020;17(4):29-41. Ivanova AJu, Trunov SS, Shirokov IV, Belousova MA, Medvedeva NA, Medvedev OS. Changes in the functional activity of the rat gut microbiota against the background of a diet with an increased content of fat products with different fatty acid composition. *Tehnologii zhivyyh sistem*. 2020;17(4):29-41. (In Russ.)
52. Suzuki Y, Sano M, Hayashida K, Ohsawa I, Ohta S, Fukuda K. Are the effects of alpha-glucosidase inhibitors on cardiovascular events related to elevated levels of hydrogen gas in the gastrointestinal tract? *FEBS Letters*. 2009;583(13):2157-2159. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2009.05.052>
53. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *European Heart Journal*. 2004;25(1):10-16. [https://doi.org/10.1016/s0195-668x\(03\)00468-8](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(03)00468-8)
54. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA. Microbiology: diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005;308(5728):1635-1638. <https://doi.org/10.1126/science.1110591>
55. Nava GM, Carbonero F, Croix JA, Greenberg E, Gaskins HR. Abundance and diversity of mucosa-associated hydrogenotrophic microbes in the healthy human colon. *The ISME Journal*. 2012;6(1):57-70. <https://doi.org/10.1038/ismej.2011.90>
56. Gottlieb K, Wachter V, Sliman J, Pimentel M. Review article: inhibition of methanogenic archaea by statins as a targeted management strategy for constipation and related disorders. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2016;43(2):197-212. <https://doi.org/10.1111/apt.13469>

Поступила 28.03.2021

Received 28.03.2021

Принята к печати 08.04.2021

Accepted 08.04.2021

Возможности лекарственной терапии вазовагальных обмороков

© Е.А. КУЧИНСКАЯ, А.В. ПЕВЗНЕР

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Вазовагальные обмороки (ВВО) являются наиболее частой причиной развития приступов потери сознания. Частое рецидивирование ВВО существенно снижает качество жизни пациентов и в ряде случаев является показанием к назначению медикаментозной терапии. Однако большинство лекарственных препаратов, тестируемых у таких пациентов, не смогли доказать свою эффективность в рамках рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. В обзоре рассматриваются результаты исследований по изучению наиболее часто применяемых групп лекарственных препаратов (бета-адреноблокаторов, минералокортикоидов, альфа-адреномиметиков и ингибиторов обратного захвата серотонина), обсуждаются возможные причины их недостаточной эффективности, а также перспективы развития медикаментозной терапии ВВО.

Ключевые слова: обморок, синкопе, вазовагальный обморок, лечение вазовагальных обмороков.

Информация об авторах:

Кучинская Е.А. — <https://orcid.org/0000-0002-1102-939X>; e-mail: kuchinskaya76@gmail.com

Певзнер А.В. — <https://orcid.org/0000-0003-1383-0559>; e-mail: avpevzner@rambler.ru

Автор, ответственный за переписку: Кучинская Е.А. — e-mail: kuchinskaya76@gmail.com

Как цитировать:

Кучинская Е.А., Певзнер А.В. Возможности лекарственной терапии вазовагальных обмороков. *Кардиологический вестник*. 2021;16(2):22–27. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211602122>

Drug therapy of vasovagal syncope

© Е.А. KUCHINSKAYA, A.V. PEVZNER

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Vasovagal syncope (VVS) is the most common cause of loss of consciousness. Frequent VVSs reduce the quality of life and require drug therapy in some cases. However, the drugs tested in these patients have failed to prove effectiveness in randomized placebo-controlled trials. This review is devoted to analysis of the most common drugs used in these patients (beta-blockers, mineralocorticoids, alpha-adrenergic agonists and serotonin reuptake inhibitors), possible reasons of their insufficient effectiveness, as well as the prospects for development of drug therapy of VVS.

Keywords: syncope, vasovagal syncope, treatment of vasovagal syncope.

Information about the authors:

Kuchinskaya E.A. — <https://orcid.org/0000-0002-1102-939X>; e-mail: kuchinskaya76@gmail.com

Pevzner A.V. — <https://orcid.org/0000-0003-1383-0559>; e-mail: avpevzner@rambler.ru

Corresponding author: Kuchinskaya E.A. — e-mail: kuchinskaya76@gmail.com

To cite this article:

Kuchinskaya EA, Pevzner AV. Drug therapy of vasovagal syncope. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(2):22–27. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211602122>

Вазовагальные обмороки (ВВО) являются доброкачественными с точки зрения жизненного прогноза [1]. В большинстве случаев стойкая ремиссия обмороков достигается немедикаментозными методами лечения, такими как обучение пациента раннему распознаванию симптомов снижения уровня артериального давления, использованию

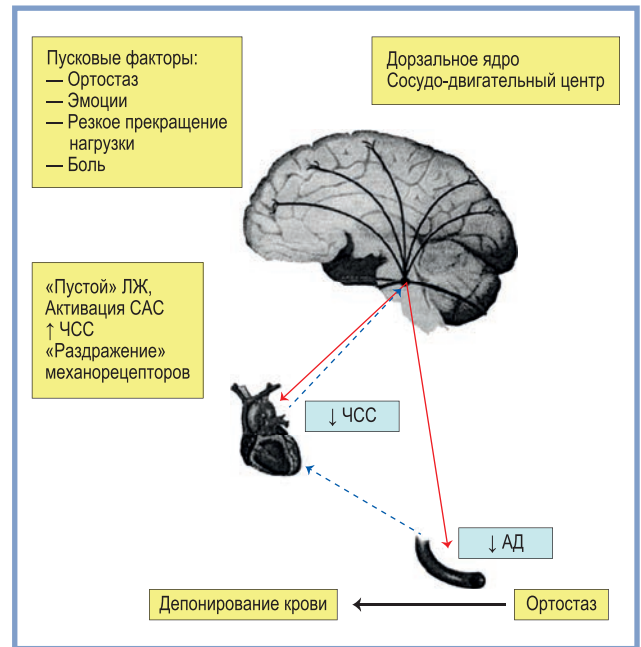
специальных физических упражнений, изменению питьевого режима и т.д. [2]. Однако при сохранении частого рецидивирования синкопальных состояний, а также у больных с внезапным развитием обморока и высоким риском получения травм в результате падения может потребоваться назначение лекарственной терапии.

Считается, что в основе патогенеза ВВО лежит рефлекс Бецольда—Яриша (см. рисунок) [3]. В вертикальном положении тела происходит депонирование крови в венозной части сосудистого русла нижних конечностей, брюшной полости и малого таза со снижением возврата крови к сердцу. Это приводит к увеличению частоты сердечных сокращений (ЧСС) и гиперактивации механорецепторов левого желудочка (ЛЖ). Избыточный поток афферентных импульсов от механорецепторов ЛЖ поступает в продолговатый мозг, активируя дорзальное ядро блуждающего нерва с развитием вагус-опосредованной брадикардии. Одновременное торможение сосудосуживающего центра приводит к системной вазодилатации. Закономерным итогом является развитие артериальной гипотензии, церебральной гипоперфузии и потери сознания. В качестве провоцирующего фактора ВВО могут выступать не только длительное пребывание в вертикальном положении тела, но и болевые ощущения, реакция на медицинские манипуляции (и даже мысленное их представление), быстрое прекращение интенсивной физической нагрузки, сильные эмоции (например, испуг) и т.п. В этих ситуациях к увеличению ЧСС и гиперактивации механорецепторов ЛЖ приводит выброс катехоламинов.

Опыт медикаментозного лечения ВВО насчитывает более 30 лет, за которые проведены десятки локальных исследований, изучавших эффективность препаратов, прямо или опосредованно действующих на названные выше механизмы патогенеза. Наилучшие результаты получены при использовании четырех лекарственных групп: бета-адреноблокаторов (БАБ), минералокортикоидов, альфа-адреномиметиков (ААМ) и ингибиторов обратного захвата серотонина (ИОЗС).

Бета-адреноблокаторы

Идея использования БАБ связана с их отрицательным инотропным действием. Ожидалось, что снижение сократимости миокарда, ЧСС и избыточной активации механорецепторов приведет к уменьшению потока афферентных импульсов к продолговатому мозгу, препятствуя запуску вазовагальной реакции. Известно свыше 15 неконтролируемых исследований, в большинстве которых получен положительный результат терапии БАБ [4]. При этом в ряде работ в качестве предикторов успешного лечения указывались возраст пациентов старше 42 лет или индукция ВВО после применения β -адреномиметика изопроterenолола в качестве провоцирующего агента в ходе длительной пассивной ортостатической пробы (ДПОП) [5, 6]. Позднее проведено 5 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РПКИ). В первом из них с оценкой эффективности атенолола под контролем ДПОП препарат статистически значимо превзошел плацебо в снижении риска рецидивирования ВВО: при проведении повторной ДПОП через 1 мес терапии обмороки не индуцировались у 62% пациентов, принимавших атенолол, по сравнению с 5% пациентов группы плацебо ($p=0,0004$) [7]. Однако в последующих РПКИ с применением атенолола, пропранолола, надолола и метопролола данный результат повторить не удалось [8—10]. Наиболее масштабным из перечисленных является исследование POST (The Prevention Of Syncope Trial), в котором изучена эффективность метопролола короткого действия у пациентов с ВВО, документированными при проведении ДПОП [10]. Начальная доза препарата в исследовании составляла 50 мг/сут и увеличивалась максимально до 100 мг/сут при хорошей переносимости лечения. В течение периода длительного на-



Патогенез вазовагальных обмороков (рефлекс Бецольда—Яриша). Пояснение в тексте. Синие стрелки — афферентные пути влияния, красные стрелки — эфферентные пути влияния. Черная стрелка, направленная вверх — увеличение ЧСС. Черные стрелки, направленные вниз — падение ЧСС и уровня АД. ЧСС — частота сердечных сокращений; АД — артериальное давление; САС — симпатoadrenalовая система.

Pathogenesis of vasovagal syncope (Bezold-Jarisch reflex). Explanations in the text. Blue arrows — afferent pathways, red arrows — efferent pathways. ЧСС — heart rate, АД — blood pressure, САС — sympathetic adrenal system. Black arrow pointing up — heart rate increase. Black arrows pointing down — heart rate and blood pressure decrease.

блюдения (до 1 года) частота рецидивирования ВВО в группе метопролола статистически значимо не отличалась от таковой в группе плацебо (35,5% по сравнению с 36%, $p=0,99$). Не получены различия в промежутке времени до первого рецидива обморока и при оценке качества жизни пациентов. Анализ необходимости использования изопроterenолола как дополнительного провоцирующего фактора при проведении исходных ДПОП и разделение пациентов на группы моложе и старше 42 лет не привели к получению статистически значимых различий. Лишь коэффициент риска развития ВВО у пациентов старше 42 лет, принимавших метопролол, оказался статистически незначимо ниже, чем у пациентов, принимавших плацебо, что послужило поводом для организации еще одного РПКИ с оценкой эффективности метопролола у пациентов старше 42 лет [11].

Минералокортикоиды

Механизм действия минералокортикоидов направлен на повышение реабсорбции натрия и воды в почках, а также на увеличение чувствительности периферических рецепторов к сосудосуживающему действию катехоламинов, что приводит к увеличению объема циркулирующей крови, вазоконстрикции и повышению уровня артериального давления (АД). Единственное РПКИ POST 2 (The Prevention Of Syncope Trial 2) с использованием минералокортикоида флудрокортизона у взрослых завершено в 2016 г. [12]. В данное исследование включались пациенты с уровнем АД $\leq 130/85$ мм рт.ст. и без тяжелой сопутствующей патологии. Генез обмороков подтверждался шкалой клинической оцен-

ки вероятности ВВО — Calgary Syncope Symptom Score. Методом контроля в данном исследовании выбрано длительное наблюдение (сроком до 1 года). Титрование дозы препарата начиналось от 0,1 мг/сут и увеличивалось до 0,2 мг/сут в течение 5—14 дней. Помимо лекарственной терапии для всех пациентов проводилось обучение, включавшее рекомендации по увеличению количества соли и жидкости в рационе, а также демонстрацию специальных маневров, которые следовало выполнять при появлении предвестников обморока. В результате частота рецидивирования ВВО в группе флуорокортизона оказалась ниже, чем в группе плацебо (44% по сравнению с 60,5%), однако эта разница не достигла статистической значимости ($p=0,069$). При этом сбор конечных точек у ряда пациентов (фиксация рецидивов синкопальных состояний на фоне терапии) начал еще до завершения периода титрации дозы, что существенно повлияло на полученные результаты. При отдельном анализе пациентов, полностью завершивших период насыщения (прием флуорокортизона в дозе 0,2 мг/сут в течение минимум двух недель), препарат статистически значимо превзошел плацебо в снижении риска рецидивирования ВВО ($p=0,019$). При этом наилучший эффект отмечался у пациентов с исходно низким значением уровня систолического АД (менее 110 мм рт.ст.), высоким индексом массы тела (более 20 кг/м²) и частым развитием ВВО (более 8 эпизодов в год).

Альфа-адреномиметики

Действие ААМ реализуется через активацию периферических альфа-адренорецепторов, что приводит к вазоконстрикции, повышению уровня АД и снижению венозного депонирования крови в сосудах нижних конечностей в ортостазе. В 1999 г. опубликованы отрицательные результаты РПК по изучению эффективности этилэфрина Vasovagal Syncope International Study (VASIS) [13]. В длительном наблюдении частота рецидивирования обмороков, время до первого рецидива синкопального состояния, а также ожидаемый риск развития ВВО не отличались между группами этилэфрина и плацебо. Исследования продолжены с другим представителем класса — мидодрином. В отличие от этилэфрина, оказывающего действие как на альфа-адренорецепторы, так и на β -адренорецепторы, мидодрин селективно стимулирует лишь периферические альфа-1-адренорецепторы. В ряде неконтролируемых исследований, а также в пяти небольших РПК (включавших от 12 до 61 пациента и использовавших ДПОП или длительное наблюдение в качестве метода контроля) [14—20], препарат статистически значимо превзошел плацебо в снижении риска рецидивирования ВВО и улучшении качества жизни пациентов. Однако в 2019 г. завершено РПК The Prevention Of Syncope Trial 4 (POST 4), включившее 134 пациента (в анамнезе за предшествующий год два рецидива синкопе и более), период наблюдения 1 год [21]. Диагноз ВВО верифицировали по шкале Calgary Syncope Symptom Score. Начальная доза мидодрина составляла 15 мг/сут. К сожалению, результаты данного исследования повторили результаты VASIS — эффективность мидодрина в длительном наблюдении не отличалась от плацебо по всем изучаемым конечным точкам.

Ингибиторы обратного захвата серотонина

Серотонин, являясь нейромедиатором, принимает участие в центральной регуляции уровня АД и ЧСС. Рецепторы к серотонину есть не только в головном мозге, но и в клет-

ках гладкой мускулатуры кровеносных сосудов и в кардиомиоцитах. В эксперименте показано, что при резком повышении уровня серотонина в головном мозге происходит падение симпатического тонуса сосудов, снижение уровня АД и развитие брадикардии [22]. Ситуация оказывается сходной с клиническими проявлениями вазовагальной реакции. ИОЗС приводят к повышению концентрации нейромедиатора в синаптической щели. Сохранение такой повышенной концентрации более 4 нед вызывает снижение чувствительности постсинаптических рецепторов к серотонину. Наблюдается уменьшение плотности этих рецепторов. Первые работы с использованием ИОЗС у пациентов с ВВО выполнены в 1993 г. В рамках неконтролируемых исследований изучались возможности флуоксетина и сертралина в предупреждении ВВО [23, 24]. Эффективность препаратов по результатам повторных ДПОП оказалась одинакова и составила 53%. Однако частота развития побочных эффектов, при которых потребовалось прекращение лечения, также оказалась довольно высока — 18% в обоих исследованиях. В 1999 г. E. Di Girolamo и соавт. организовали единственное РПК с использованием еще одного представителя класса ИОЗС пароксетина [25]. В исследование включено 68 пациентов с ВВО, документированными при проведении ДПОП, рефрактерных к проводимой ранее медикаментозной терапии, включающей в том числе β -адреноблокаторы, альфа-адреномиметики и минералокортикоиды. Повторные ДПОП выполнены через 1 месяц регулярного приема пароксетина в дозе 20 мг/сут или плацебо. Синкопальные состояния в группе плацебо индуцированы у 61,8% по сравнению с 38,2% в группе пароксетина ($p<0,001$). Последующий период длительного наблюдения составил 2 года, в течение которых в группе плацебо частота рецидивирования ВВО оставалась статистически значимо более высокой, чем в группе пароксетина (52,9% по сравнению с 17,6%, $p=0,001$), а частота развития побочных эффектов препарата, при которых требовалось прекращение лечения, составила 2,9%.

Обсуждение

Очевидно, что итоги многолетних поисков лекарственного препарата для предупреждения ВВО трудно назвать удовлетворительными. Положительные результаты, полученные в единичных РПК с использованием флуорокортизона и пароксетина, требуют подтверждения. БАБ и ААМ, при всей оправданности их использования с точки зрения патогенеза, в наиболее масштабных РПК не продемонстрировали свою эффективность. Значит ли это, что идея лекарственной терапии ВВО обречена на провал?

Несмотря на то, что проблема ВВО известна более 100 лет, а клиническая картина таких обмороков описывается как «типичная», продолжающиеся исследования патогенеза нарушений ортостатической устойчивости открывают новые возможности для лечения. Пациенты с ВВО отличаются не только пусковыми факторами вазовагальной реакции (венепункция, длительная вертикализация и др.), но и разной степенью выраженности артериальной гипотонии и брадикардии в момент ее развития. Причем соотношение брадикардии и гипотонии у одного и того же пациента может меняться в течение жизни [3]. Эти различия связаны как с обстоятельствами возникновения обморока (например, комбинация двух и более провоцирующих факторов), так и с исходным состоянием нейрогуморальной си-

стемы. Опубликованы работы, демонстрирующие различные варианты дисфункции систем, вовлеченных в регуляцию уровня АД и ЧСС, у пациентов с ВВО — нарушения барорефлекторной регуляции, дефекты синтеза и обратного захвата нейротрансмиттеров (катехоламинов, серотонина, аденозина и др.), генетический полиморфизм генов (например, гена $\beta 1$ -адренорецепторов (*ADRB1*) и др. [22, 26—31]. При этом во всех случаях в момент развития синкопального состояния мы будем видеть «типичные» клинические проявления ВВО, а «точки приложения» терапии могут быть разными. Однако до настоящего времени основным критерием включения пациента в клиническое исследование являлся лишь факт наличия ВВО в анамнезе. В последних рекомендациях Европейского общества кардиологов предложена попытка создания алгоритма выбора метода лечения, но набор анализируемых в нем параметров слишком мал (возраст, исходный уровень АД, наличие предвестников обморока, а также выраженность кардиоингибиторного компонента в момент развития синкопе), и вновь не учтены возможные различия в патогенезе [32]. Продолжающиеся исследования подтверждают правильность концепции смены ориентира при выборе лекарственного препарата с клинических проявлений обморока на его потенциальные патогенетические факторы возникновения. Так, в работах по изучению гуморальной регуляции ортостаза выявлены признаки истощения симпатoadrenalовой системы при индукции ВВО (вместо ожидаемой гиперактивации), а оценка параметров гемодинамики в ходе ДПОП показала доминирующую роль вазодилатации в развитии обмороков такого типа, что объясняет высокую эффективность средств, повышающих общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) у больных ВВО, и недостаточную результативность применения БАБ. В то же время известно, что ответная реакция на терапию БАБ зависит и от наличия полиморфизма генов β -адренорецепторов [33, 34]. А. Atíci и соавт. показана статистически значимо более высокая эффективность БАБ в предупреждении ВВО у пациентов с полиморфизмом Arg389Arg в гене *ADRB1* в отличие от пациентов, имеющих Arg389Gly полиморфизм [31]. При этом пациенты с вариантом Arg389Arg имели более высокие показатели ЧСС и систолического АД в покое. В исследовании POST 2 терапия флудрокортизоном оказалась наиболее эффективной у пациентов с исходно низким уровнем систолического АД [12]. Совместная работа физиологов и клиницистов позволила выделить особую форму ортостатических обмороков, протекающих с асистолией, причиной которых является низкий уровень аденозина крови, и успешно лечить таких пациентов применением теofilлина [30, 35]. На основании анализа изменений параметров гемодинамики в первые 5 минут проведения ортостатической пробы (ЧСС, уровень АД, ОПСС и др.) в нашем центре создан алгоритм, позволяющий прогнозировать эффективность использования препаратов, уменьшающих степень депонирования крови в ортостазе у больных ВВО [36]. Эти успешные шаги в индивидуализации терапии чрезвычайно важны и подчеркивают необходимость дальнейшего расширения списка анализируемых факторов, predisполагающих к нарушению ортостатической устойчивости и их систематизации.

Еще одной проблемой, затрудняющей анализ проведенных исследований, является отсутствие единого протокола выполнения РПКИ. Например, частота рецидивирования ВВО у пациентов в разных исследованиях варьи-

ровалась от 1 эпизода в год до 1 синкопе в месяц. Отличались и методы верификации вазовагального генеза обмороков (положительный результат ДПОП перед включением пациента в исследование или установление диагноза на основании клинической картины синкопе). Более того, протоколы проведения ДПОП тоже были разными — некоторые центры использовали внутривенное введение изопроterenола или нитроглицерина с целью дополнительной провокации ВВО. Для подтверждения диагноза на основании клинической картины, как правило, использовался опросник Calgary Syncope Symptom Score [37]. Однако признаки, свидетельствующие «против» диагноза ВВО в данной шкале, увеличивают вероятность наличия у пациента обмороков другой этиологии, но вовсе не позволяют исключить их вазовагальный генез, а чувствительность и специфичность шкалы существенно снижаются у больных старше 60 лет [38]. Таким образом, исключение ДПОП из протокола РПКИ, с одной стороны, помогло повысить количество включаемых пациентов, так как проба не обладает 100% чувствительностью, а с другой стороны, увеличило риск попадания в исследование пациентов, имеющих иные причины приступов потери сознания [39]. Отказ от проведения ДПОП лишил авторов одного из методов контроля лечения. Оценка терапии в таких исследованиях осуществлялась только с помощью длительного наблюдения (продолжительностью, как правило, до 1 года), преимущество которого перед инструментальными методами является спорным. Например, высокая эффективность мидодрина в сравнении с плацебо, доказанная при проведении вторых ДПОП в исследованиях Н. Kaufmann и соавт. и С. Ward и соавт., не подтвердилась в исследовании POST 4, в котором в качестве метода контроля выбрано длительное наблюдение [16, 20, 21].

Означает ли это низкую эффективность препарата? Анализ проведенных исследований показал, что течение ВВО характеризуется длительными, достигающими нескольких десятков лет, спонтанными ремиссиями [40]. В таком случае отсутствие рецидива обморока даже на протяжении 1 года терапии трудно рассматривать как достоверный положительный результат, а показатели эффективности как лекарственного препарата, так и плацебо могут оказаться завышенными. Вероятно, оптимальным является организация исследования E. Di Girolamo и соавт., в котором использована комбинация обоих методов контроля, при этом этап длительного наблюдения продолжался 2 года, что позволило минимизировать указанные риски [25].

Продолжительность медикаментозной терапии ВВО является не менее важным вопросом. В настоящее время отсутствуют критерии, которые могли бы служить врачам ориентирами для прекращения лечения. ВВО не ухудшают жизненный прогноз пациента и не являются проявлением органического заболевания сердечно-сосудистой системы. Однако при этом используемые для их предупреждения лекарственные препараты обладают рядом побочных действий. Так, лечение флудрокортизоном должно сопровождаться лабораторным контролем уровня калия в крови, может приводить к повышению уровня АД, угнетению иммунного ответа. Прием мидодрина также может сопровождаться повышением уровня АД, вызывать затруднение мочеиспускания у мужчин при наличии аденомы предстательной железы. Лечение с применением БАБ требует контроля функции синусового и атриовентрикулярного узлов, может вызывать бронхообструкцию и артериальную гипо-

тензию. ИОЗС вызывают сонливость, головные боли, диспепсические явления, сексуальную дисфункцию, а на фоне терапии пароксетином зарегистрировано суицидальное поведение. В связи с этим возникает вопрос оправданности назначения лекарственного препарата для длительного приема, когда вероятность развития побочного эффекта может превышать риск рецидива ВВО.

Заключение

Поиски «идеального» лекарственного средства для пациентов с вазовагальными обмороками продолжаются. Осо-

бенности их течения делают организацию рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, отвечающего современным требованиям, сложной задачей, а попытки оценки изучаемого препарата у всех пациентов, демонстрирующих клинические проявления вазовагальной реакции в момент обморока, терпят неудачу. Продолжающиеся исследования патогенеза, безусловно, открывают новые возможности для терапии, и залогом успешности в первую очередь видится разработка критериев ее индивидуализации.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Savage DD, Corwin L, McGee DL, Kannel WB, Wolf PA. Epidemiologic features of isolated syncope: the Framingham study. *Stroke*. 1985;16(4):626-629. <https://doi.org/10.1161/01.str.16.4.626>
2. Кучинская Е.А., Певзнер А.В. Изменение образа жизни как метод лечения вазовагальных обмороков. *Кардиология*. 2020;60(1):93-98. Kuchinskaya EA, Pevzner AV. Lifestyle Modification as a Method of Treatment of Vasovagal Syncope. *Kardiologiya*. 2020;60(1):93-98. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.1.n776>
3. Wieling W, Jardine DL, de Lange FJ, Brignole M, Nielsen HB, Stewart J, Sutton R. Cardiac output and vasodilation in the vasovagal response: An analysis of the classic papers. *Heart Rhythm*. 2016;13(3):798-805. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.11.023>
4. Sheldon RS. β -Blockers for Prevention of Vasovagal Syncope: Who Benefits from Treatment? In: Raviele A (ed). *Cardiac Arrhythmias 2005*. Springer, Milano; 2006. <https://doi.org/10.1007/88-470-0371-7>
5. Natale A, Newby KH, Dhala A, Akhtar M, Sra J. Response to beta blockers in patients with neurocardiogenic syncope: how to predict beneficial effects. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 1996;7(12):1154-1158. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.1996.tb00494.x>
6. Sheldon RS, Rose S, Flanagan P, Koshman ML, Killam S. Effect of beta-blockers on the time to first syncope recurrence in patients after a positive isoproterenol tilt table test. *The American Journal of Cardiology*. 1996;78(5):536-539. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(96\)00359-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(96)00359-1)
7. Mahanonda N, Bhuripanyo K, Kangkagate C, Wansanit K, Kulchot B, Nademane K, Chaithiraphan S. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of oral atenolol in patients with unexplained syncope and positive upright tilt table test results. *American Heart Journal*. 1995;130(6):1250-1253. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(95\)90150-7](https://doi.org/10.1016/0002-8703(95)90150-7)
8. Madrid AH, Ortega J, Rebollo JG, Manzano JG, Segovia JG, Sanchez A, Pena G, Moro C. Lack of efficacy of atenolol for the prevention of neurally mediated syncope in a highly symptomatic population: a prospective, double-blind, randomized and placebo-controlled study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(2):554-559. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(00\)01155-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(00)01155-4)
9. Flevari P, Livanis EG, Theodorakis GN, Zarvalis E, Mesikli T, Kremastinos DT. Vasovagal syncope: a prospective, randomized, crossover evaluation of the effect of propranolol, nadolol and placebo on syncope recurrence and patients' well-being. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(3):499-504. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)01974-5](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01974-5)
10. Sheldon R, Connolly S, Rose S, Klinghenben T, Krahn A, Morillo C, Talajic M, Ku T, Fouad-Tarazi F, Ritchie D, Koshman ML; POST Investigators. Prevention of Syncope Trial (POST). A randomized, placebo-controlled study of metoprolol in the prevention of vasovagal syncope. *Circulation*. 2006;113(9):1164-1170. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.535161>
11. Raj S, Faris P, Semeniuk L, Manns B, Krahn A, Morillo C, Benditt D, Sheldon R, POST5 Investigators. Rationale for the Assessment of Metoprolol in the Prevention of Vasovagal Syncope in Aging Subjects Trial (POST5). *American Heart Journal*. 2016;174:89-94. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.01.017>
12. Sheldon R, Raj SR, Rose MS, Morillo CA, Krahn AD, Medina E, Talajic M, Kus T, Seifer CM, Lelonek M, Klinghenben T, Parkash R, Ritchie D, McRae M; POST 2 Investigators. Fludrocortisone for the prevention of vasovagal syncope: a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(1):1-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.04.030>
13. Raviele A, Brignole M, Sutton R, Alboni P, Giani P, Menozzi C, Moya A. Effect of etilefrine in preventing syncopal recurrence in patients with vasovagal syncope: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The Vasovagal Syncope International Study. *Circulation*. 1999;99(11):1452-1457. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.11.1452>
14. Lei L, Raj S, Sheldon R. Midodrine for the prevention of vasovagal syncope: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Journal of Cardiology*. 2019;35(10):46. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.07.440>
15. Кучинская Е.А., Певзнер А.В., Вершута Е.В., Альбицкая К.В., Хеймец Г.И., Рогоза А.Н., Голицын С.П. Сравнительная эффективность и переносимость атиенолола и мидодрина при лечении больных с вазовагальными обмороками. *Терапевтический архив*. 2006;78(4):64-68. Kuchinskaya EA, Pevzner AV, Vershuta EV, Albitskaya KV, Heimetz GI, Rogoza AN, Golitsyn SP. Comparative efficacy and tolerance of atenolol and midodrine in patients with vasovagal syncope. *Terapevticheskii arkhiv*. 2006;78(4):64-68. (In Russ.).
16. Kaufmann H, Saadia D, Voustantiyouk A. Midodrine in neurally mediated syncope: a double-blind, randomized crossover study. *Annals of Neurology*. 2002;52(3):342-345. <https://doi.org/10.1002/ana.10293>
17. Romme JJ, van Dijk N, Go-Schön IK, Reitsma JB, Wieling W. Effectiveness of midodrine treatment in patients with recurrent vasovagal syncope not responding to non-pharmacological treatment (STAND-trial). *Europace*. 2011;13(11):1639-1647. <https://doi.org/10.1093/europace/eur200>
18. Perez-Lugones A, Schweikert R, Pavia S, Sra J, Akhtar M, Jaeger F, Tomasoni GF, Saliba W, Leonelli FM, Bash D, Beheiry S, Shewchik J, Tchou PJ, Natale A. Usefulness of midodrine in patients with severely symptomatic neurocardiogenic syncope: a randomized control study. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2001;12(8):935-938. <https://doi.org/10.1046/j.1540-8167.2001.00935.x>
19. Grubb BP, Karas B, Kosinski D, Boehm K. Preliminary observations on the use of midodrine hydrochloride in the treatment of refractory neurocardiogenic syncope. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 1999;3(2):139-143. <https://doi.org/10.1023/a:1009813312936>
20. Ward C, Gray J, Gilroy J, Kenny R. Midodrine: a role in the management of neurocardiogenic syncope. *Heart*. 1998;79(1):45-49. <https://doi.org/10.1136/hrt.79.1.45>
21. Sheldon R, Ayala-Paredes F, Guzman J, Marquez M, Raj S, Morillo C, Krahn A, Kus T, Ritchie D, Safdar S, Maxey C. A randomized clinical trial of midodrine for the prevention of vasovagal syncope by the POST 4 investigators. *Canadian Journal of Cardiology*. 2019;35(10):11. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.07.067>
22. Grubb BP, Karas BJ. The Potential Role of Serotonin in the Pathogenesis of Neurocardiogenic Syncope and Related Autonomic Disturbances. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 1998;2(4):325-332. <https://doi.org/10.1023/a:1009792000490>

23. Grubb BP, Wolfe DA, Samoilo D, Temesy-Armos P, Hahn H, Elliott L. Usefulness of fluoxetine hydrochloride for prevention of resistance upright tilt induced syncope. *Pacing and Clinical Electrophysiology: PACE*. 1993;16(3 Pt 1):458-464. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1993.tb01608.x>
24. Grubb BP, Samoilo DA, Kosinski D. Use of sertraline hydrochloride in the treatment of refractory neurocardiogenic syncope in children and adolescents. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994;24(2):490-494. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)90308-5](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)90308-5)
25. Di Girolamo E, Di Iorio C, Sabatini P, Leonzio L, Barsotti A. Effects of paroxetine hydrochloride, a selective serotonin reuptake inhibitor, on refractory vasovagal syncope: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;33(5):1227-1230. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(98\)00694-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(98)00694-9)
26. Béchir M, Binggeli C, Corti R. Dysfunctional baroreflex regulation of sympathetic nerve activity in patients with vasovagal syncope. *Circulation*. 2003;107(12):1620-1625. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000056105.87040.2B>
27. Боровик А.С., Негуляев В.О., Тарасова О.С., Хеймец Г.И., Певзнер А.В., Ермишкин В.В., Зюзина Н.Е., Рогоза А.Н., Виноградова О.Л. Нарушение барорефлекторной синхронизации артериального давления и сердечного ритма при ортостазе предшествует развитию вазовагального обморока. *Физиология человека*. 2019;45(4):71-78. Borovik AS, Negulyaev VO, Tarasova OS, Kheymets GI, Pevzner AV, Ermishkin VV, Zyuuzina NE, Rogoza AN, Vinogradova OL. Disorders of synchronization of blood pressure and heart rate precede the development of vasovagal syncope during orthostasis. *Fiziologiya cheloveka*. 2019;45(4):71-78. (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/s0131164619040027>
28. Lambert E, Lambert G. Sympathetic dysfunction in vasovagal syncope and the postural orthostatic tachycardia syndrome. *Frontiers in Physiology*. 2014;5:280. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00280>
29. Альбицкая К.В., Кучинская Е.А., Хеймец Г.И., Лоладзе Н.В., Певзнер А.В., Рогоза А.Н., Самойленко Л.Г., Голицын С.П. Состояние симпатической иннервации миокарда по данным скинтиграфии с 123I-метайодбензилгуанидином у пациентов с вазовагальными обмороками. *Вестник аритмологии*. 2007;50:11-15. Albitskaya KV, Kuchinskaya EA, Kheymets GI, Loladze NV, Pevzner AV, Rogoza AN, Samoilenko LG, Golitsyn SP. State of myocardial sympathetic innervation according to the data of isotope scanning with 123I-metaiodobenzyl guanidine in patients with vasovagal syncope. *Vestnik aritmologii*. 2007;50:11-15. (In Russ.).
30. Brignole M, Groppelli A, Brambilla R, Caldara GL, Torresani E, Parati G, Solari D, Ungar A, Rafanelli M, Deharo JC, Marlinge M, Chefrour M, Guieu R. Plasma adenosine and neurally mediated syncope: ready for clinical use. *Europace: European Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Electrophysiology*. 2020;22(6):847-853. <https://doi.org/10.1093/europace/ea0070>
31. Atıcı A, Rasih-Sonsoz M, Ali-Barman H, Durmaz E, Demirkiran A, Gulsen K, Elitok A, Onur I, Sahin I, Bilge KA. The role of beta-1 receptor gene polymorphism in beta-blocker therapy for vasovagal syncope. *Revista de Investigacion Clinica*. 2020;72(5):10.24875/RIC.20003319. <https://doi.org/10.24875/RIC.20003319>
32. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, Fedorowski A, Furlan R, Kenny RA, Martin A, Probst V, Reed MJ, Rice CP, Sutton R, Ungar A, van Dijk JG; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *European Heart Journal*. 2018;39(21):1883-1948. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy037>
33. Хеймец Г.И., Певзнер А.В., Рогоза А.Н., Голицын С.П. Пятиминутная пассивная ортостатическая проба в алгоритме обследования больных с обмороками. *Кардиологический вестник*. 2017;12(3):70-74. Kheymets GI, Pevzner AV, Pogoza AN, Golitsyn S.P. A five-minute tilt table test as part of diagnostic algorithm of syncope. *Kardiologicheskij vestnik*. 2017;12(3):70-74. (In Russ.).
34. Pevzner AV, Kuchinskaya EA, Kheymets GI, Vershuta EV, Albitskaya KV, Rogoza AN, Golitsyn SP. The new look at the pathogenesis of vasovagal syndrome. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2009;20(S1):S1. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2009.01586.x>
35. Brignole M, Solari D, Iori M, Bottoni N, Guieu R, Deharo JC. Efficacy of theophylline in patients affected by low adenosine syncope. *Heart Rhythm*. 2016;13(5):1151-1154. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.12.016>
36. Певзнер А.В., Хеймец Г.И., Рогоза А.Н., Голицын С.П., Пономарев Ю.А. Способ выбора оптимальной терапии у больных с ортостатическими обмороками. Патент на изобретение RU 2477975 C1, 27.03.2013. Заявка №2012101965/14 от 23.01.12. Pevzner AV, Hejmeц GI, Rogoza AN, Golitsyn SP, Ponomarev YuA. *Sposob vybora optimal'noj terapii u bol'nyh s ortostaticheskimi obmorokami*. Patent na izobrenenie RU 2477975 C1, 27.03.13. Zayavka №2012101965/14 ot 23.01.12. (In Russ.).
37. Sheldon R, Rose S, Connolly S, Ritchie D, Koshman ML, Frenneaux M. Diagnostic criteria for vasovagal syncope based on a quantitative history. *European Heart Journal*. 2006;27(3):344-350. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi584>
38. Exposito V, Guzman J, Orava M, Armaganjian L, Morillo C. Usefulness of the Calgary Syncope Symptom Score for the diagnosis of vasovagal syncope in the elderly. *Europace: European Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Electrophysiology*. 2013;15(8):1210-1214. <https://doi.org/10.1093/europace/eut042>
39. Fouad F, Sitthisoosuk S, Vanerio G, Maloney J, Okabe M, Jaeger F, Schluchter M, Maloney JD. Sensitivity and specificity of the tilt table test in young patients with unexplained syncope. *Pacing and Clinical Electrophysiology: PACE*. 1993;16(3 Pt 1):394-400. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1993.tb01600.x>
40. Pournazari P, Sahota I, Sheldon R. High remission rates in vasovagal syncope: systematic review and meta-analysis of observational and randomized studies. *Journal of the American College of Cardiology: Clinical Electrophysiology*. 2017;3(4):384-392. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2016.10.012>

Поступила 04.04.2021

Received 04.04.2021

Принята к печати 05.04.2021

Accepted 05.04.2021

Оценка клинико-экономической эффективности эндоваскулярного лечения больных с протяженным поражением коронарных артерий с использованием стентов длиной 40—60 мм

© М.Н. БАРКАЛОВ, Р.В. АТАНЕСЯН, Ф.Т. АГЕЕВ, Ю.Г. МАТЧИН

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Модернизация методов интервенционной кардиологии и усовершенствование инструментария позволяют эффективно и безопасно проводить эндоваскулярное лечение пациентов со сложными формами поражения коронарных артерий (КА), к которым относятся в том числе диффузные и протяженные поражения. Использование очень длинных стентов с лекарственным покрытием (40—60 мм), появившихся в последнее время, потенциально может снизить стоимость эндоваскулярного лечения, не уменьшая при этом безопасность и клиническую эффективность.

Цель исследования. Оценить безопасность и эффективность лечения пациентов с протяженным поражением КА стентами с лекарственным покрытием длиной 40—60 мм, а также провести анализ экономической целесообразности применения данного метода по сравнению с имплантацией двух стентов или более с лекарственным покрытием стандартной длины, имплантированных «конец в конец» («внахлест»).

Материал и методы. В исследование включено 170 пациентов с ишемической болезнью сердца, с протяженным поражением КА длиной от 38 до 58 мм, которым в период 03.2014—02.2016 гг. в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России проводилось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с применением стентов с лекарственным покрытием. Пациенты разделены на две группы: в 1-ю (основную) группу включено 85 больных, которым ЧКВ проводилось с применением одного стента Biomime («Meril Life Sciences», Индия) длиной 40—60 мм. Во 2-ю (контрольную) группу включено 85 больных, которым выполнялось ЧКВ с применением двух стентов и более длиной ≤ 38 мм, имплантированных «внахлест».

Результаты. Финансовые затраты в основной группе оказались на 29,8% ниже, чем в контрольной группе. Данная разница получена за счет существенно меньших затрат на использованный в процессе ЧКВ инструментарий. Средние затраты на стенты (в пересчете на одного больного) в 1-й группе составили 44 000 руб., во 2-й группе — 88 000 руб. ($p < 0,05$). Экономическая выгода достигалась также вследствие меньшего объема контрастного вещества, использованного при ЧКВ в основной группе. Средние затраты на объем использованного контрастного препарата в 1-й группе составили 2835 ± 1247 руб., во 2-й — 3747 ± 1259 руб. ($p < 0,05$). При этом статистически значимых различий в непосредственных результатах ЧКВ и клинической эффективности применяемых подходов эндоваскулярного лечения между группами не было.

Заключение. Имплантация стентов длиной 40—60 мм при лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и протяженным поражением коронарного русла является не только эффективным и безопасным, но также экономически выгодным методом лечения.

Ключевые слова: клинико-экономическая эффективность, ишемическая болезнь сердца, стентирование, протяженное и диффузное поражение коронарных артерий, чрескожное коронарное вмешательство, очень длинный стент.

Информация об авторах:

Баркалов М.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-6882-9670>; e-mail: barkalov.maksim@rambler.ru

Атанесян Р.В. — <https://orcid.org/0000-0003-3522-9537>; e-mail: atarus@bk.ru

Агеев Ф.Т. — <https://orcid.org/0000-0003-4369-1393>; e-mail: ftageev@gmail.com

Матчин Ю.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-0200-852X>; e-mail: yumatchin@gmail.com

Автор, ответственный за переписку: Баркалов М.Н. — e-mail: barkalov.maksim@rambler.ru

Как цитировать:

Баркалов М.Н., Атанесян Р.В., Агеев Ф.Т., Матчин Ю.Г. Оценка клинико-экономической эффективности эндоваскулярного лечения больных с протяженным поражением коронарных артерий с использованием стентов длиной 40—60 мм. *Кардиологический вестник*. 2021;16(2):28—35. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211602128>

Clinical and economic efficiency of stenting with 40—60 mm stents in patients with extended coronary artery lesion

© M.N. BARKALOV, R.V. ATANESYAN, F.T. AGEEV, YU.G. MATCHIN

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Modernization of interventional cardiology techniques and improvement of endovascular equipment ensure effective and safe endovascular treatment of patients with complex forms of coronary artery (CA) disease including diffuse and extended coronary lesions. Very long drug-eluting stents (40–60 mm) have recently appeared. These stents can potentially reduce the cost of endovascular treatment and ensure the same safety and clinical effectiveness.

Objective. To evaluate safety and effectiveness of treatment of extended CA lesions with 40—60 mm drug-eluting stents, as well as to analyze economic feasibility of this technique compared to overlap implantation of ≥ 2 drug-eluting stents with standard length.

Material and methods. The study included 170 patients with coronary artery disease and extended CA lesion (38—58 mm). All patients have undergone PCI with implantation of drug-eluting stents for the period 03.2014—02.2016 at the National Medical Research Center of Cardiology. Patients were divided into 2 groups. The main group included 85 patients who underwent PCI with a single 40—60 mm Biomime (Meril Life Sciences) stent. The control group included 85 patients who underwent PCI with overlap implantation of ≥ 2 drug-eluting stents with a length of less than 38 mm.

Results. Financial costs in the study group were 29.8% lower than in the control group. This difference is explained by significantly less cost of PCI equipment. Mean cost of stents (per a patient) in the main group was 44.000 rubles, in the control group — 88.000 rubles ($p < 0.05$). Economic benefit was also achieved due to less volume of contrast agent used in the study group. Mean cost of certain volume of contrast agent in the main group was 2835 ± 1247 rubles, in the control group — 3747 ± 1259 rubles ($p < 0.05$). At the same time, there were no significant between-group differences in immediate results of PCI and clinical effectiveness of endovascular treatment.

Conclusion. Implantation of 40—60 mm stents is clinically effective, safe and cost-effective approach in patients with coronary artery disease and extensive coronary artery lesion.

Keywords: clinical and economic efficiency, coronary artery disease, stenting, extended and diffuse coronary artery disease, percutaneous coronary intervention, very long stent.

Information about the authors:

Barkalov M.N. — <https://orcid.org/0000-0002-6882-9670>; e-mail: barkalov.maksim@rambler.ru

Atanesyan R.V. — <https://orcid.org/0000-0003-3522-9537>; e-mail: atarus@bk.ru

Ageev F.T. — <https://orcid.org/0000-0003-4369-1393>; e-mail: ftageev@gmail.com

Matchin Yu.G. — <https://orcid.org/0000-0002-0200-852X>; e-mail: yumatchin@gmail.com

Corresponding author: Barkalov M.N. — e-mail: barkalov.maksim@rambler.ru

To cite this article:

Barkalov MN, Atanesyan RV, Ageev FT, Matchin YuG. Clinical and economic efficiency of stenting with 40—60 mm stents in patients with extended coronary artery lesion. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(2):28—35. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211602128>

В связи с развитием новых технологий в медицинской практике и, как правило, их удорожанием, трудно переоценить важность клинико-экономического анализа при диагностике и лечении пациентов, в том числе с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Особенно это актуально в условиях относительно ограниченного финансирования системы здравоохранения наряду с увеличением затрат на дорогостоящие медицинские услуги. Клинико-экономический анализ позволяет выявить и оценить эффективность и безопасность методов диагностики и лечения с учетом наиболее рационального использования бюджетных ресурсов и повышения качества оказания медицинской помощи [1—3].

Постоянное усовершенствование методов чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и модернизация инструментария в интервенционной кардиологии на сегодняшний день дают возможность эффективно и безопасно проводить эндоваскулярное лечение пациентов со сложными (комплексными), в том числе протяженными формами поражения коронарных артерий (КА) [4, 5]. Применение появившихся в последние годы очень длинных стентов с лекарственным покрытием (40—60 мм) потенциально может снизить стоимость эндоваскулярного вмешательства при лечении пациентов с протяженным поражением коронарного русла, не снижая при этом клиническую безопасность и эффективность. В связи с этим проведение клинико-экономического анализа результатов ЧКВ с использованием очень длинных стентов при лечении пациентов

с протяженным поражением коронарных артерий представляется актуальным.

Цель исследования — оценить безопасность и эффективность лечения пациентов с протяженным поражением КА стентами с лекарственным покрытием длиной 40—60 мм, а также провести анализ экономической целесообразности применения данного метода по сравнению с имплантацией двух стентов или более с лекарственным покрытием стандартной длины, имплантированных «конец в конец» («внахлест»).

Материал и методы

В исследование на ретро- и проспективной основе включено 170 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), с протяженным поражением КА длиной от 38 до 58 мм, которым в период 03.2014—02.2016 гг. в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России проводилось ЧКВ с применением стентов с лекарственным покрытием. Мужчин было 127 (74,7%), женщин — 43 (25,3%), средний возраст составил $63,7 \pm 8,8$ года. Артериальная гипертензия выявлена у 91 (53,5%) пациента, сахарный диабет — у 41 (24,1%), гиперлипидемия — у 151 (88,8%) больного. У 106 (62,3%) больных функциональный класс (ФК) стенокардии был высоким (III—IV ФК), у 59 (34,7%) больных имела место стенокардия напряжения на уровне II ФК, безболевая ишемия миокарда зарегистрирована у 5 (2,9%) па-

циентов. Инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе переносили 116 (68,2%) пациентов, 45 (26,4%) пациентам ранее проведены ЧКВ и коронарное шунтирование (КШ) (табл. 1). При селективной коронароангиографии (КАГ) у 52 (30,6%) больных выявлено поражение одной коронарной артерии, у 82 (48,2%) — двух, у 36 (21,2%) — трех. Индекс по шкале SYNTAX был ≤ 22 у 92 (54,1%) пациентов, у 78 (45,9%) показатель по шкале SYNTAX находился в пределах 23—32.

Таблица 1. Клиническая характеристика всех больных

Table 1. Clinical characteristics of patients

Показатель	Пациенты (n=170)	
	n	%
Средний возраст, годы	63,7±8,8	
Мужчины	127	74,7
Женщины	43	25,3
Стенокардия напряжения II ФК	59	34,7
Стенокардия напряжения III—IV ФК	106	62,3
Безболевая ишемия миокарда	5	3
Курение	92	54,1
Артериальная гипертензия	91	53,5
Гиперлипидемия	151	88,8
Сахарный диабет	41	24,1
Постинфарктный кардиосклероз	116	68,2
ЧКВ или коронарное шунтирование в анамнезе	45	26,4
Фракция выброса левого желудочка <40%	8	4,7

Примечание. ФК — функциональный класс; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Остальные ангиографические характеристики представлены в табл. 2.

Специальный отбор пациентов не проводился, в исследование включали больных из реальной клинической практики. Показаниями к проведению эндоваскулярного лечения служили: наличие по данным КАГ стенозов в КА протяженностью от 38 до 58 мм, сужающих просвет артерии $\geq 50\%$ по диаметру, в сочетании с клиникой стенокар-

Таблица 2. Ангиографическая характеристика всех обследованных пациентов

Table 2. Angiographic characteristics of patients

Показатель	Пациенты (n=170)	
	n	%
Пораженный сегмент		
Передняя межжелудочковая ветвь/диагональная ветвь	56	32,9
Огибающая ветвь/ветвь тупого края	20	11,7
Правая коронарная артерия/задняя межжелудочковая ветвь/заднебоковая ветвь	94	55,3
Окклюзионное поражение коронарных артерий	74	43,5
Бифуркационное поражение	93	54,7
Значение индекса SYNTAX, баллы		
≤ 22	92	54,1
23—32	78	45,9

Таблица 3. Клиническая характеристика обследованных пациентов 1-й и 2-й групп

Table 3. Clinical characteristics of patients in both groups

Показатель	1-я группа (n=85)	2-я группа (n=85)	p
Средний возраст, годы	63,6±9,8	63,11±7,7	0,7
Мужчины, n (%)	63 (74)	64 (76)	1,0
Курящие, n (%)	47 (55)	45 (52)	0,9
Артериальная гипертензия, n (%)	45 (53)	46 (54)	1,0
Гиперлипидемия, n (%)	76 (89)	75 (88)	1,0
Сахарный диабет, n (%)	20 (23,5)	21 (24)	1,0
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	60 (70)	56 (65)	0,6
ЧКВ или коронарное шунтирование в анамнезе, n (%)	22 (26)	23 (27)	1,0
Фракция выброса левого желудочка <40%	5 (6)	3 (4)	1,0

Примечание. ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 4. Ангиографическая характеристика обследованных пациентов 1-й и 2-й групп

Table 4. Angiographic characteristics of patients in both groups

Показатель	1-я группа (n=85)		2-я группа (n=85)		p
	n	%	n	%	
Пораженный сегмент					
Передняя межжелудочковая ветвь/диагональная ветвь	30	35,3	26	30,6	0,62
Огибающая ветвь/ветвь тупого края	10	11,7	10	11,8	1,0
Правая коронарная артерия/задняя межжелудочковая ветвь/заднебоковая ветвь	45	52,9	49	57,6	0,65
Окклюзионное поражение коронарных артерий	40	47	34	40	0,43
Бифуркационное поражение	47	55	46	54	1,0
Значение индекса SYNTAX, баллы					
≤ 22	47	55	45	53	0,87
23—32 балла	38	45	40	47	0,87

дии II—IV ФК и с положительным результатом теста, верифицирующего наличие преходящей ишемии миокарда.

Пациенты разделены на две группы: в 1-ю (основную) группу включено 85 больных, которым ЧКВ стенозирующего поражения проводилось с применением одного стента Biomime («Meril Life Sciences», Индия) длиной 40—60 мм. Во 2-ю (контрольную) группу включено 85 больных, которым выполнялось ЧКВ с применением двух стентов и более с лекарственным покрытием длиной ≤ 38 мм имплантированных «внахлест». Группы не различались по клиническим и ангиографическим характеристикам (табл. 3, 4).

Критериями исключения из исследования служили отсутствие гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий ($\geq 50\%$); острый коронарный синдром сроком менее 30 дней; острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) давностью менее 1 мес; высокий риск при оценке по шкале SYNTAX (≥ 33 баллов); тяжелая клапанная патология, при которой требовалось оперативное вмешательство в течение 6 мес; выраженные нарушения функции почек и печени; злокачественные нарушения ритма сердца; противопоказания к назначению антиагрегантной терапии.

Стентирование выполнялось общепринятыми методами согласно российским и международным рекомендациям [6, 7]. В качестве оперативного доступа использованы лучевая или локтевая артерии [8—12].

Успешной считалась процедура с достижением резидуального сужения не более 30%, антеградным кровотоком степени TIMI-III и отсутствием главных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть, ИМ, ОНМК). Под ИМ 4а типа подразумевался перипроцедуральный ИМ (развившийся в течение 48 ч после ЧКВ), подтвержденный пятикратным повышением уровня кардиоспецифических ферментов.

Количественная КАГ проводилась на рентгенангиографическом комплексе производства Philips (Нидерланды). Количественные характеристики поражения КА определялись программным обеспечением Philips. Автоматизированный анализ проводился на кадре с максимальной степенью сужения.

Под техникой «buddy wire» подразумевалась установка дополнительного коронарного проводника параллельно первому для стабилизации и усиления «поддержки» направляющего катетера (НК) при проведении стента или баллона [13, 14]. Техника глубокой интубации НК состояла в установке кончика НК суперселективно в проксимальный или средний сегмент КА под контролем кривой инвазивного внутриартериального давления для усиления поддержки и преодоления анатомически «сложных» участков артерии [15]. Под техникой «заякоривания» баллоном в боковой ветви подразумевались проведение в ближай-

шую боковую ветвь среднего калибра баллонного катетера соответствующего диаметра и его дилатация до 5—6 атмосфер, тем самым предотвращалось выталкивание назад НК при продвижении стента по сложным участкам КА [16].

Для сравнения прямых медицинских затрат на проведение ЧКВ в обеих группах применяли метод анализа «минимизации стоимости» [17]. В нашей работе сумма расходов на эндоваскулярное лечение больного включала затраты на инструментарий, в том числе интродьюсеры, НК, специальные микрокатетеры для усиления поддержки, коронарные проводники, баллонные катетеры (включая некомплаентные баллоны), стенты, а также объем контрастного препарата, использованного во время процедуры. За учитываемый период времени цена расходного материала существенно не менялась, поэтому данные изменения не учитывались. Клинико-экономическая оценка эффективности осуществлялась посредством соотношения прямых медицинских затрат и эффективности лечения во время периода госпитализации [18]. К прямым медицинским затратам относили финансовые расходы на оказание специализированной медицинской помощи.

При выписке все пациенты проинструктированы о необходимости контакта с врачом отделения и кардиологом в послеоперационном периоде.

Статистический анализ. Для статистической обработки полученных результатов использовали пакет прикладных программ Med Calc (12.7.0.0) и электронных таблиц Microsoft Excel 10. В зависимости от закона распределения анализируемых показателей для сравнения групп по количественному признаку применяли *t*-критерий Стьюдента или критерий Манна—Уитни, при сравнении качественных признаков — точный критерий Фишера. Параметры с нормальным распределением признака представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($Mean \pm SD$). Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

Результаты

По данным автоматической количественной КАГ, степень стеноза после процедуры составила $17,1 \pm 5,6$ и $16,3 \pm 4,9\%$ у больных 1-й и 2-й групп соответственно, статистически значимой разницы не было ($p=0,32$). По данным исходной КАГ также не выявлены различия между группами по количественным характеристикам поражения КА, к которым относились протяженность поражения, референсный диаметр КА, минимальный диаметр в пораженном сегменте. В основной группе успех ЧКВ достигнут у всех больных, осложнений не было. Во 2-й группе процедура была успешной у 83 (97,6%) больных, у 2 (2,3%) пациентов вмешательство осложнилось развитием ИМ 4а типа (табл. 5, 6).

Таблица 5. Результаты оценки количественных параметров пораженного сегмента до и после ЧКВ

Table 5. Results of evaluation of quantitative parameters of the affected segment before and after PCI

Характеристика	1-я группа (n=85)	2-я группа (n=85)	p
Протяженность поражения, мм	52,4±9,4	51,6±9,1	0,57
Референсный диаметр КА, мм	3,1±0,7	3,2±0,5	0,28
Минимальный диаметр в пораженном сегменте до процедуры, мм	0,92±0,5	0,94±0,3	0,75
Минимальный диаметр в пораженном сегменте после процедуры, мм	2,64±0,2	2,59±0,7	0,52
Степень исходного сужения коронарных артерий, %	70,2±18,7	72,5±17,7	0,41
Остаточное сужение после ЧКВ, %	17,1±5,6	16,3±4,9	0,32

Примечание. ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 6. Непосредственные результаты чрескожного коронарного вмешательства

Table 6. Immediate outcomes of PCI

Показатель	1-я группа (n=85)	2-я группа (n=85)	p
Успех вмешательства, n (%)	85 (100)	83 (97,6)	1,0
	Осложнения		
Инфаркт миокарда 4а типа, n (%)	0	2 (2,3)	0,5
Осложнения в месте доступа	0	0	—
Смерть	0	0	—
Острое нарушение мозгового кровообращения	0	0	—

Таблица 7. Техники и методики преодоления технических сложностей при проведении инструментария в целевой сегмент коронарных артерий

Table 7. Techniques and approaches for overcoming of technical difficulties arising in catheterization of the target coronary segment

Технические сложности	1-я группа (n=11)	2-я группа (n=5)	p
Дополнительный проводник, n (%)	6	3	0,7
Суперселективное заведение гайд-катетера, n (%)	2	2	0,8
Специальный катетер, n (%)	2	0	0,9
Техника «заякоривания» баллоном в боковой ветви, n (%)	1	0	0,7

Таблица 8. Сравнительная оценка используемого инструментария и контрастного препарата при чрескожном коронарном вмешательстве (в среднем на одного больного)

Table 8. Comparative assessment of endovascular equipment and contrast agent for PCI (per a patient)

Расходный материал	1-я группа (n=85)	2-я группа (n=85)	p
Интродьюсер	1	1	1
Направляющий катетер	1	1,04	0,3
Микрокатетер для усиления поддержки	0,125	0	0,6
Коронарные проводники	1,45±0,53	1,58±0,63	0,1
Баллоны полуконплаентные	1,63±0,63	1,45±0,71	0,08
Баллоны неконплаентные	0,5±0,5	0,37±0,47	0,3
Объем контрастного вещества, мл	210±92	277±90	<0,05
Стенты	1	2	<0,05

Средняя длительность процедуры в 1-й группе была статистически значимо меньше, чем во 2-й группе: 39,8±19,9 мин и 46±12,9 мин соответственно ($p=0,02$). Время рентгеновского облучения в 1-й и 2-й группах статистически значимо не различалось: 14,5±6,2 мин и 14,21±7,3 мин соответственно ($p=0,8$).

Технические сложности при проведении инструментария в пораженный сегмент артерии чаще возникали в 1-й группе — 11 (12,9%) случаев по сравнению с 5 (5,9%) во 2-й группе, однако различие было статистически незначимым ($p=0,2$). Для преодоления этих сложностей применялись различные техники и методики. В 1-й группе в 6 (55%) случаях применялась техника «buddy wire», в 2 (18%) случаях — глубокая интубация НК, в 2 (18%) случаях — глубокая интубация с дополнительным использованием специального микрокатетера для усиления поддержки и у 1 (9%) пациента использована техника «заякоривания» баллоном в боковой ветви. Во 2-й группе использование дополнительного проводника (техника «buddy wire») применялось в 3 (60%) случаях и техника глубокой интубации артерии НК — в 2 (40%) случаях, специальные катетеры для усиления поддержки не применялись (табл. 7).

Среднее количество дней пребывания в стационаре в 1-й и во 2-й группах статистически значимо не различалось и составило 5,1±3,3 и 5,7±2,9 соответственно ($p=0,2$).

Среднее количество койко-дней после ЧКВ в 1-й группе было меньше, чем во 2-й: 3,4±1,9 и 4,2±1,7 соответственно ($p=0,1$), однако различия были статистически незначимыми.

В табл. 8 представлено среднее количество инструментария и контрастного препарата при проведении ЧКВ в пересчете на одного больного. В основной группе имплантировано статистически значимо меньше стентов, чем в контрольной группе: 1 и 2 стента соответственно ($p<0,05$). Объем контрастного вещества, использованного при ЧКВ, был статистически значимо больше в контрольной группе, чем в основной группе: 277±90 мл по сравнению с 210±92 мл ($p<0,05$). Различия в затратах на другой инструментарий (интродьюсеры, НК, коронарные проводники, баллонные катетеры, микрокатетеры для усиления поддержки) были статистически незначимыми ($p>0,05$).

Сравнительный анализ распределения стоимости инструментария, а также общие финансовые затраты (в среднем на одного больного) в обеих группах представлены в табл. 9. Средние затраты на имплантируемые стенты в 1-й группе были в 2 раза меньше, чем во 2-й и составили 44 000 руб. и 88 000 руб. соответственно ($p<0,05$). Статистически значимо различались средние затраты на объем использованного контрастного препарата, в 1-й группе он был меньше, чем во 2-й: 2835±1247 руб. и 3747±1259 руб.

Таблица 9. Сравнительный анализ распределения средней стоимости инструментария на одного больного в обеих группах
Table 9. Mean cost of equipment per a patient in both groups

Расходный материал	1-я группа (n=85), руб.	2-я группа (n=85), руб.	p
Интродьюсер	2900	2900	1
Направляющий катетер	6200	6458	0,3
Микрокатетер для усиления поддержки	325	0	0,6
Коронарные проводники	7437	8075	0,4
Баллонные катетеры	17 712	15 895	0,4
Контрастный препарат	2835±1247	3747±1259	<0,05
Стенты	44 000	88 000	<0,05
Стоимость пребывания в стационаре	20 400	22 800	0,2
Средние затраты на одного пациента	107 318±13 468	152 764±26 784	<0,0001
Дельта		29,8%	

соответственно ($p<0,05$). Статистически значимых различия в средних затратах на остальной расходный инструментарий между 1-й и 2-й группами не выявлены: НК — 6200 и 6458 руб. соответственно; коронарные проводники — 7437 и 8075 руб. соответственно; баллонные катетеры — 17 712 и 15 895 руб. соответственно; затраты на интродьюсеры не различались (по 2900 руб. в обеих группах); средние затраты на микрокатетеры для усиления поддержки в 1-й группе составили 325 руб., во 2-й группе данный вид катетера не использовался. Затраты на койко-дни (в среднем на одного больного) в основной группе были меньше, чем в контрольной (20 400 и 22 800 руб. соответственно), однако статистическая значимость не достигнута ($p=0,2$). Общие финансовые затраты на лечение одного пациента были значительно меньше в 1-й группе, составив в среднем 107 318±13 468 руб. по сравнению со 2-й группой (152 764±26 784 руб.), $p<0,0001$.

Таким образом, средняя стоимость эндоваскулярного лечения КА одним очень длинным стентом была на 29,8% меньше, чем стоимость эндоваскулярного лечения коронарных артерий двумя стентами и более стандартной длины. Подобная разница подтверждает высокую клинико-экономическую эффективность лечения диффузных/протяженных поражений КА посредством имплантации очень длинных стентов с лекарственным покрытием.

Обсуждение

Оценка клинико-экономической эффективности эндоваскулярного лечения больных с протяженным поражением КА с использованием очень длинных стентов являлась приоритетной задачей нашего исследования. В работе мы сопоставляли 2 различных подхода эндоваскулярного лечения пациентов, страдающих ИБС с диффузным поражением КА, в ходе которых выявлено, что финансовые затраты в группе, в которой использован один длинный стент, на 29,8% ниже, чем в контрольной группе, где применялись два стента и более стандартной длины. Данная разница обусловлена существенно меньшими затратами на имплантированные стенты по сравнению с контрольной группой. Средние затраты на стенты (на одного больного) в 1-й группе составили 44 000 руб., во 2-й группе — 88 000 руб. ($p<0,05$). Экономическая выгода достигалась также вследствие меньшего объема контрастного вещества, использованного при ЧКВ в 1-й группе. Средние затраты на объем использованного контрастного препарата в 1-й группе составили 2835±1 247 руб., во 2-й —

3747±1259 руб. ($p<0,05$). Статистически значимые различия в двух исследуемых группах по длительности ЧКВ и объему использованного контрастного препарата, вероятно, обусловлены затраченным временем на подбор дополнительного стента, его проведение и позиционирование перед имплантацией в целевой сегмент.

Несмотря на то, что у 2 (2,3%) пациентов контрольной группы процедура осложнилась ИМ 4а типа, средняя длительность пребывания больного в стационаре в 1-й и 2-й группах как от момента госпитализации до выписки, так и от момента проведения ЧКВ до выписки статистически значимо не различалась. В 1-й группе общее количество койко-дней (в среднем на одного больного) составило 5,1±3,3, а во 2-й группе — 5,7±2,9 ($p=0,2$). Среднее количество койко-дней после ЧКВ до выписки составило 3,4±1,9 и 4,2±1,7 в 1-й и во 2-й группах соответственно ($p=0,1$). Средние затраты на пребывание пациентов в стационаре была несколько меньше в 1-й группе, однако разница статистически незначимая (20 400 руб. по сравнению с 22 800 руб., $p=0,2$). Это показывает, что тактика имплантации одного длинного стента по сравнению с использованием двух стентов и более стандартной длины не увеличивает количество койко-дней и соответственно не приводит к повышению финансовых затрат.

Известно, что морфология поражения КА и степень их стенозирования являются независимыми предикторами, влияющими на непосредственный результат транслюминальной баллонной ангиопластики коронарных артерий [19, 20]. Так, большая протяженность поражения КА увеличивает техническую сложность доставки устройства в целевую зону артерии, риск развития интраоперационных осложнений и главных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде после ЧКВ [21—25]. Показано, что возникновение осложнений, ассоциированных с выполнением ЧКВ, приводит к значительному удорожанию стоимости лечения пациентов в интра- и послеоперационном периоде. В 2007 г. К. Jacobson и соавт. опубликовали результаты исследования, в котором оценивалось увеличение медицинских расходов вследствие осложнений, возникающих у пациентов, перенесших ЧКВ. В исследование включено 7027 больных и выполнено 8109 ЧКВ. У 1071 (13,2%) пациента выявлены осложнения, что потребовало дополнительных затрат. Таким образом, общие затраты на пациентов с осложнениями после ЧКВ составили в среднем 27 865±39 424 долл, а общие затраты на пациентов без осложнений, перенесших ЧКВ, составили 12 279±6796 долл ($p<0,0001$) [26]. В нашем исследовании

довании количество осложнений было минимальным (0% в 1-й группе и 2,3% во 2-й группе), что не увеличило общие затраты на лечение данной сложной группы пациентов. Малое количество осложнений достигнуто в том числе за счет применения дополнительных техник и методик, позволяющих провести, позиционировать и имплантировать стент в целевой сегмент КА с минимальными рисками [27, 28]. Относительно небольшая частота возникновения технических сложностей при доставке очень длинного стента в целевой сегмент, а также высокие показатели успеха обусловлены оптимальной подготовкой зоны поражения к имплантации стента перед его заведением, включая использование некомплаентных баллонов, а также правильное использование имеющегося в современном арсенале интервенциониста инструментария. Кроме того, в нашем исследовании широко применялась пре- и постдилатация с использованием некомплаентных баллонов (для достижения оптимального позиционирования стента при различных анатомических вариантах КА, в том числе при выраженных перепадах диаметра). В 2014 г. J. Chandrasekhar и соавт. опубликовали результаты исследования, в котором у 120 пациентов осуществлялась оценка результатов ЧКВ — выполнения оптимизации стентированного сегмента некомплаентными баллонами. Выявлено, что современные стенты в большинстве случаев неоптимально раскрываются после стандартной инфляции номинальным давлением. Таким образом, постдилатация некомплаентными баллонами оптимизировала дополнительные 37% стентов [29]. Несмотря на то, что применяемые дополнительные техники и методики (техника «buddy wire», техника «заякоривания» баллоном в боковой ветви, использование специального микрокатетера для усиления поддержки) приводили к увеличению финансовых затрат у конкретного больного, на итоговый показатель стоимости лечения в общей группе это существенно не повлияло, так как, учитывая их относительно нечастое использование, компенсировалось су-

щественной экономией на стоимости стентов и контрастного препарата.

Сравнительный анализ двух методов эндоваскулярного лечения выявил экономическую целесообразность применения очень длинных стентов в лечении больных с протяженными стенозами, а также высокую эффективность и безопасность данного способа эндоваскулярного вмешательства. Использование стентов длиной от 40 до 60 мм позволяет не только безопасно и эффективно проводить эндоваскулярное лечение больных с протяженным атеросклеротическим поражением КА, но также избежать ряда недостатков, сопряженных с имплантацией двух стентов и более «внахлест», таких как: 1) разрушение стентов в области перекрытия, что также повышает риск сужения боковой ветви; 2) развитие рестеноза из-за более выраженного пролиферативного ответа; 3) задержка эндотелизации сосудистой стенки в связи с двойным слоем металла стентов и чрезмерным местным воздействием антипролиферативного лекарственного препарата в области стыка стентов «внахлест», что значительно повышает риск очень поздних тромбозов и образования аневризм сосудов [30].

В нашем исследовании показано, что применение очень длинных стентов для коррекции протяженных поражений КА может быть выгодной альтернативой при лечении данной группы пациентов.

Заключение

Имплантация стентов длиной 40—60 мм при лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и протяженным поражением коронарного русла является не только эффективным и безопасным, но также экономически выгодным методом лечения.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гиляревский С.Р., Орлов В.А. Использование анализа эффективности лечения для принятия клинического решения в кардиологии. *Кардиология*. 1997;37(9):70–80. Giljarevskij SR, Orlov VA. Use of treatment effectiveness analysis for clinical decision-making in cardiology. *Kardiologija*. 1997;37(9):70–80. (In Russ.).
2. Drummond MF. Resource allocation decisions in health care: a role for quality of life assessments? *Journal of Chronic Diseases*. 1987;40(6):605–616. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90021-x](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90021-x)
3. O'Brien V. Principles of economic evaluation for health care programs. *The Journal of Rheumatology*. 1995;22(7):1399–1402.
4. Kamineni R, Heuser R. New Approaches to Long Lesions. *Journal of Interventional Cardiology*. 2004;17(6):405–409. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8183.2004.04083.x>
5. Матчин Ю.Г., Атанесян Р.В., Кононец Е.Н., Данилов Н.М., Бубнов Д.С., Агеев Ф.Т. Первый опыт применения очень длинных стентов, покрытых сиролимусом (40—60 мм), в лечении пациентов с протяженными и диффузными поражениями коронарных артерий. *Кардиология*. 2017;57(4):19–26. Matchin YG, Atanesyan RV, Kononets EN, Danilov NM, Bubnov DS, Ageev FT. The first experience of using very long stents covered with sirolimus (4060 mm) in the treatment of patients with extensive and diffuse lesions of the coronary arteries. *Kardiologija*. 2017;57(4):19–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/cardio.2017.4.19-26>
6. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019;40(2):87–165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz507>
7. Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А.А., Лупанов В.П., Панченко Е.П., Комаров А.Л., Ежов М.В., Ширяев А.А., Самко А.Н., Соболева Г.Н., Сорокин Е.В. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца (клинические рекомендации). *Кардиологический вестник*. 2015;10(3):3–33. Карпов ЮА, Кухарчук ВВ, Лякишев АА, Лупанов ВП, Панченко ЕР, Комаров АЛ, Ежов МВ, Ширяев АА, Самко АН, Соболева ГН, Сорокин ЕВ. Diagnosis and treatment of chronic coronary heart disease (clinical recommendations). *Kardiologicheskij vestnik*. 2015;10(3):3–33. (In Russ.).
8. Данилушкин Ю.В., Матчин Ю.Г., Шамрина Н.С., Атанесян Р.В., Басинкевич А.Б., Бубнов Д.С., Агеев Ф.Т. Опыт амбулаторного проведения эндоваскулярного лечения больных ишемической болезнью сердца, переведенных из стационаров, не имеющих ангиографических лабораторий. *Кардиологический вестник*. 2016;11(3):50–59. Danilushkin JuV, Matchin JuG, Shamrina NS, Atanesyan RV, Basinkevich AB, Bubnov DS, Ageev FT. Experience of outpatient endovascular treatment of patients with coronary heart disease transferred from hospitals that do not have angiographic laboratories. *Kardiologicheskij vestnik*. 2016;11(3):50–59. (In Russ.).
9. Данилушкин Ю.В., Шамрина Н.С., Басинкевич А.Б., Атанесян Р.В., Агеев Ф.Т., Матчин Ю.Г. Результаты проведения амбулаторной коронарной ангиографии доступом через артерии предплечья у больных

- хронической ИБС. Сборник тезисов юбилейной Всероссийской научно-практической конференции (к 70-летию Российского кардиологического научно-производственного комплекса, 55 ежегодная сессия). М.: ИнтерМедсервис; 2015;27-28.
- Danilushkin JuV, Shamrina NS, Basinkevich AB, Atanesjan RV, Ageev FT, Matchin JuG. Rezul'taty provedeniya ambulatornoj koronarnoj angiografii dostupom cherez arterii predplech'ja u bol'nyh hronicheskoj IBS. *Sbornik tezisev jubilejnoi Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii (k 70-letiju Rossijskogo kardiologicheskogo nauchno-proizvodstvennogo kompleksa, 55 ezhegodnaja sessija)*. М.: InterMedservis; 2015. (In Russ.).
10. Атанесян Р.В., Матчин Ю.Г., Шамрина Н.С., Балахонова Т.В. Опыт применения локтевой артерии в качестве оперативного доступа для проведения интервенционных вмешательств на коронарных артериях. *Кардиологический вестник*. 2015;10(2):22-29. Atanesjan RV, Matchin JuG, Shamrina NS, Balahonova TV. Experience in the use of the ulnar artery as an operative access for interventional interventions on the coronary arteries. *Kardiologicheskij vestnik*. 2015;10(2):22-29. (In Russ.).
 11. 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. *Mejdnarodnij jurnal intervencionnoi kardioangiologii*. 2013;35:21. (In Russ.).
 12. Матчин Ю.Г., Атанесян Р.В., Басинкевич А.Б., Шамрина Н.С., Балахонова Т.В., Ширяев А.А. Первые результаты применения новой методики — локтевого артериального доступа — для проведения диагностической коронарографии и эндоваскулярного лечения коронарных артерий. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2012;6(2):67-78. Matchin JuG, Atanesyan RV, Basinkevich AB, Shamrina NS, Balahonova TV, Shirjaev AA. The first results of the application of a new technique — ulnar arterial access—for diagnostic coronary angiography and endovascular treatment of coronary arteries. *Diagnosticheskaja i intervencionnaja radiologija*. 2012;6(2):67-78. (In Russ.).
 13. Saucedo JF, Muller DWM, Moscucci M. Facilitated Advancement of the Palmaz-Schatz Stent Delivery System with the Use of an Adjacent 0.018 Stiff Wire. *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis*. 1996;39(1):106-110. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0304\(199609\)39:1<106::AID-CCD24>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0304(199609)39:1<106::AID-CCD24>3.0.CO;2-G)
 14. Burzotta F, Trani C, Mazzari MA, Mongiardo R, Rebuzzi AG, Buffon A, Niccoli G, Biondi-Zoccai G, Romagnoli E, Ramazzotti V, Schiavoni G, Crea F. Use of a second buddy wire during percutaneous coronary interventions: a simple solution for some challenging situations. *The Journal of Invasive Cardiology*. 2005;17(3):171-174.
 15. Von Sohsten R, Oz R, Marone G, McCormick DJ. Deep intubation of 6 French guiding catheters for transradial coronary interventions. *Journal of Invasive Cardiology*. 1998;10(4):198-202.
 16. Fujita S, Tamai H, Kyo E, Kosuga K, Hata T, Okada M, Nakamura T, Tsuji T, Takeda S, Bin Hu F, Masunaga N, Motohara S, Uehata H. New Technique for Superior Guiding Catheter Support during Advancement of a Balloon in Coronary Angioplasty: The Anchor Technique. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2003;59(4):482-488. <https://doi.org/10.1002/ccd.10551>
 17. Moschetti K, Petersen SE, Pilz G, Kwong RY, Wasserfallen JB, Lombardi M, Korosoglou G, Van Rossum AC, Bruder O, Mahrholdt H, Schwitzer J. Cost-minimization analysis of three decision strategies for cardiac revascularization: results of the «suspected CAD» cohort of the european cardiovascular magnetic resonance registry. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2016;18:3. <https://doi.org/10.1186/s12968-015-0222-1>
 18. Rai M, Goyal R. Pharmacoeconomics in Healthcare. In: *Pharmaceutical Medicine and Translational Clinical Research*. Elsevier; 2018;465-472. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802103-3.00034-1>
 19. Faxon DP, Kelsey SF, Ryan TJ, McCabe CH, Detre K. Determinants of successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: Report for the National Heart, Lung, and Blood Institute Registry. *American Heart Journal*. 1984;108(4 Pt 1):1019-1023. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(84\)90470-8](https://doi.org/10.1016/0002-8703(84)90470-8)
 20. Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, DiSciascio G, Deligonul U, Topol EJ, Bulle TM. Multivessel Angioplasty Prognosis Study Group. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. *Circulation*. 1990;82(4):1193-1202. <https://doi.org/10.1161/01.cir.82.4.1193>
 21. Tuzcu EM, Sempendorfer C, Badhwar K, Chambers J, Dorosti K, Franco I, Hollman J, Whitlow P. Determinants of primary success in elective PT-CA for significant narrowing of a single major coronary artery. *The American Journal of Cardiology*. 1988;62(13):873-875. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(88\)90884-3](https://doi.org/10.1016/0002-9149(88)90884-3)
 22. Klein LW, Krone RJ. Angiographic characterization of lesion morphology. *Cardiac Interventions Today*. 2008;44-49.
 23. Goetsch C, Hutcheson JD, Aikawa E. MicroRNA in cardiovascular calcification: focus on targets and extracellular vesicle delivery mechanisms. *Circulation Research*. 2013;112(7):1073-1084. <https://doi.org/10.1161/circresaha.113.300937>
 24. Madhavan MV, Tarigopula M, Mintz GS, Maehara A, Stone GW, Genereux P. Coronary artery calcification: pathogenesis and prognostic implications. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(17):1703-1714. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.017>
 25. Vliegenthart R, Oudkerk M, Hofman A, Oei HH, van Dijk W, van Rooij FJ, Wittman JC. Coronary calcification improves cardiovascular risk prediction in the elderly. *Circulation*. 2005;112(4):572-577. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.104.488916>
 26. Jacobson KM, Hall Long K, McMurtry EK, Naessens JM, Rihal CS. The economic burden of complications during percutaneous coronary intervention. *Quality and Safety in Health Care*. 2007;16(2):154-159.
 27. Mamas MA, Fath-Ordoubadi F, Fraser DG. Distal Stent Delivery with Guideliner Catheter: First in Man Experience. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2010;76(1):102-111. <https://doi.org/10.1002/ccd.22458>
 28. Ma J, Hou L, Qian J, Ge L, Zhang F, Chang S, Xu R, Qin Q, Ge J. The safety and feasibility of guidezilla catheter in complex coronary interventions and an observational study. *Medicine*. 2017;96(40):e8172. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000008172>
 29. Chandrasekhar J, Allada C, O'Connor S, Rahman M, Shadbolt B, Farshid A. Efficacy of non-compliant balloon post-dilation in optimization of contemporary stents: A digital stent enhancement study. *IJC Heart and Vessels*. 2014;3:43-48. <https://doi.org/10.1016/j.ijchv.2014.03.006>
 30. Räber L, Jüni P, Löffel L, Wandel S, Cook S, Wenaweser P, Togni M, Vogel R, Seiler C, Eberli F, Lüscher T, Meier B, Windecker S. Impact of stent overlap on angiographic and long-term clinical outcome in patients undergoing drug-eluting stent implantation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(12):1178-1188. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.052>

Поступила 30.03.2021

Received 30.03.2021

Принята к печати 05.04.2021

Accepted 05.04.2021

Изменения электрокардиограммы у больных раком молочной железы через 2,5—3 года после противоопухолевого лечения

© М.Л. КАЗАНЦЕВА, Г.В. РЯБЫКИНА, Е.В. ОШЕПКОВА, М.А. САИДОВА, А.А. АВАЛЯН, И.Е. ЧАЗОВА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Рак молочной железы (РМЖ) — одно из самых распространенных злокачественных новообразований в женской популяции. Современные протоколы противоопухолевого лечения увеличивают продолжительность жизни больных РМЖ. Тем не менее наравне с увеличением продолжительности жизни онкологических больных возрастает количество сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые развиваются вследствие противоопухолевой терапии и усугубляются возрастными изменениями и прогрессированием ранее существовавших ССЗ.

Цель исследования. Изучить особенности изменений электрокардиограммы (ЭКГ) у больных РМЖ спустя 2,5—3 года после комбинированного противоопухолевого лечения, включающего полихимиотерапию (ПХТ)+оперативное лечение или ПХТ+оперативное лечение+лучевую терапию (ЛТ).

Материал и методы. В исследование включено 63 больных тройным негативным РМЖ, медиана возраста которых составила 51,6 года [43,8; 59,0]. Все женщины получили комбинированное противоопухолевоe лечение: ПХТ+оперативное лечение, в том числе 45 (68,2%) пациенток — ЛТ. Всем больным до и после ПХТ и через 2,5—3 года после оперативного лечения и ЛТ проводилась регистрация ЭКГ с последующей оценкой показателей.

Результаты. Полученные данные демонстрируют изменения ряда показателей ЭКГ в отдаленные сроки (через 2,5—3 года) после лечения РМЖ, особенно у больных, получивших дополнительно ЛТ.

Заключение. Анализ клинических (наличие артериальной гипертонии, неадекватность и нерегулярность антигипертензивной терапии и, соответственно, неэффективный контроль уровня артериального давления) и лабораторных данных (дислипидемия) с учетом выявленных изменений на ЭКГ свидетельствует о высоком риске развития сердечно-сосудистых осложнений у обследованных онкологических больных, перенесших противоопухолевоe лечение.

Ключевые слова: кардиоонкология, кардиотоксичность, артериальная гипертония, ЭКГ.

Информация об авторах:

Казанцева М.Л. — <https://orcid.org/0000-0003-1602-7104>; e-mail: mariakaz777@gmail.com

Рябыкина Г.В.

Ошепкова Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3253-0669>

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

Авалян А.А. — <https://orcid.org/0000-0003-0442-4495>

Чазова И.Е. — <https://orcid.org/0000-0002-9822-4357>

Автор, ответственный за переписку: Казанцева М.Л. — e-mail: mariakaz777@gmail.com

Как цитировать:

Казанцева М.Л., Рябыкина Г.В., Ошепкова Е.В., Саидова М.А., Авалян А.А., Чазова И.Е. Изменения ЭКГ у больных раком молочной железы через 2,5—3 года после противоопухолевого лечения. *Кардиологический вестник.* 2021;16(2):36–42. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211602136>

ECG changes in patients with breast cancer 2.5—3 years after anticancer treatment

© M.L. KAZANTSEVA, G.V. RYABYKINA, E.V. OSHCHERKOVA, M.A. SAIDOVA, A.A. AVALYAN, I.YE. CHAZOVA

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Breast cancer (BC) is one of the most common malignancies in females. Modern protocols of anticancer treatment increase the life expectancy of breast cancer patients. Nevertheless, higher life expectancy of cancer patients is accompanied by greater number of cardiovascular diseases (CVD) as a result of anticancer therapy, aging processes and progression of pre-existing CVD.

Objective. To analyze ECG changes in patients with breast cancer (BC) 2.5–3 years after combined anticancer treatment: chemotherapy (CT) + surgery or CT + surgery and radiotherapy (RT).

Material and methods. The study included 63 patients with triple negative breast cancer. Median age was 51.6 years [43.8; 59.0]. All patients underwent combined anticancer treatment (CT + surgical treatment), 45 patients (68.2%) — additional RT. ECG data were analyzed before and after CT, as well as in 2—2.5 years after surgical treatment and RT in all patients.

Results. We found certain ECG changes in long-term (2.5—3 years) period after breast cancer treatment, especially in patients with previous RT. Analysis of clinical (hypertension, inadequacy and irregularity of antihypertensive therapy and, accordingly, ineffective blood pressure control) and laboratory data (dyslipidemia), as well as ECG changes obtained indicate a high risk of cardiovascular complications in cancer patients after previous anticancer treatment.

Keywords: cardiac oncology, cardiac toxicity, arterial hypertension, ECG.

Information about the authors:

Kazantseva M.L. — <https://orcid.org/0000-0003-1602-7104>; e-mail: mariakaz777@gmail.com

[Ryabykina G.V.]

Oshchepkova E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3253-0669>

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

Avalyan A.A. — <https://orcid.org/0000-0003-0442-4495>

Chazova I.Ye. — <https://orcid.org/0000-0002-9822-4357>

Corresponding author: Kazantseva M.L. — e-mail: mariakaz777@gmail.com

To cite this article:

Kazantseva ML, [Ryabykina G.V.], Oshchepkova EV, Saidova MA, Avalyan AA, Chazova IYe. ECG changes in patients with breast cancer 2.5—3 years after anticancer treatment. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(2):36–42. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211602136>

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) можно отнести к самому распространенному злокачественному новообразованию в женской популяции. Современные протоколы противоопухолевого лечения позволяют увеличить продолжительность жизни больных со злокачественными новообразованиями (ЗНО). Тем не менее наравне с увеличением продолжительности жизни онкологических больных возрастает количество сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые развиваются вследствие противоопухолевой терапии и усугубляются возрастными изменениями и прогрессированием ранее существовавших ССЗ [1–5].

Противоопухолевая терапия может вызывать широкий спектр кардиотоксических эффектов как непосредственно в период лечения, так и в более позднем периоде. Выделяют несколько видов кардиотоксичности (КТ). Острая КТ, развивающаяся в течение 1 года после противоопухолевого лечения, имеет обратимый характер. Отсроченная (поздняя) КТ развивается спустя 1 год и более после проведенного лечения [6]. При комбинированной противоопухолевой терапии, включающей лучевую терапию (ЛТ), включаются различные механизмы развития кардиотоксических эффектов вследствие влияния на сердечно-сосудистую систему. Среди химиопрепаратов выделяют препараты с прямым токсическим необратимым воздействием на миокард и с условно обратимым воздействием. К первому типу относятся антрациклиновые антибиотики, их токсичность напрямую зависит от кумулятивной дозы препарата [7]. Вторым типом воздействия характеризуются моноклональные антитела, которые частично повреждают миокард, их токсичность не связана с кумулятивной дозой [7].

Точный патогенез развития кардиотоксического эффекта при ЛТ остается до конца не выясненным. В качестве одного из основных механизмов рассматривается эндотелиальная дисфункция. Вырабатывающиеся под действием лучевой терапии активные формы кислорода [8] и ядерного фактора «каппа би» (Nf-κB) [9] увеличивают содержание пероксидов и супероксидов, что запускает каскад реакций, приводящих к эндотелиальной дисфункции. Развивается

отек клеток эндотелия, повышается их проницаемость, что усиливает отложение фибрина в интерстиции и в конечном итоге — формирование фиброза. Кроме того, ЛТ является мощным стимулятором прокальцинирующих факторов, которые могут вызывать деструкцию и кальцинирование клапанного аппарата и коронарных артерий [10]. В коронарных артериях, подвергшихся облучению, часто наблюдаются потеря гладкомышечных клеток и развитие адвентициального фиброза. Применение ЛТ на область средостения при РМЖ и лимфоме Ходжкина вызывает наиболее выраженные изменения в сердце и сосудах [11].

Среди факторов риска развития КТ на первый план выходят ССЗ (артериальная гипертония (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечная недостаточность). Кроме того, к факторам риска относятся нездоровый образ жизни (курение, гиподинамия, особенности питания, ожирение и др.), кардиоваскулярные факторы — ряд заболеваний и состояний (сахарный диабет, гиперхолестеринемия и др.), возраст больного на момент проведения химиотерапии (например, младше 18 лет, старше 50 лет при лечении трастузумабом и старше 65 лет при использовании антрациклинов), противоопухолевая терапия в анамнезе (антрациклиновые антибиотики, ЛТ). Наиболее часто встречающиеся клинические варианты КТ это — дисфункция левого желудочка (ЛЖ), СН и АГ [12]. После противоопухолевого лечения могут развиваться нарушения ритма и проводимости сердца, атеросклероз и ИБС, включая инфаркт миокарда, дисфункция клапанного аппарата.

Для диагностики КТ используют биомаркеры (тропонины, BNP/NT-proBNP), трансторакальную эхокардиографию, спекл-трекинг-эхокардиографию в двумерном и трехмерном режимах, магнитно-резонансную томографию сердца с контрастными средствами, содержащими гадолиний (гадобутрол), ЭКГ. Известно, что КТ противоопухолевой терапии может проявляться изменениями сегмента ST-T, нарушениями ритма и проводимости, тахикардией [1]. ЭКГ признаки нарушений ритма и проводимости, острой коронарной недостаточности, гипертрофии миокарда ЛЖ (ГЛЖ) известны и используются как достаточно чувствительные и специфичные [13, 14]. До-

ступность метода ЭКГ делает его наиболее приемлемым для выявления КТ в качестве скрининга уже при первоначальном обследовании больного с онкологическим заболеванием, которому проводится или проведена ранее противоопухолевая терапия. Следует отметить, что регистрация ЭКГ входит в план обследования больных с ЗНО перед началом лечения, в процессе (при необходимости) и после противоопухолевого лечения.

Цель исследования — изучить особенности изменений электрокардиограммы (ЭКГ) у больных РМЖ спустя 2,5—3 года после комбинированного противоопухолевого лечения, включающего полихимиотерапию (ПХТ)+оперативное лечение или ПХТ+оперативное лечение+лучевую терапию (ЛТ).

Материал и методы

Исследование проводилось в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. Проведено обследование состояния сердечно-сосудистой системы у 63 больных (все женщины), средний возраст 52,0, медиана возраста составила 51,6 года [43,8; 59,0] с установленным диагнозом первично операбельный (Т1-3N0-1M0) и первично неоперабельный (Т4N любое M0 и Т3N2-3M0) тройной негативный РМЖ. Верификация диагноза и лечение выполнены в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Всем вошедшим в выборку больным РМЖ проведена антрациклинсодержащая ПХТ в 2015—2018 гг. с последующим оперативным лечением (одно или двусторонняя мастэктомия) и ЛТ, которая выполнена 45 пациенткам.

В настоящем исследовании осуществлена оценка состояния сердечно-сосудистой системы пациенток, включающая осмотр, измерение уровня артериального давления по методу Короткова, сбор анамнеза о ССЗ, включая АГ, при наличии которых уточнены данные о проводимом лечении.

Всем больным выполнена ЭКГ в 12 отведениях цифровым электрокардиографом Easy ECG (ООО «АТЕС МЕДИКА СОФТ», Россия) с калибровкой аппарата 25 мм/с и 10 мм/мВ. В используемом электрокардиографе имелась программа автоматического расчета временных и амплитудных параметров ЭКГ, а также осуществлялась автоматическая синдромальная диагностика. ЭКГ регистрировалась перед началом курса противоопухолевого лечения и в отдаленном периоде (через 2,5—3 года от начала лечения). По данным ЭКГ оценивали показатели: частоту сердечных сокращений (ЧСС), PQ , QRS , QT , QTc , внутрижелудочковые блокады, амплитудные характеристики предсердно-желудочкового комплекса и динамику сегмента ST . Автоматически вычислялись ЭКГ показатели наличия ГЛЖ: индекс Соколова—Лайона как сумма амплитуд зубца S в отведении V_1 и зубца R в отведении V_5 или V_6 (выбиралось отведение, в котором амплитуда зубца R наибольшая); Корнельское произведение (КПП) — ≥ 2440 мм/мс и корнельский показатель (КП) — ≥ 20 мм.

За низковольтную ЭКГ принималось снижение вольтажа $QRS \leq 5$ мм в стандартных отведениях и ≤ 10 мм в грудных отведениях. Снижение сегмента ST на 0,5 мм и более оценивалось как возможные ишемические изменения либо ГЛЖ при наличии вольтажа на ЭКГ. Блокады ножек (полные или неполные) диагностировались согласно

нормативным документам. Полная блокада правой ножки (ПБПН) пучка Гиса: $QRS \geq 0,12$ с, глубокий зубец S в отведениях V_5-V_6 , широкий R в V_1-V_2 , неполная блокада правой ножки (НБПН) пучка Гиса: $QRS < 0,12$ с, глубокий зубец S в отведениях V_5-V_6 , широкий R в V_1-V_2 ; блокада передне-верхней ветви левой ножки пучка Гиса: $QRS < 0,11$ с, зубец Q в I и aVL, $S > R$ во II, III и aVF отведениях, полная блокада левой ножки (ПБЛН) пучка Гиса: $QRS \geq 0,12$ с, широкий монофазный зубец R в I, V_5-V_6 , отсутствие зубца Q в I и в V_5-V_6 , дискордантность $RS-T$ и наличие QRS . Неполная блокада левой ножки (НБЛН) пучка Гиса рассматривалась при $QRS < 0,12$ с, широком монофазном зубце R в I, V_5-V_6 отведениях, отсутствии зубца Q в I, V_5-V_6 , дискордантность $RS-T$ и QRS . Подъем сегмента ST на 1 мм и более оценивался как возможные ишемические изменения. Изменение предсердного компонента с признаками P -mitrale $> 0,11$ с в I и II отведениях, двугорбый зубец P рассматривались как возможный признак гипертрофии левого предсердия.

Статистический анализ. Статистический анализ проведен при помощи статистического пакета Statistica, версия 10 («StatSoft», США). Использованы такие критерии: непараметрический метод U Манна—Уитни (между группами), критерий Вилкоксона (внутри группы). Для параметров с нормальным распределением использован критерий Стьюдента. Статистически значимые различия считались при $p < 0,05$. Данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей, среднего и стандартного отклонения $M \pm Std$, бинарные (для критериев: есть/нет) переменные представлены в виде частот в абсолютных значениях и процентах — n (%).

Результаты и обсуждение

Основные характеристики больных, включенных в исследование, представлены в табл. 1. У 40 (63,4%) больных имелась АГ. Следует отметить, что частота АГ у больных РМЖ, наблюдавшихся в 2015—2018 гг. (изучение состояния сердечно-сосудистой системы проводилось в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России), составляла 25,4% [15]. Осмотр больных в настоящем исследовании показал большую частоту заболевания АГ, составившую 63,4%. Эти больные РМЖ с АГ принимали в основном двухкомпонентную терапию, включающую ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II с антагонистами кальция или бета-адреноблокаторами. Бета-адреноблокаторы принимали 30% больных.

Следует отметить, что сразу после антрациклинсодержащей ПХТ у больных РМЖ, проведенной ранее в 2015—2018 гг., выраженных изменений на ЭКГ не было [15]. После всех этапов лечения, включающих ПХТ, мастэктомию и ЛТ, у всех больных отмечались изменения на ЭКГ. Эти изменения сопоставлялись с данными ЭКГ, выполненными после ПХТ в 2015—2018 гг., и представлены в табл. 2.

Отмечалось снижение ЧСС с 70 [62,5; 78,0] уд/мин до 66 [61,7; 72,07] уд/мин, $p < 0,05$, что скорее всего обусловлено применением бета-адреноблокаторов, которые назначены ранее в связи с развившейся тахикардией при ПХТ. Регистрировалось статистически значимое изменение интервалов PQ (с $0,17 \pm 0,01$ с до $0,16 \pm 0,01$ с, $p < 0,05$); QT (с $0,38 \pm 0,01$ с до $0,39 \pm 0,03$ с, $p < 0,05$) и QTc

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование

Table 1. Characteristics of study patients

Показатель	Пациенты (n=63)
Возраст, медиана, годы	51,6 [43,8; 59,0]
Пол (женщины), n (%)	63 (100)
Количество больных РМЖ с АГ до начала противоопухолевого лечения, n (%)	21 (32,8)
Количество больных РМЖ с АГ после полного курса противоопухолевого лечения, n (%)	40 (63,4)
Пролечено больных: ПХТ+мастэктомия, n (%)	63 (100)
Пролечено больных: ПХТ+ЛТ+мастэктомия, n (%)	45 (68,2)
Глюкоза, ммоль/л	5,66 [5,1; 5,8]
Холестерин общий, ммоль/л	5,6 [4,7; 6,3]
ЛПНП, ммоль/л	3,66 [3,0; 4,1]
Фракция выброса ЛЖ, %	60,9 [59; 65]

Примечание. РМЖ — рак молочной железы; АГ — артериальная гипертензия; ПХТ — полихимиотерапия; ЛТ — лучевая терапия; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛЖ — левый желудочек.

Таблица 2. Показатели электрокардиограммы до начала и через 2,5—3 года после противоопухолевого лечения

Table 2. ECG parameters before and 2.5—3 years after antitumor treatment

Показатель	До лечения	Через 2,5—3 года после	p
ЧСС, уд/мин	70,0 [62,5; 78,0]	66 [61,7; 72,07]	0,03
PQ, мс	0,17±0,01	0,16±0,01	<0,05
QRS, мс	0,12 [0,1; 0,9]	0,10 [0,1; 0,8]	0,12
QT, мс	0,38±0,01	0,39±0,03	<0,05
QTc, ед	0,42±0,01	0,40±0,01	<0,05
Сумма RV_1+SV_5 , мм	1,89 [1,53; 2,24]	1,83 [1,82; 1,42]	<0,0001
КПР (мс*мВ)	169,5 [127,7; 202,7]	164 [126,5; 209,7]	<0,0001
ПБПНПГ, %	1,6	14,3	0,01
НБПНПГ, %	14,3	31,7	0,03

Примечание. ЧСС — частота сердечных сокращений; КПР — Корнельское произведение; ПБПНПГ — полная блокада правой ножки пучка Гиса; НБПНПГ — неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

(с $0,42\pm 0,01$ с до $0,40\pm 0,01$ с, $p<0,05$). Статистически значимые различия в комплексе QRS не выявлены: с $0,12$ мс [0,01; 0,9] до $0,10$ [0,1; 0,8], $p<0,12$. Установлена статистически значимая динамика КПР — с $169,5$ мс*мВ [127,7; 202,7] до 164 [126,5; 209,7], $p<0,0001$, что можно трактовать как отсутствие нарастания данного вольтажного признака ГЛЖ.

Следует отметить, что частота развития ПБПН пучка Гиса до лечения в общей группе больных составила 1,6% ($n=1$), после — 14,3% ($n=9$), $p=0,01$. Частота развития неполной блокады правой ножки пучка Гиса (НБПНПГ) в целом в группе больных до лечения составила 14,3% ($n=9$), после всех этапов противоопухолевого лечения — 31,7% ($n=20$), $p=0,03$.

На рис. 1 представлены ЭКГ больной РМЖ до и после противоопухолевого лечения.

С учетом более высокого риска развития КТ при АГ анализ ЭКГ проведен у больных РМЖ с АГ. Выявлено, что у больных РМЖ с АГ в 47,3% ($n=18$) случаев статистически значимо чаще ($p<0,01$) регистрировалась косонисходящая депрессия сегмента ST-T после противоопухолевого лечения. На момент регистрации ЭКГ отсутствовала клиническая картина ИБС и исключалась острая коронарная недостаточность. При анализе также обращало на себя внимание отсутствие увеличения вольтажных признаков ГЛЖ на ЭКГ несмотря на то, что число больных РМЖ с АГ после всех этапов противоопухолевого лечения увеличилось и составило 63,4%. Сумма вольтажа зубцов RV_1+SV_5 статистически значимо снизилась с $1,89$ мм [1,53; 2,24] до $1,83$ мм

[1,82; 1,42], $p<0,0001$, при этом зубец R в V_4 составил менее 4 мм. Полученные данные ЭКГ позволяют заключить, что у больных после всех этапов противоопухолевого лечения развивается кардиосклероз.

При сравнении двух режимов противоопухолевой терапии: ПХТ+ЛТ+оперативное лечение и ПХТ+оперативное лечение частота развития НБПН пучка Гиса была статистически значимо выше у больных, которым проводилась ЛТ дополнительно к ПХТ и оперативному лечению, и составила 33,3% ($n=16$), частота НБПН пучка Гиса в сравниваемой группе больных составила только 5,2%. Комплекс QRS статистически значимо увеличился с $0,24$ мс [0,09; 0,08] до $0,4$ мс [0,76; 0,09], $p=0,0003$ (данные представлены на рис. 2, а). При сравнении указанных режимов лечения сумма зубцов RV_1+SV_5 с $1,89$ мм [1,53; 2,24] у больных, получивших дополнительно ЛТ, снизилась до $1,47$ мм [1,82; 1,42], $p<0,005$, по сравнению с $1,80$ мм [1,82; 1,42] с больными, которым не проведена ЛТ. Зубец R в V_4 у пациентов после ЛТ составил менее 4 мм, что свидетельствует о более выраженных фиброзных изменениях миокарда у больных, которым проводилась ЛТ (рис. 2, б).

ЭКГ — доступный метод оценки состояния миокарда и проводящей системы сердца. Изменения ЭКГ не являются специфичными для КТ. Однако изменения ЭКГ при обследовании данной категории больных, в том числе и в отсроченном периоде времени после всех этапов противоопухолевого лечения, могут свидетельствовать о развитии поздней КТ. По данным источников литературы, именно

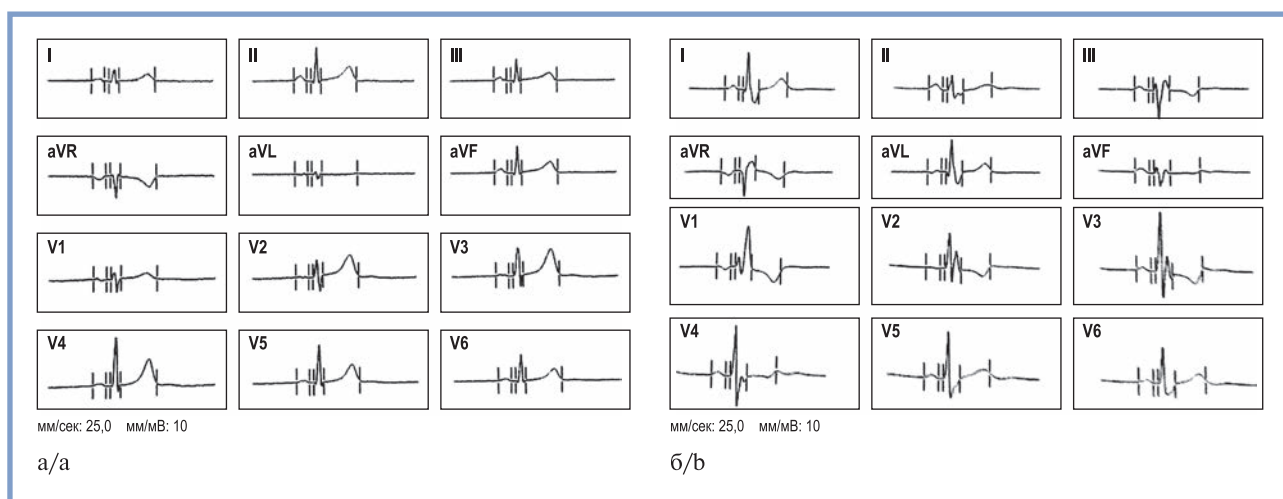


Рис. 1. Электрокардиограммы больной Н., 52 лет, с установленным диагнозом рак молочной железы.

Длительное время болеет артериальной гипертонией, антигипертензивную терапию принимала нерегулярно; а — до начала противоопухолевого лечения; б — спустя 3 года на ЭКГ регистрируется полная блокада правой ножки пучка Гиса.

Fig. 1. A 52-year-old patient N. with breast cancer and long-standing hypertension.

Antihypertensive therapy was irregular; a — Before anticancer treatment; B — complete right bundle branch block after 3 years.

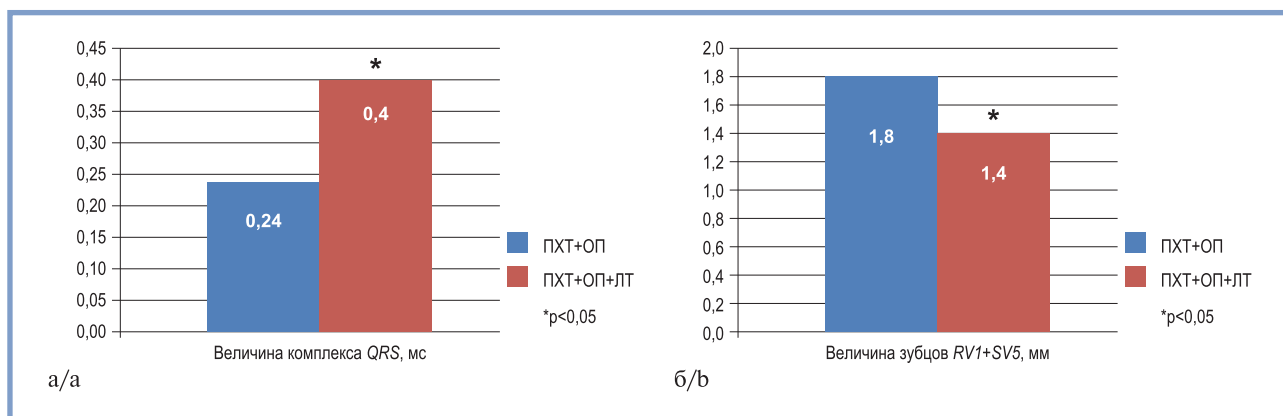


Рис. 2. Параметры ЭКГ при двух режимах лечения (ПХТ+ОП и ПХТ+ОП+ЛТ).

а — сравнение величины комплекса QRS при двух режимах лечения; б — сравнение величины зубцов RV₁+SV₅ при двух режимах лечения. ПХТ — химиотерапия; ОП — оперативное лечение; ЛТ — лучевая терапия.

Fig. 2. ECG parameters in two treatment approaches (CT+surgery and CT+surgery+RT)

а — QRS complex in two treatment approaches (CT+surgery and CT+surgery+RT); б — R V1+S V5 waves in two treatment approaches (CT+surgery and CT+surgery+RT).

поздняя КТ представляет особую угрозу для продолжительности жизни больного [16]. В рекомендациях европейского общества кардиологов особое место уделяется больным с анамнезом медиастинального облучения [1]. Даже в отсутствие симптомов спустя 5 лет после ЛТ и в последующие годы больному рекомендовано обследование для выявления ИБС [1]. Известно, что при наличии АГ у онкологических больных чаще развиваются кардиотоксичные эффекты вследствие противоопухолевого лечения [13].

В НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России ранее проведено исследование по поиску ранних маркеров и факторов риска КТ у больных с тройным негативным РМЖ с АГ, у которых сразу после 8 курсов антрациклинсодержащей ХТ не выявлены существенные нарушения на ЭКГ, кроме статистически значимого урежения ЧСС [15]. Первые результаты данного исследования по анализу ЭКГ че-

рез 2,5—3 года у больных РМЖ, перенесших противоопухолевое лечение, включающее дополнительно оперативное лечение и ЛТ, выявили четкую тенденцию более выраженных отсроченных кардиотоксических эффектов, особенно у больных с АГ. Помимо влияния ЛТ на состояние миокарда нельзя исключить и отсроченное влияние антрациклинсодержащей ПХТ, проводимой на первом этапе лечения.

В 2017 г. опубликованы результаты метаанализа, включавшего 39 исследований, в которых оценивалось влияние ЛТ на развитие ИБС у более 1 млн больных РМЖ. Результаты показали, что больные, получившие ЛТ на область левой молочной железы, имели более высокий риск развития ИБС (относительный риск ОР 1,29, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,13—1,48), сердечной смерти (ОР 1,22, 95% ДИ 1,08—1,37) и смерти, возникшей от любой другой причины (ОР 1,05, 95% ДИ 1,01—1,10). При сравнении больных, которым проведена ЛТ или не проведена ЛТ, ОР раз-

вития ИБС составил 1,29 (95% ДИ 1,12—1,49) и для сердечной смертности — 1,22 (95% ДИ 1,18—1,62). При сравнении больных с ЛТ и без ЛТ для ИБС ОР составил 1,30 (95% ДИ 1,13—1,49). Проведение ЛТ у больных РМЖ связано с увеличением абсолютного риска на 76,4% случаев (95% ДИ 36,8—130,5) развития ИБС и на 125,5% случаев (95% ДИ 98,8—157,9) развития сердечной смерти на 100 000 населения в год. ОР общей смертности от ССЗ увеличивался в течение первого десятилетия после перенесенной ЛТ [15]. Эти данные согласуются с результатами других клинических и экспериментальных исследований о влиянии ЛТ на риск развития атеросклероза коронарных артерий, миокардиального фиброза и сердечной недостаточности.

Разнообразие кардиотоксических эффектов, комбинация факторов риска ССЗ, характер проводимой кардиопротективной терапии, а также разные виды противоопухолевого лечения делают сложным поиск критериев и саму оценку токсического эффекта. По результатам данного исследования выявлены признаки КТ, что подтверждает необходимость использования в качестве оценки отдаленного кардиотоксического эффекта ЭКГ критериев, таких как развитие и усугубление блокад, ЭКГ-признаки кардиосклероза после ЛТ у больных РМЖ, особенно с АГ.

Данные, полученные в результате исследования, демонстрируют четкую тенденцию к развитию блокад и изменению ряда показателей ЭКГ в отдаленные сроки (через 2,5—3 года), особенно у больных РМЖ, получивших дополнительно ЛТ. Обращает на себя внимание, что у больных РМЖ с АГ статистически значимо чаще регистрировались депрессия сегмента *ST-T* и ЭКГ-признаки кардио-

склероза после противоопухолевого лечения, включающего и ЛТ. Эти данные согласуются с результатами других исследований, в которых показано, что АГ является одним из факторов риска развития КТ при противоопухолевом лечении [13, 16].

По данным литературы, в отдаленные сроки у пациентов с ЗНО встречаются брадикардия и блокады сердца. Основными причинами развития этих нарушений считаются фиброз миокарда, развившийся вследствие ЛТ, сочетанного применения с ХТ (например, паклитаксел и талидомид), а также усугубляющиеся возрастные изменения [17, 18].

Заключение

Анализ клинических (наличие артериальной гипертензии, неадекватность и нерегулярность антигипертензивной терапии и соответственно неэффективный контроль уровня артериального давления) и лабораторных данных (дислипидемия) с учетом выявленных изменений на ЭКГ свидетельствует о высоком риске развития сердечно-сосудистых осложнений у обследованных онкологических больных, перенесших противоопухолевое лечение. Адекватная антигипертензивная и гиполипидемическая терапия с достижением целевых показателей (уровень артериального давления, содержание липопротеинов низкой плотности) и наблюдение кардиологом/терапевтом — необходимые условия для улучшения прогноза у этих больных.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GYH, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;21:37(36):2768–2801. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
- Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970–2002. *JAMA*. 2005;14:294(10):1255–1259. <https://doi.org/10.1001/jama.294.10.1255>
- Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, Cooper D, Gansler T, Lerro C, Fedewa S, Lin C, Leach C, Cannady RS, Cho H, Scoppa S, Hachey M, Kirsh R, Jemal A, Ward E. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA: Cancer Journal for Clinicians*. 2012;62(4):220–241. <https://doi.org/10.3322/caac.21149>
- Jemal A, Ward E, Thun M. Declining death rates reflect progress against cancer. *PLoS One*. 2010;5(3):e9584. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009584>
- Bodai BI, Tuso P. Breast cancer survivorship: a comprehensive review of long-term medical issues and lifestyle recommendations. *The Permanente Journal*. 2015;19(2):48–79. <https://doi.org/10.7812/TPP/14-241>
- Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW, Swafford J, Champion C, Durand JB, Gibbs H, Zafarman AA, Ewer MS. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation*. 2004;109(25):3122–3131. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000133187.74800.B9>
- Казанцева М.Л., Ощепкова Е.В., Саидова М.А., Авалян А.А., Чазова И.Е. Сердечно-сосудистые осложнения после противоопухолевой терапии у онкологических больных в отдаленные сроки (>1 года). *Евразийский кардиологический журнал*. 2019;3:50–65.
- Kazantseva ML, Oshchepkova EV, Saidova MA, Avalyan AA, Chazova IE. Long-term Cardiovascular Complication in oncologic patients after antitumor therapy (>1 years). *Evrziskij kardiologicheskij zhurnal*. 2019;3:50–65. (In Russ).
- Hatoum OA, Otterson MF, Kopelman D, Miura H, Sukhotnik I, Larsen BT, Selle RM, Moulder JE, Guterman DD. Radiation induces endothelial dysfunction in murine intestinal arterioles via enhanced production of reactive oxygen species. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2006;26(2):287–294. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000198399.40584.8c>
- Weintraub NL, Jones WK, Manka D. Understanding radiation-induced vascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(12):1237–1239. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.053>
- Paris F, Fuks Z, Kang A, Capodiceci P, Juan G, Ehleiter D, Haimovitz-Friedman A, Cordon-Cardo C, Kolesnick R. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. *Science*. 2001;293(5528):293–297. <https://doi.org/10.1126/science.1060191>
- Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, van 't Veer MB, Baaijens MH, de Boer JP, Hart AA, Klokmann WJ, Kuenen MA, Ouwens GM, Bartelink H, van Leeuwen FE. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2007;109(5):1878–1886. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-07-034405>
- Чазова И.Е., Тюляндин С.А., Вицнен М.В., Овчинников А.Г., Полтавская М.Г., Гиляров М.Ю., Мартынюк Т.В., Панченко Е.П., Федоткина Ю.А., Стенина М.Б., Трофимова О.Л., Агеев Ф.Т. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Часть I. *Системные гипертензии*. 2017;14(3):6–20. Chazova IYe, Tyulyandin SA, Vitsenia MV, Ovchinnikov AG, Poltavskaya MG, Gilyarov MYu, Martynyuk TV, Panchenko EP, Fedotkina YuA, Stenina MB, Trophimova OP, Ageev FT. Clinical Manual for Diagnosis,

- Prevention and Treatment of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. Part I. *Sistemnye gipertenzii*. 2017;14(3):6-20. (In Russ). <https://doi.org/10.26442/SG29580>
13. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В., Шальнова С.А., Яровая Е.Б., Конради А.О., Бойцов С.А., Кавешников В.С., Серебрякова В.Н., Трубочева И.А. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014;54(10):4-12. Chazova IE, Zhernakova YuV, Oshchepkova EV, Shalnova SA, Yarova-ya EB, Konradi AO, Boytsov SA, Kaveshnikov VS, Serebryakova VN, Trubacheva IA. The prevalence of risk factors for cardiovascular diseases in the Russian population of patients with arterial hypertension. *Kardiologiya*. 2014;54(10):4-12. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/cardio.2014.10.4-12>
 14. Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, Grove L, Spitznagel EL Jr. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA*. 2004;291(20):2441-2447. <https://doi.org/10.1001/jama.291.20.2441>
 15. Авалян А.А., Ощепкова Е.В., Саидова М.А., Шитов В.Н., Глазкова Е.В., Стенина М.Б., Чазова И.Е. Оценка субклинической кардиотоксичности антрациклинсодержащей химиотерапии рака молочной железы в зависимости от кумулятивной дозы доксорубина и исходного уровня артериального давления. *Системные гипертензии*. 2018;15(4):59-64. Avalyan AA, Oshchepkova EV, Saidova MA, Shitov VN, Glazkova EV, Stenina MB, Chazova IE. Evaluation of subclinical cardiotoxicity in patients with breast cancer and arterial hypertension in two regimens of anthracycline-containing chemotherapy. *Sistemnye gipertenzii*. 2018;15(4):59-64. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/2075082X.2018.4.000021>
 16. Cheng YJ, Nie XY, Ji CC, Liu LJ, Chen XM, Yao H, Wu SH. Long-Term Cardiovascular Risk after Radiotherapy in Women with Breast Cancer. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(5):e005633. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005633>
 17. Yusuf SW, Razeghi P, Yeh ET. The diagnosis and management of cardiovascular disease in cancer patients. *Current Problems in Cardiology*. 2008;33(4):163-196. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2008.01.002>
 18. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(24):2231-2247. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.050>

Поступила 08.04.2021

Received 08.04.2021

Принята к печати 28.04.2021

Accepted 28.04.2021

Технология спекл-трекинг в сочетании с миокардиальной контрастной стресс-эхокардиографией — дополнительный способ оценки ишемии миокарда

© Л.С. АТАБАЕВА, М.А. САИДОВА, В.Н. ШИТОВ, И.И. СТАРОВЕРОВ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Определить дополнительное значение анализа деформации миокарда в оценке гемодинамической значимости коронарных стенозов различной выраженности при проведении миокардиальной контрастной стресс-эхокардиографии.

Материал и методы. В исследование включено 50 пациентов в возрасте от 36 до 80 лет со стенозами коронарных артерий (КА) более 50% по данным коронароангиографии. «Пограничные» (50—75%) стенозы обнаружены в 45 КА, стенозы более 75% — в 36 КА. В 15 коронарных артериях с «пограничными» стенозами КА проведено измерение фракционного резерва кровотока. Всем пациентам выполнена миокардиальная контрастная стресс-эхокардиография (МКСЭ) с велоэргометрией по стандартному протоколу, а также постобработка изображений в покое и на максимуме нагрузки с помощью спекл-трекинг эхокардиографии с определением значений глобального и регионального продольного стрейна.

Результаты. Введение ультразвукового контрастного препарата увеличило количество сегментов, пригодных для анализа локальной сократимости и деформации миокарда, на 16,4%. Количество контрастного препарата в миокарде существенно не влияло на анализ деформации. Оба метода показали одинаковую чувствительность (78%), однако специфичность и точность у комбинированного метода оказались ниже, чем у МКСЭ (специфичность 77,8 и 100%, точность 78 и 83,7% соответственно). Тем не менее более высокая чувствительность у комбинированного метода наблюдалась в группе с «пограничными» стенозами КА (66,7% по сравнению с 63,6%) и в бассейне правой коронарной артерии (62,5% по сравнению с 56,3%). В группе стенозов более 75% чувствительность обоих методов не различалась и составила 88,5% (для передней нисходящей артерии — 100%, для огибающей артерии — 72,2%, для правой коронарной артерии — 70%).

Заключение. Комбинация спекл-трекинг эхокардиографии и миокардиальной контрастной стресс-эхокардиографии не показала статистически значимых преимуществ перед миокардиальной контрастной стресс-эхокардиографией в выявлении преходящей ишемии миокарда. При этом наблюдалось увеличение чувствительности метода для «пограничных» стенозов коронарных артерий и бассейна правой коронарной артерии, однако необходимы дальнейшие исследования на большом количестве пациентов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, миокардиальная контрастная стресс-эхокардиография, спекл-трекинг эхокардиография, стрейн.

Информация об авторах:

Атабаева Л.С. — <https://orcid.org/0000-0003-1911-1256>; e-mail: atabaeva_lina@mail.ru

Саидова М.А. — <https://orcid.org/0000-0002-3233-1862>; e-mail: m.saidova@gmail.com

Шитов В.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-8878-7340>; e-mail: vik.schitow@yandex.ru

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

Автор, ответственный за переписку: Атабаева Л.С. — e-mail: atabaeva_lina@mail.ru

Как цитировать:

Атабаева Л.С., Саидова М.А., Шитов В.Н., Староверов И.И. Технология спекл-трекинг в сочетании с миокардиальной контрастной стресс-эхокардиографией — дополнительный способ оценки ишемии миокарда. *Кардиологический вестник*. 2021;16(2):43–52.
<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211602143>

Myocardial deformation analysis combined with contrast stress-echocardiography — an additional method for assessment of myocardial ischemia

© L.S. ATABAEVA, M.A. SAIDOVA, V.N. SHITOV, I.I. STAROVEROV

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation

Abstract

Objective. To demonstrate an incremental value of myocardial deformation analysis combined with contrast stress-echocardiography in patients with coronary artery stenoses.

Material and methods. Speckle-tracking analysis in addition to bicycle myocardial contrast stress-echocardiography was performed in 50 patients with coronary artery disease and stenoses over 50% confirmed by angiography data. Intermediate (50—75%) ste-

noses were visualized in 45 arteries, stenoses over 75% — in 36 arteries. Fractional flow reserve (FFR) was measured in 15 coronary arteries with intermediate stenoses. All patients underwent contrast stress-echocardiography myocardial perfusion in addition to wall motion assessment. Global and regional longitudinal strain values were retrospectively analyzed in native and contrast-enhanced echocardiograms.

Results. Contrast enhancement improved image quality and increased the number of segments used for wall motion and deformation analysis by 16.4%. The amount of contrast agent in the left ventricle did not influence feasibility of strain analysis. Sensitivity of both methods was similar (78%). However, specificity and accuracy of the combined method were lower (specificity 77.8% and 100%, accuracy 78% and 83.7% respectively). Nevertheless, we found higher sensitivity of the combined method for intermediate stenoses (66.7% vs 63.6%) and right coronary artery lesion (62.5% vs 56.3%). Sensitivity of both methods was similar for coronary artery stenoses >75% (100% in LAD, 72.2% in CX, 70% in RCA).

Conclusion. Combination of myocardial contrast stress-echocardiography and speckle-tracking echocardiography failed to demonstrate a superior diagnostic benefit over myocardial contrast stress-echocardiography alone. There was a trend to better sensitivity for intermediate stenoses and right coronary artery pool, but further studies of larger samples are needed.

Keywords: coronary artery disease, contrast-enhanced stress-echocardiography, speckle-tracking echocardiography, strain.

Information about the authors:

Atabaeva L.S. — <https://orcid.org/0000-0003-1911-1256>; e-mail: atabaeva_lina@mail.ru

Saidova M.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3233-1862>; e-mail: m.saidova@gmail.com

Shitov V.N. — <https://orcid.org/0000-0002-8878-7340>; e-mail: vik.schitow@yandex.ru

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

Corresponding author: Atabaeva L.S. — e-mail: atabaeva_lina@mail.ru

To cite this article:

Atabaeva LS, Saidova MA, Shitov VN, Staroverov II. Myocardial deformation analysis combined with contrast stress-echocardiography — an additional method for assessment of myocardial ischemia. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(2):43–52. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211602143>

Введение

Стресс-эхокардиография (СЭ) — один из основных неинвазивных методов выявления преходящей ишемии миокарда, обладающий высокой информативностью (в среднем чувствительность составляет около 60–80%, специфичность — около 70–90%) как у пациентов с подозрением на ишемическую болезнь сердца (ИБС), так и у пациентов с известным поражением коронарного русла [1, 2]. Тем не менее существенным ограничением данного метода является плохая визуализация сердца, которая встречается у 20–30% больных. Решением этой проблемы стало использование при СЭ ультразвуковых контрастных препаратов (УКП), представляющих собой взвесь микропузырьков инертного газа в фосфолипидной или белковой оболочке. Эти микропузырьки при внутривенном введении проходят через микроциркуляторное русло легких и заполняют левые камеры сердца, улучшая визуализацию границ эндокарда левого желудочка (ЛЖ). На основании большого количества исследований в международных клинических рекомендациях отражено, что использование УКП позволяет с большей достоверностью обнаруживать преходящие нарушения локальной сократимости ЛЖ, в особенности у пациентов с плохим «ультразвуковым окном» (рис. 1), а также оценивать перфузию миокарда [2–4].

Несмотря на высокую информативность, миокардиальная контрастная стресс-эхокардиография (МКСЭ) остается субъективным методом, сильно зависящим от опыта и квалификации специалиста. В связи с этим большое значение имеет развитие методов количественной оценки ишемии миокарда. К таким методам относится спекл-трекинг-эхокардиография (СТЭ), позволяющая оценивать деформацию миокарда в различных направлениях (удлинение, укорочение и утолщение) на основании анализа движения так называемых спеклов (speckle), возникающих в результа-

те взаимодействия ультразвука с тканью миокарда. Деформация, или стрейн (strain), представляет собой изменение длины мышечного волокна и выражается в процентах от исходного уровня, где укорочение — это отрицательная величина, а удлинение — положительная [5]. Продольная деформация отражает изменение длины мышечного волокна вдоль длинной оси ЛЖ, циркулярная — вдоль поперечной оси ЛЖ, а радиальная направлена перпендикулярно длинной оси к центру полости ЛЖ [6]. Продольная деформация обладает более высокой диагностической точностью, чем циркулярная и радиальная, так как субэндокардиальные волокна миокарда, которые ориентированы продольно, более восприимчивы к ишемии [7]. Таким образом, для оценки функции миокарда ЛЖ чаще используют показатели глобального (ГПС) и регионального (РПС) продольного стрейна (global longitudinal strain, regional longitudinal strain), которые определяются в 17 или 18 сегментах ЛЖ из стандартных апикальных позиций и выражаются в виде «бычьего глаза» [8].

Рядом исследований установлены нормальные показатели ГПС у здоровых людей. В среднем по разным данным они составляют от –16,7% до –23% [9–11]. Для упрощения интерпретации за нормальное значение продольного стрейна в настоящее время принято значение –20,0% [12].

Снижение показателей деформации миокарда рассматривается как чувствительный маркер систолической дисфункции ЛЖ [8, 13] при различных патологиях, а также является предиктором наличия у пациентов выраженного атеросклероза коронарных артерий (КА) (выраженного стенозирования ствола левой коронарной артерии (ЛКА) или трехсосудистого поражения) [14]. Кроме того, СТЭ в сочетании с визуальной оценкой локальной сократимости при проведении СЭ с добутамином положительно зарекомендовала себя в ряде исследований [7, 15–17], по данным которых чувствительность данного метода пре-

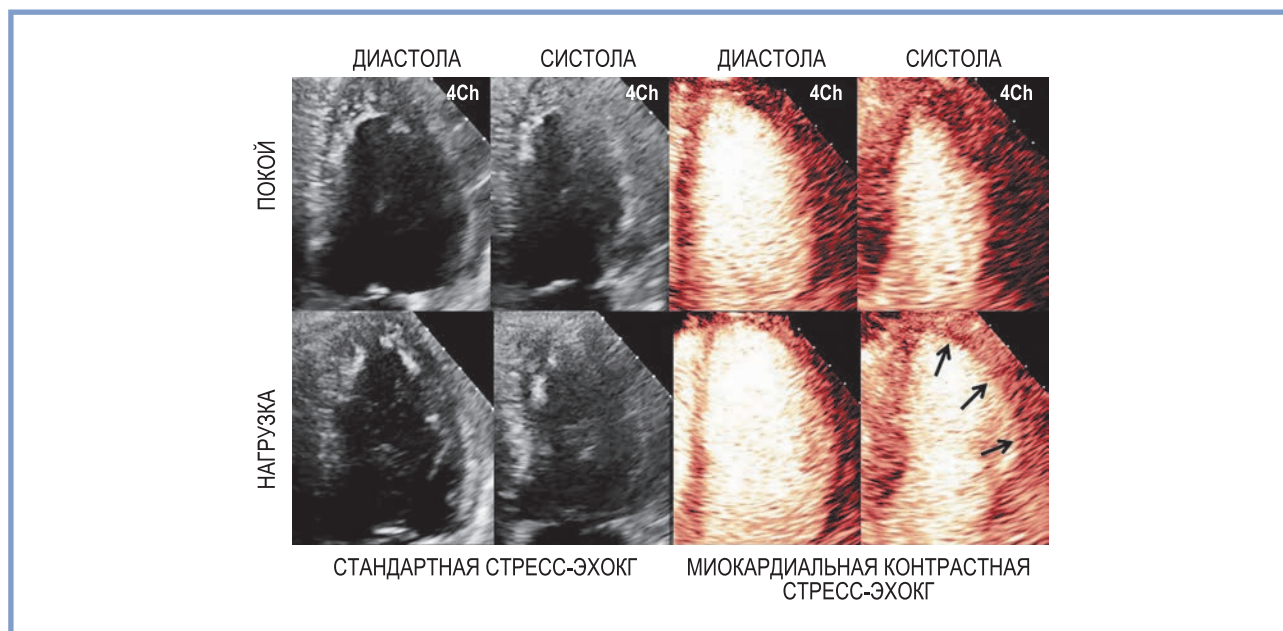


Рис. 1. Четырехкамерная апикальная позиция: сравнение стандартной и миокардиальной контрастной стресс-эхокардиографии у пациента с неудовлетворительной визуализацией эндокарда левого желудочка.

В покое зон нарушения локальной сократимости не наблюдалось. На пике нагрузки при введении контрастного препарата обнаружено появление зоны нарушения локальной сократимости по переднебоковой стенке левого желудочка (указана стрелками), которая не определялась при стандартной стресс-эхокардиографии.

Fig. 1. Four-chamber apical position: comparison of standard and myocardial contrast stress-echocardiography in a patient with poor visualization of the LV endocardium.

No zones of resting local contractility impairment. Contrast stress-echocardiography revealed local contractility impairment within anterolateral LV wall (arrows) not detected during standard stress echocardiography.

вышает чувствительность стандартной СЭ, однако обладает меньшей специфичностью.

Критически важным условием для СТЭ является получение качественных изображений без артефактов, с четкими границами эндокарда и эпикарда ЛЖ [12, 18]. Обработка неоптимальных изображений может привести к неадекватному отслеживанию спеклов и неправильному вычислению глобальных значений деформации миокарда [19]. Тем не менее использования технологии спекл-трекинг на контрастных изображениях в течение длительного времени избежали, поскольку предполагалось, что контрастный препарат, заполняющий микроциркуляторное русло миокарда ЛЖ, делает невозможным для программного обеспечения отслеживание спеклов. Однако G. Zoppellaro и соавт. показали возможность использования данной технологии при анализе сердечного цикла, следующего сразу после применения короткого импульса с высоким механическим индексом («flash»), который разрушает контраст в микроциркуляторном русле миокарда. При этом введение контрастного препарата значительно увеличивало количество сегментов, пригодных для количественной оценки деформации, а комбинация двух методов снижала вариабельность интерпретации результатов исследования, позволяя одновременно оценивать локальную сократимость, перфузию, а также деформацию миокарда на одних и тех же изображениях [20].

A. Nagy и соавт. оценивали наличие дополнительной диагностической ценности использования СТЭ при МКСЭ. Исследование не показало статистически значимых преимуществ комбинированного метода перед МКСЭ (чувствительность обоих методов составила 89%). Тем не менее наблюдалась тенденция к повышению чувствительности

и специфичности для бассейна правой коронарной артерии (ПКА) (чувствительность — 85% по сравнению с 77%; специфичность — 96% по сравнению с 94%). Более того, важным дополнением данной работы являлась демонстрация того, что количество контрастного препарата в миокарде ЛЖ не влияет на точность оценки деформации, в связи с чем любой сердечный цикл пригоден для анализа [21].

D. Medvedofsky и соавт. в своей работе также отмечают возможность использования технологии спекл-трекинг на контрастных изображениях при оценке систолической функции ЛЖ [22].

Таким образом, целесообразность комбинации двух методов остается спорной темой ввиду ограниченного количества данных литературы. Кроме того, на сегодняшний день нет исследований, изучавших данный метод в группе пациентов с «пограничными» (50–75%) стенозами КА. Эта группа представляет интерес, так как в большинстве случаев «пограничные» стенозы не являются гемодинамически значимыми [23–25] или проявляются довольно умеренной ишемией миокарда.

Цель исследования — определить дополнительное значение анализа деформации миокарда в оценке гемодинамической значимости коронарных стенозов различной выраженности при проведении МКСЭ.

Материал и методы

Состав пациентов. Дизайн исследования описан нами ранее [26], однако в настоящей работе полностью осуществлен планируемый набор пациентов, а также проведен анализ деформации миокарда.

В исследование включено 50 пациентов (850 сегментов ЛЖ) в возрасте от 36 до 80 лет со стенозами КА более 50% по данным коронароангиографии. Характеристики пациентов указаны в табл. 1. «Пограничные» (50—75%) стенозы обнаружены в 45 КА, стенозы более 75% — в 36 КА. В 15 КА с «пограничными» стенозами проводилось измерение фракционного резерва кровотока (ФРК).

Всем пациентам проведена МКСЭ с велоэргометрией по стандартному протоколу, а также выполнена постобработка изображений в покое и на максимуме нагрузки СТЭ с определением значений ГПС и РПС.

Протокол проведения МКСЭ. В качестве подготовки к нагрузочной пробе пациентам за 48—72 ч до проведения исследования отменялась плановая антиангинальная терапия (бета-блокаторы, нитраты и нитратоподобные лекарственные средства, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы If-каналов). При необходимости пациентов переводили на прием короткодействующих антиангинальных средств. Для проведения МКСЭ использовали ультразвуковой прибор экспертного класса EPIQ 7 («Philips», Нидерланды), полугоризонтальный велоэргометр, автоматизированный комплекс Кардио ЭФИ-Астрокард (АО «Медитек», Россия). Исходно, после введения 0,5—0,8 мл контрастного препарата SonoVue («Bracco Swiss SA», Швейцария) и 10 мл физиологического раствора за 10 с, проводилась запись эхокардиографических изображений из стандартных апикальных позиций (четырёхкамерная, двухкамерная и трехкамерная позиции). Далее с целью оценки миокардиальной перфузии пациенту дополнительно вводилось такое же количество контрастного препарата. После достижения устойчивого равномерного контрастирования миокарда применялось несколько коротких высокоэнергетических импульсов («Flash» с механическим индексом >0,9), разрушающих микропузырьки. Далее выполнялась нагрузочная проба по стандартному протоколу велоэргометрии с начальной нагрузкой 25 Вт и ступенчатым приростом нагрузки на 25 Вт каждые 3 мин. Для прекращения пробы использовали стандартные критерии [2]. На максимуме нагрузки вновь вводилось аналогичное количество контрастного препарата и проводилась запись эхокардиографических изображений из апикальных позиций. Оценка перфузии на максимуме нагрузки проводилась по тому же принципу, что описан выше.

Для определения выраженности и распространённости ишемии миокарда использовались 17-сегментарная модель ЛЖ и качественная четырехбалльная шкала оценки сократимости анализируемых сегментов, где 1 — нормальная сократимость, 2 — гипокинезия, 3 — акинезия, 4 — дискинезия.

Оценка миокардиальной перфузии осуществлялась на основании характера повторного накопления контрастного препарата в толще миокарда после разрушения его высокоэнергетическим импульсом. В норме оно должно произойти за 5 с в покое и за 2 с во время нагрузки. Для оценки контрастирования анализируемых сегментов использована трехбалльная шкала: 1 балл — нормальное и своевременное контрастирование; 2 балла — отсроченное или неполное контрастирование; 3 балла — отсутствие контрастирования.

Спекл-трекинг-эхокардиография. Для оценки ГПС и РПС проведена обработка изображений из апикального доступа (в двух-, трех- и четырехкамерных позициях) в покое и на максимуме нагрузки. Количественный анализ изображений проводили на рабочей станции Qlab 11.0 («Philips», Нидерланды) с использованием программы auto Cardiac Motion

Таблица 1. Характеристики пациентов, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of study patients

Параметры	Пациенты
Общее число пациентов, <i>n</i>	50
Средний возраст, годы	62±9
Пол, <i>n</i> (%)	
мужчины	42 (82)
женщины	8 (18)
ИМТ, кг/м ²	27,4±4,2
Плохое «УЗ-окно», <i>n</i> (%)	34 (68)
ПИКС, <i>n</i> (%)	26 (50)
ОИМ, <i>n</i> (%)	5 (10)
Снижение ФВ ЛЖ (<52% у мужчин, <54% у женщин), <i>n</i> (%)	5 (10)
Однососудистое поражение КА, <i>n</i> (%)	20 (40)
Двухсосудистое поражение КА, <i>n</i> (%)	22 (44)
Трёхсосудистое поражение КА, <i>n</i> (%)	8 (16)
Поражение ПНА, <i>n</i> (%)	35 (70)
Поражение ОА, <i>n</i> (%)	27 (54)
Поражение ПКА, <i>n</i> (%)	19 (38)
ЧКВ в прошлом, <i>n</i> (%)	38 (76)
Гипертония, <i>n</i> (%)	47 (94)
Дислипидемия, <i>n</i> (%)	28 (56)
Сахарный диабет, <i>n</i> (%)	10 (20)
Курение, <i>n</i> (%)	29 (52)
Наследственность, <i>n</i> (%)	15 (30)
Интенсивность нагрузки, Вт	100±50
ЧСС, уд/мин	
исходный уровень	73±12
максимальный уровень	129±14
САД, мм рт.ст.	
исходный уровень	129±16
максимальный уровень	205±31
ДАД, мм рт.ст.	
исходный уровень	82±8
максимальный уровень	105±12

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; КА — коронарные артерии; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; ЧСС — частота сердечных сокращений; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Quantification (aCMQ). Программное обеспечение в автоматическом режиме определяло границы эндокарда и эпикарда ЛЖ, позволяя при необходимости проводить ручную коррекцию контрольных точек. После обработки полученных изображений в трех апикальных позициях программное обеспечение автоматически представляло значение ГПС во всех 18 сегментах ЛЖ в виде «бычьего глаза». За нормальный показатель ГПС принималось значение –20%. Критерием положительной пробы считалось снижение РПС в бассейне какой-либо КА, критерием отрицательной пробы — увеличение РПС в бассейне всех КА (рис. 2).

Коронароангиография и фракционный резерв кровотока. Коронароангиография выполнена на аппарате Allura Xper FD-10 («Philips», Нидерланды) с применением катетера диаметром 6F, который устанавливается в устье КА через лучевой доступ. Гепарин вводили по стандартной схеме под контролем активированного времени свертывания (АВС), которое поддерживалось в пределах 250—300 с. Для кон-

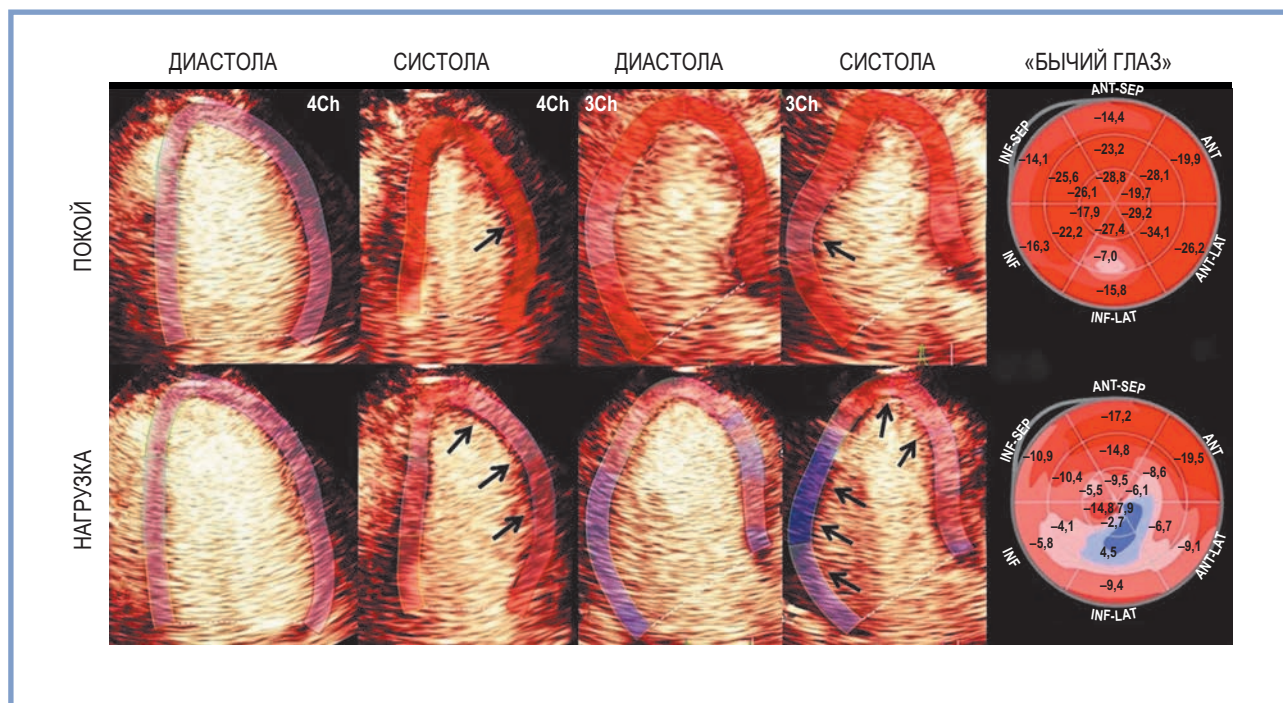


Рис. 2. Четырехкамерная апикальная позиция: комбинация миокардиальной контрастной стресс-эхокардиографии и спекл-трекинг-эхокардиографии.

В покое наблюдалась небольшая зона гипокинезии по заднебоковой стенке левого желудочка с незначительным снижением глобального продольного стрейна (указано стрелками). Во время нагрузки отмечено выраженное усугубление и расширение исходной зоны с распространением на нижнюю стенку левого желудочка, а также появление зоны нарушения локальной сократимости левого желудочка по переднеперегородочной и переднебоковой стенкам (указано стрелками), что сопровождалось выраженным снижением значений глобального продольного стрейна (наглядно по сегментам показано в виде «бычьего глаза»).

Fig. 2. Four-chamber apical position: combination of myocardial contrast stress-echocardiography and speckle-tracking echocardiography.

Small zone of resting local contractility impairment along posterolateral LV wall with mild decrease of global longitudinal strain (arrows). Under load, significant aggravation and enlargement of this area with involvement of inferior LV wall, as well as impaired local LV contractility within anteroseptal and anterolateral LV walls were observed (arrows). This process was accompanied by significant decrease of global longitudinal strain (clearly shown as a «bull eye»).

трастирования КА использовались неионные йодсодержащие контрастные препараты. Количественный анализ ангиограмм проводился визуально и автоматически с помощью системы «Хсеlega».

При измерении ФРК для дилатации эпикардиальных артерий интракоронарно вводили нитроглицерин 250 мкг. Максимальная гиперемия достигалась путем введения в артерию папаверина (для ЛКА 20 мг, для ПКА — 12 мг). После этого выполнялось измерение ФРК путем мануальной обратной тракции датчика по направлению к устью артерии для определения гемодинамической значимости атеросклеротической бляшки на различных уровнях КА. Значение ФРК равно и более 0,80 расценивается как гемодинамически незначимое, ФРК менее 0,80 — гемодинамически значимое.

Статистический анализ. Для расчета информативности диагностического теста (чувствительность, специфичность, точность) использовали следующие формулы:

$$\text{Чувствительность} = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП} + \text{ЛО}} \times 100\%, \quad (1)$$

$$\text{Специфичность} = \frac{\text{ИО}}{\text{ИО} + \text{ЛП}} \times 100\%, \quad (2)$$

$$\text{Точность} = \frac{\text{ИП} + \text{ИО}}{\text{ИП} + \text{ИО} + \text{ЛП} + \text{ЛО}} \times 100\%, \quad (3)$$

где ИП — истинно положительный результат пробы; ИО — истинно отрицательный результат; ЛП — ложно положительный результат; ЛО — ложно отрицательный результат пробы.

Результаты

Всего проанализировано 850 сегментов ЛЖ. До введения контрастного препарата неудовлетворительная визуализация границ эндокарда ЛЖ отмечалась в 172 (20,2%) сегментах, после введения УКП — в 30 (3,5%) (рис. 3). Эти сегменты исключались из дальнейшего анализа. Таким образом, введение контрастного препарата увеличило количество сегментов, пригодных для анализа локальной сократимости и деформации миокарда, на 16,7%. Количество контрастного препарата в миокарде существенно не влияло на анализ деформации.

При сравнении ГПС на неконтрастных и контрастных изображениях в первом случае наблюдались более низкие значения ГПС в покое и во время нагрузки (табл. 2).

Дальнейший анализ изображений по группам проводился только на контрастных изображениях. Отмечено, что в покое у пациентов со стенозами более 75% значения РПС несколько ниже, чем у пациентов с «пограничными» стенозами КА. Кроме того, на максимуме нагрузки в бассейне кровоснабжения КА со стенозами более 75% наблюдалось более существенное снижение РПС, что говорит о более выраженной ишемии (табл. 3).

Анализ перфузии миокарда был возможным у 37 пациентов (в 573 сегментах ЛЖ). У 5 пациентов в покое наблюдалось снижение перфузии в бассейне пораженной артерии без нарушения локальной сократимости.

Зона дефекта перфузии миокарда превышала зону нарушения локальной сократимости в 17 сегментах в покое и в 28 сегментах на пике нагрузки, а также выявлялась в областях с нормальной сократимостью в 9 сегментах в покое и в 13 сегментах на пике нагрузки. Пример приведен на рис. 4.

Сравнение МКСЭ и комбинированного метода. Оба метода показали одинаковую чувствительность (78%), однако специфичность и точность комбинированного метода оказались ниже, чем МКСЭ (специфичность 77,8 и 100%, точность 78 и 83,7% соответственно) (рис. 5). Более высокая чувствительность комбинированного метода по сравнению с МКСЭ наблюдалась в группе с «пограничными» стенозами КА (66,7% по сравнению с 63,6%) и в бассейне ПКА (62,5% по сравнению с 56,3%). В группе стенозов более 75% чувствительность обоих методов не отличалась и составила 88,5% (для передней нисходящей артерии — 100%, для огибающей артерии — 72,2%, для ПКА — 70%). Подробнее информативность каждого метода в зависимости от локализации и степени стеноза указана в табл. 4.

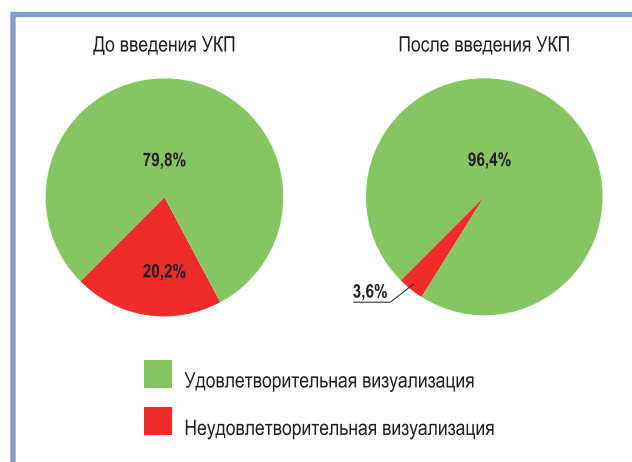


Рис. 3. Увеличение количества сегментов левого желудочка с удовлетворительной визуализацией при введении ультразвукового контрастного препарата (УКП).

Fig. 3. Higher number of LV segments with satisfactory visualization following injection of ultrasound contrast agent.

Таблица 2. Сравнение значений глобального продольного стрейна в покое и на максимуме нагрузки при обработке неконтрастных и контрастных изображений

Table 2. Comparison of global longitudinal strains at rest and maximum load in standard and contrast-enhanced imaging

Пациенты	Без контрастирования	С контрастированием
Пациенты без исходных нарушений локальной сократимости ЛЖ	Проба— ГПС исх. —18,2	Проба— ГПС исх. —20,3
	ГПС пик. —20,1	ГПС пик. —22,4
	Разница —1,9	Разница —2,1
	Проба+ ГПС исх. —17,9	Проба+ ГПС исх. —20,1
Пациенты с исходными зонами нарушения локальной сократимости ЛЖ	ГПС пик. —16	ГПС пик. —17,2
	Разница —1,9	Разница —2,9
	Проба— ГПС исх. —14,5	Проба— ГПС исх. —15
	ГПС пик. —15,9	ГПС пик. —16,8
	Разница —1,4	Разница —1,8
	Проба+ ГПС исх. —16,4	Проба+ ГПС исх. —17,2
	ГПС пик. —15,5	ГПС пик. —15,7
	Разница —0,9	Разница —1,5

Примечание. ЛЖ — левый желудочек; Проба+ — положительная проба; Проба— — отрицательная проба; ГПС — глобальный продольный стрейн ЛЖ.

Обсуждение

Зачастую в исследования, изучающие СТЭ при СЭ, отбираются пациенты с хорошей визуализацией сердца, отсрочиваем зон нарушения локальной сократимости и сохранной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ [7, 15, 17]. Состав пациентов, включенных в наше исследование, наиболее приближен к реальной клинической практике. В него вошли как пациенты с нормальной региональной и глобальной сократимостью ЛЖ, так и пациенты с нарушениями локальной сократимости различной выраженности и сниженной ФВ ЛЖ, а также пациенты с неудовлетворительной визуализацией сердца (см. табл. 1).

Анализ деформации миокарда на контрастных изображениях был возможен у всех пациентов, включенных в исследование. Наибольшее преимущество от введения контрастного препарата наблюдалось у пациентов с неудовлетворительным качеством визуализации за счет увеличения количества сегментов, пригодных для анализа деформации миокарда. Количество УКП в микроциркуляторном

Таблица 3. Сравнение значений глобального продольного стрейна в покое и на максимуме нагрузки у пациентов с положительной пробой в зависимости от локализации и степени стеноза коронарной артерии

Table 3. Comparison of global longitudinal strains at rest and maximum load in patients with positive test depending on localization and degree of coronary artery stenosis

Локализация	«Пограничные» стенозы	Стенозы более 75%
ПНА+	РПС исх. —20,4	РПС исх. —18
	РПС пик. —15	РПС пик. —11,4
	Разница —5,4	Разница —6,6
ОА+	РПС исх. —19	РПС исх. —17,1
	РПС пик. —14,5	РПС пик. —12
	Разница —4,5	Разница —5,1
ПКА+	РПС исх. —19,3	РПС исх. —17,7
	РПС пик. —15,7	РПС пик. —12,1
	Разница —3,6	Разница —5,6

Примечание. ПНА — передняя нисходящая артерия; ОА — огибающая артерия; ПКА — правая коронарная артерия; РПС — региональный продольный стрейн.

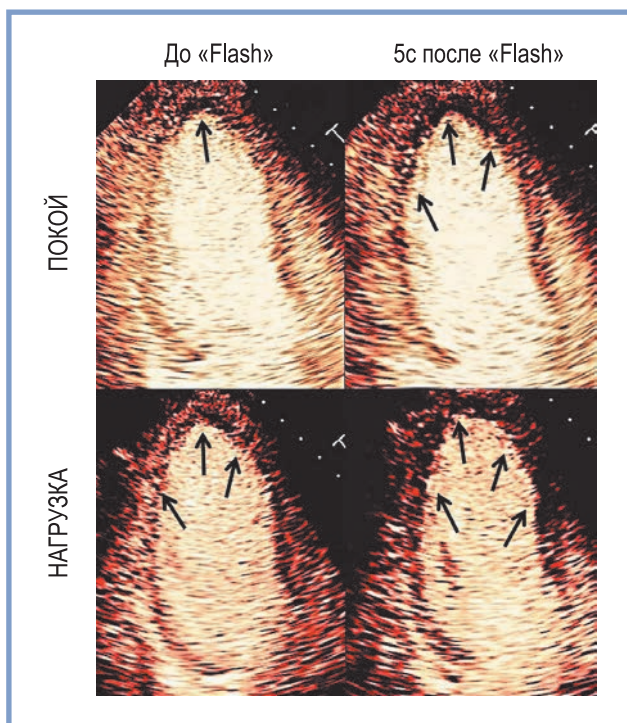


Рис. 4. Миокардиальная контрастная стресс-эхокардиография у пациента со стенозами передней нисходящей (80%) и огибающей (90%) коронарных артерий; апикальная трехкамерная позиция.

В покое до импульса с высоким механическим индексом («Flash») определялся ограниченный участок сниженной перфузии в области верхушки левого желудочка (указан стрелкой). На пятой секунде после разрушения контрастного препарата отмечено неполное повторное заполнение миокарда по переднеперегородочной и заднебоковой стенкам левого желудочка. На максимуме нагрузки отмечено более выраженное снижение перфузии миокарда как до разрушения ультразвукового контрастного препарата, так и после него (указано стрелками).

Fig. 4. Myocardial contrast stress-echocardiography in a patient with anterior descending (80%) and circumflex (90%) coronary artery stenoses; apical three-chamber position.

Prior to a pulse with a high mechanical index («Flash»), resting perfusion impairment was observed within LV apex (arrow). In 5 seconds after contrast agent destruction, incomplete re-filling of the myocardium was noted within antero-septal and posterolateral LV walls. Under maximum load, significant impairment of myocardial perfusion was noted before and after contrast agent destruction (arrows).

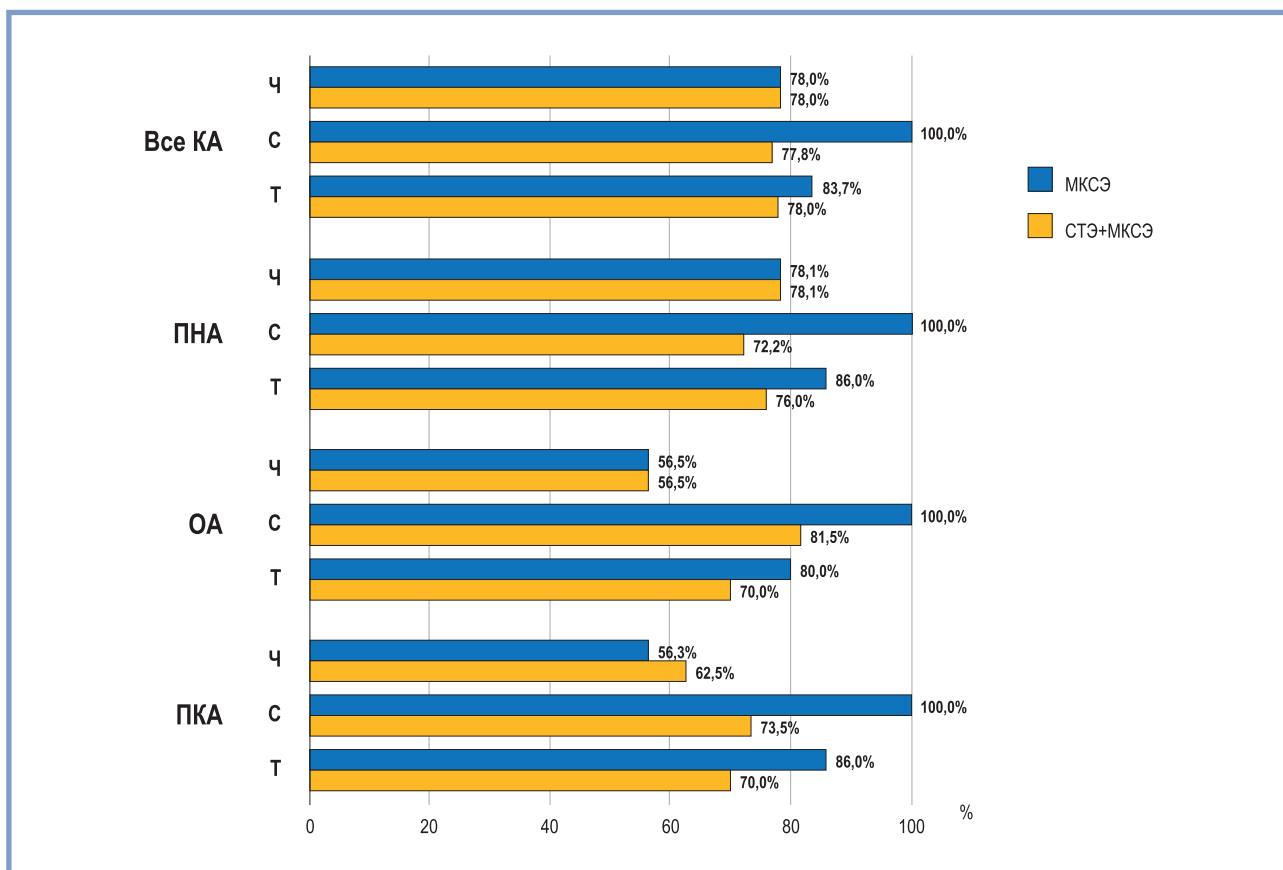


Рис. 5. Информативность миокардиальной контрастной стресс-эхокардиографии и комбинированного метода для бассейнов различных коронарных артерий.

КА — коронарные артерии; ПНА — передняя нисходящая артерия; ОА — огибающая артерия; ПКА — правая коронарная артерия; МКСЭ — миокардиальная контрастная стресс-эхокардиография; СТЭ+МКСЭ — комбинация скел-трекинг-эхокардиографии и миокардиальной контрастной стресс-эхокардиографии; Ч — чувствительность; С — специфичность; Т — точность.

Fig. 5. Informative value of myocardial contrast stress-echocardiography and combined method for various coronary arterial pools.

Таблица 4. Чувствительность и специфичность миокардиальной контрастной стресс-эхокардиографии и комбинированного метода в зависимости от локализации стеноза коронарных артерий и степени поражения**Table 4. Sensitivity and specificity of myocardial contrast stress-echocardiography and combined method depending on localization and degree of coronary artery stenosis**

Метод	ПНА				ОА				ПКА				Все КА			
	50—75%		>75%		50—75%		>75%		50—75%		>75%		50—75%		>75%	
	Ч	С	Ч	С	Ч	С	Ч	С	Ч	С	Ч	С	Ч	С	Ч	С
МКСЭ	59	100	100	100	42	100	73	100	33	94	70	100	64	100	89	100
СТЭ+МКСЭ	59	81	100	72	42	73	73	82	50	73	70	73	68	72	89	78

Примечание. МКСЭ — миокардиальная контрастная стресс-эхокардиография; СТЭ — спекл-трекинг-эхокардиография; ПНА — передняя нисходящая артерия; ОА — огибающая артерия; ПКА — правая коронарная артерия; КА — коронарные артерии; Ч — чувствительность метода; С — специфичность метода.

русле миокарда значимо не влияло на отслеживание спеклов программным обеспечением.

При анализе контрастных изображений наблюдались более высокие значения ГПС по сравнению с неконтрастными изображениями, как в покое, так и на максимуме нагрузки, однако между ними наблюдалась хорошая корреляция. Эти данные соответствуют проведенным ранее исследованиям [20]. Кроме того, РПС у пациентов со стенозами КА более 75% без исходных нарушений локальной сократимости ЛЖ был ниже, чем у пациентов с «пограничными» стенозами (примерно на –2%), что позволяет до проведения пробы предсказывать наличие у пациента значительного поражения КА. При этом в бассейне кровоснабжения КА со стенозами более 75% наблюдалось более значительное снижение РПС на максимуме нагрузки (разница РПС в покое и на максимуме нагрузки при гемодинамически значимых стенозах более 75% составила около –5,8%, при «пограничных» стенозах — около –4,5%). Таким образом, СТЭ позволяет количественно оценивать выраженность ишемии миокарда, позволяя прогнозировать степень стенозирования КА [14].

При сравнении МКСЭ и комбинированного метода наблюдалась высокая корреляция между значениями РПС и наличием зон нарушения локальной сократимости ЛЖ. Чувствительность обоих методов оказалась одинаковой и составила 78%. Тем не менее при сравнении чувствительности методов относительно локализации и степени стеноза КА обнаружено, что у комбинированного метода она несколько выше в группе «пограничных» стенозов (68% по сравнению с 64%), в особенности — для бассейна ПКА (50% по сравнению с 30%). Это может оказаться важным преимуществом, так как по данным литературы СТЭ при стандартной СЭ менее чувствительна по отношению к нижней стенке ЛЖ по сравнению с передней [27]. МКСЭ также характеризуется наилучшей визуализацией апикальных сегментов и относительным ослаблением ультразвукового сигнала от базальных сегментов. В наше исследование вошло всего 19 (38%) пациентов с поражением ПКА, чего недостаточно для определения статистической значимости данного параметра. Эти данные требуют дальнейших подтверждений на большом количестве пациентов.

Специфичность и точность комбинированного метода уступают МКСЭ, что можно объяснить большим количеством ложноположительных результатов, обусловленных, по всей вероятности, влиянием на значения ГПС уровня

артериального давления, давления наполнения ЛЖ и других показателей сердечной гемодинамики [28, 29]. Это создает перспективы для изучения эффективности миокардиальной работы при СЭ, так как, по данным литературы, оценка миокардиальной работы позволяет избежать влияния артериального давления на значение ГПС [30].

Помимо того комбинированный метод в перспективе можно использовать при выборе тактики лечения у пациентов со стабильной ИБС. Так как у данной группы пациентов чрескожное коронарное вмешательство не показало значимых преимуществ перед оптимальной медикаментозной терапией в снижении риска сердечно-сосудистых событий и смерти от всех причин [31], подходить к отбору пациентов для инвазивной тактики лечения следует аккуратно. СТЭ может стать дополнительным критерием, позволяющим количественно оценить выраженность ишемии миокарда и степень систолической дисфункции ЛЖ при отборе пациентов для чрескожного коронарного вмешательства.

Таким образом, использовать СТЭ в качестве самостоятельного метода выявления переходящей ишемии миокарда не рекомендовано в силу низкой специфичности и зависимости от сердечной гемодинамики, однако в сочетании с оценкой локальной сократимости СТЭ имеет высокую информативность и служит объективным дополнительным методом, менее зависящим от оператора и увеличивающим уверенность специалиста в интерпретации результатов исследования.

Заключение

Комбинация спекл-трекинг-эхокардиографии и миокардиальной контрастной стресс-эхокардиографии не показала статистически значимых преимуществ перед миокардиальной контрастной стресс-эхокардиографией в выявлении переходящей ишемии миокарда. При этом наблюдалось увеличение чувствительности метода для «пограничных» стенозов коронарных артерий и бассейна правой коронарной артерии, однако необходимы дальнейшие исследования на большом количестве пациентов. Совместное использование контрастной эхокардиографии и спекл-трекинг-эхокардиографии имеет перспективы дальнейшего изучения и в других клинических ситуациях.

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

АНТЕПАТЯ/REFERENCES

- 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, Svtil 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>
- Pelikka PA, Arruda-Olson A, Chaudhry FA, Chen MH, Marshall JE, Porter TR, Sawada SG. Guidelines for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography in Ischemic Heart Disease: From the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2020;33(1):1-41.e8. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2019.07.001>
- Porter TR, Mulvagh SL, Abdelmoneim SS, Becher H, Belcik JT, Bierig M, Choy J, Gaibazzi N, Gillam LD, Janardhanan R, Kutty S, Leong-Poi H, Lindner JR, Main ML, Mathias W Jr, Park MM, Senior R, Villanueva F. Clinical Applications of Ultrasonic Enhancing Agents in Echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography Guidelines Update. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2018;31(3):241-274. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.11.013>
- Senior R, Becher H, Monaghan M, Agati L, Zamorano J, Vanoverschelde JL, Nihoyannopoulos P, Edvardsen T, Lancellotti P; EACVI Scientific Documents Committee for 2014–16 and 2016–18; EACVI Scientific Documents Committee for 2014–16 and 2016–18. Clinical practice of contrast echocardiography: recommendation by the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) 2017. *European Heart Journal. Cardiovascular Imaging*. 2017;18(11):1205-1205af. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex182>
- Bansal M, Kasliwal RR. How do I do it? Speckle-tracking echocardiography. *Indian Heart Journal*. 2013;65(1):117-123. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2012.12.004>
- Johnson C, Kuyt K, Oxborough D, Stout M. Practical tips and tricks in measuring strain, strain rate and twist for the left and right ventricles. *Echo Research and Practice*. 2019;6(3):87-98. <https://doi.org/10.1530/ERP-19-0020>
- Ng AC, Sitges M, Pham PN, Tran da T, Delgado V, Bertini M, Nucifora G, Vidalic J, Allman C, Holman ER, Bax JJ, Leung DY. Incremental value of 2-dimensional speckle tracking strain imaging to wall motion analysis for detection of coronary artery disease in patients undergoing dobutamine stress echocardiography. *American Heart Journal*. 2009;158(5):836-844. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.09.010>
- Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, Ganne J, Sebag IA, Agler DA, Badano LP, Banchs J, Cardinale D, Carver J, Cerqueira M, DeCara JM, Edvardsen T, Flamm SD, Force T, Griffin BP, Jerusalem G, Liu JE, Magalhães A, Marwick T, Sanchez LY, Sicari R, Villarraga HR, Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2014;27(9):911-939. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.07.012>
- Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2013;26(2):185-191. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2012.10.008>
- Sugimoto T, Dulgheru R, Bernard A, Ilardi F, Contu L, Addetia K, Caballero L, Akhaladze N, Athanassopoulos GD, Barone D, Baroni M, Cardim N, Hagendorff A, Hristova K, Lopez T, de la Morena G, Popescu BA, Moonen M, Penicka M, Ozyigit T, Rodrigo Carbonero JD, van de Veire N, von Bardeleben RS, Vinereanu D, Zamorano JL, Go YY, Rosca M, Calin A, Magne J, Cosyns B, Marchetta S, Donal E, Habib G, Galderisi M, Badano LP, Lang RM, Lancellotti P. Echocardiographic reference ranges for normal left ventricular 2D strain: results from the EACVI NORRE study. *European Heart Journal. Cardiovascular Imaging*. 2017;18(8):833-840. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex140>
- Kocabay G, Muraru D, Peluso D, Cucchini U, Mihaila S, Padayattil-Jose S, Gentian D, Iliceto S, Vinereanu D, Badano LP. Normal left ventricular mechanics by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. Reference values in healthy adults. *Revista Espanola de Cardiologia*. 2014;67(8):651-658. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2013.12.009>
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1-39.e14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
- Plana JC. Detection by Cardiac Imaging: LV Ejection Fraction, Diastolic Dysfunction, Tissue Doppler, and Speckle Tracking Echocardiography. In: *Anti-Cancer Treatments and Cardiotoxicity. Mechanisms, Diagnostic and Therapeutic Interventions*. Chapter 23. Elsevier. 2016;273-279. <https://doi.org/10.1016/C2014-0-02740-2>
- Choi JO, Cho SW, Song YB, Cho SJ, Song BG, Lee SC, Park SW. Longitudinal 2D strain at rest predicts the presence of left main and three vessel coronary artery disease in patients without regional wall motion abnormality. *European Journal of Echocardiography*. 2009;10(5):695-701. <https://doi.org/10.1093/ejehoccard/jep041>
- Rumbinaite E, Žaliaduonytė-Pekšienė D, Vieželis M, Čeponienė I, Lapinskas T, Žvirblytė R, Venclovienė J, Morkūnaitė K, Bieliniš A, Šlapikas R, Vaškelytė JJ. Dobutamine-stress echocardiography speckle-tracking imaging in the assessment of hemodynamic significance of coronary artery stenosis in patients with moderate and high probability of coronary artery disease. *Medicina*. 2016;52(6):331-339. <https://doi.org/10.1016/j.medici.2016.11.005>
- Joyce E, Hoogslag GE, Al Amri I, Debonnaire P, Katsanos S, Bax JJ, Delgado V, Marsan NA. Quantitative Dobutamine Stress Echocardiography Using Speckle-Tracking Analysis versus Conventional Visual Analysis for Detection of Significant Coronary Artery Disease after ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(12):1379-1389.e1. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2015.07.023>
- Aggeli C, Lagoudakou S, Felekos I, Panagopoulou V, Kastellanos S, Toutouzas K, Roussakis G, Tousoulis D. Two-dimensional speckle tracking for the assessment of coronary artery disease during dobutamine stress echo: clinical tool or merely research method. *Cardiovascular Ultrasound*. 2015;13:43. <https://doi.org/10.1186/s12947-015-0038-z>
- Rösner A, Barbosa D, Aarsæther E, Kjønsås D, Schirmer H, D'hooge J. The influence of frame rate on two-dimensional speckle-tracking strain measurements: a study on silico-simulated models and images recorded in patients. *European Heart Journal. Cardiovascular Imaging*. 2015;16(10):1137-1147. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev058>
- Mondillo S, Galderisi M, Mele D, Cameli M, Lomoriello VS, Zacà V, Ballo P, D'Andrea A, Muraru D, Losi M, Agricola E, D'Errico A, Buralli S, Sciomè S, Nistri S, Badano L; Echocardiography Study Group of The Italian Society Of Cardiology (Rome, Italy). Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2011;30(1):71-83. <https://doi.org/10.7863/jum.2011.30.1.71>
- Zoppellaro G, Venneri L, Khattar RS, Li W, Senior R. Simultaneous Assessment of Myocardial Perfusion, Wall Motion, and Deformation during Myocardial Contrast Echocardiography: A Feasibility Study. *Echocardiography*. 2016;33(6):889-895. <https://doi.org/10.1111/echo.13190>
- Nagy AI, Sahlén A, Manouras A, Henareh L, da Silva C, Günyeli E, Apor AA, Merkely B, Winter R. Combination of contrast-enhanced wall motion analysis and myocardial deformation imaging during dobutamine stress echocardiography. *European Heart Journal. Cardiovascular Imaging*. 2015;16(1):88-95. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu171>
- Medvedofsky D, Lang RM, Kruse E, Guile B, Weinert L, Ciszek B, Jacobson Z, Negron J, Volpato V, Prado A, Patel AR, Mor-Avi V. Feasibility of Left Ventricular Global Longitudinal Strain Measurements from Contrast-Enhanced Echocardiographic Images. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2018;31(3):297-303. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.10.005>
- 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>
- Toth G, Hamilos M, Pyxaras S, Mangiacapra F, Nelis O, De Vroey F, Di Serafino L, Muller O, Van Mieghem C, Wyffels E, Heyndrickx GR, Bar-

- tunek J, Vanderheyden M, Barbato E, Wijns W, De Bruyne B. Evolving concepts of angiogram: fractional flow reserve discordances in 4000 coronary stenoses. *European Heart Journal*. 2014;35(40):2831-2838. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu094>
25. Wu J, Barton D, Xie F, O'Leary E, Steuter J, Pavlides G, Porter TR. Comparison of Fractional Flow Reserve Assessment With Demand Stress Myocardial Contrast Echocardiography in Angiographically Intermediate Coronary Stenoses. *Circulation. Cardiovascular Imaging*. 2016;9(8):e004129. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.004129>
26. Атабаева Л.С., Саидова М.А., Шитов В.Н., Староверов И.И. Возможности метода миокардиальной контрастной стресс-эхокардиографии в выявлении ишемии миокарда у больных с различным поражением коронарного русла по сравнению со стандартной стресс-эхокардиографией. *Терапевтический архив*. 2020;92(4):45-50. Atabaeva LS, Saidova MA, Shitov VN, Staroverov II. The possibilities of the method of myocardial contrast stress echocardiography in the detection of myocardial ischemia in patients with various lesions of the coronary bed in comparison with standard stress echocardiography. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2020;92(4):45-50. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.04.0005>
27. Hanekom L, Cho GY, Leano R, Jeffriess L, Marwick TH. Comparison of two-dimensional speckle and tissue Doppler strain measurement during dobutamine stress echocardiography: an angiographic correlation. *European Heart Journal*. 2007;28(14):1765-1772. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm188>
28. Lembo M, Santoro C, Casciano O, Capone V, Fedele T, Luciano F, Canonico M, Buonauro A, Esposito R, Galderisi M. Impact of diastolic blood pressure on speckle tracking derived myocardial work components in a population of normotensive and untreated hypertensive patients. *European Heart Journal*. 2020;41(suppl 2):ehaa946.2700. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.2700>
29. Tadic M, Majstorovic A, Pencic B, Ivanovic B, Neskovic A, Badano L, Stanisavljevic D, Scepanovic R, Stevanovic P, Celic V. The impact of high-normal blood pressure on left ventricular mechanics: a three-dimensional and speckle tracking echocardiography study. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2014;30(4):699-711. <https://doi.org/10.1007/s10554-014-0382-3>
30. Chan J, Edwards NFA, Khandheria BK, Shiino K, Sabapathy S, Anderson B, Chamberlain R, Scalia GM. A new approach to assess myocardial work by non-invasive left ventricular pressure-strain relations in hypertensive and dilated cardiomyopathy. *European Heart Journal. Cardiovascular Imaging*. 2019;20(1):31-39. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev131>
31. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, Chaitman BR, Senior R, López-Sendón J, Alexander KP, Lopes RD, Shaw LJ, Berger JS, Newman JD, Sidhu MS, Goodman SG, Ruzyllo W, Gosselin G, Maggioni AP, White HD, Bhargava B, Min JK, Mancini GBJ, Berman DS, Picard MH, Kwong RY, Ali ZA, Mark DB, Spertus JA, Krishnan MN, Elghamazy A, Moorthy N, Hueb WA, Demkow M, Mavromatis K, Bockeria O, Peteiro J, Miller TD, Szwed H, Doerr R, Keltai M, Selvanayagam JB, Steg PG, Held C, Kohsaka S, Mavromichalis S, Kirby R, Jeffries NO, Harrell FE Jr, Rockhold FW, Broderick S, Ferguson TB Jr, Williams DO, Harrington RA, Stone GW, Rosenberg Y; ISCHEMIA Research Group. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *The New England Journal of Medicine*. 2020;382(15):1395-1407. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa191592206>

Поступила 29.03.2021

Received 29.03.2021

Принята к печати 12.04.2021

Accepted 12.04.2021

Показатели объемной компьютерной томографии сердца с фармакологической пробой с натрия аденозинтрифосфатом в диагностике стабильной ишемической болезни сердца

© А.А. МИНАСЯН, С.А. ГАМАН, Г.Н. СОБОЛЕВА, С.К. ТЕРНОВОЙ, А.Н. РОГОЗА, Ю.А. КАРПОВ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучить чувствительность и специфичность полуколичественных показателей ишемии миокарда левого желудочка методом объемной компьютерной томографии сердца, совмещенной с фармакологической пробой с натрия аденозинтрифосфатом (АТФ), в верификации диагноза хронической ишемической болезни сердца.

Материал и методы. Включенные в исследование 83 пациента прошли комплексное обследование, включая инвазивную коронароангиографию. Ишемия миокарда подтверждена одним из методов в соответствии с «Рекомендациями по стабильной ИБС» (2020 г.). Далее пациентам выполнена объемная компьютерная томография (КТ) сердца, включая КТ-коронарографию, с фармакологической пробой с АТФ. Проведена оценка анатомических изменений коронарных артерий и перфузии миокарда левого желудочка посегментарно в соответствии с 17-сегментарной моделью левого желудочка. Анализ проводился путем визуальной оценки и расчета полуколичественных показателей перфузии миокарда левого желудочка. Предложен полуколичественный показатель перфузии миокарда левого желудочка — индекс резерва миокардиальной перфузии. Вычислены чувствительность и специфичность предложенного индекса резерва миокардиальной перфузии в верификации ишемии миокарда.

Результаты. У пациентов с верифицированным диагнозом стабильной ИБС с необструктивным и обструктивным изменением коронарных артерий предложенный в настоящей работе расчетный показатель — индекс резерва миокардиальной перфузии — косвенно отражает перфузию миокарда левого желудочка. Снижение данного показателя менее 0,7 как минимум в одном сегменте соответствует наличию преходящего дефекта перфузии миокарда левого желудочка. Данный показатель с чувствительностью 75% и специфичностью 100% позволяет верифицировать ишемическую болезнь сердца.

Заключение. Объемная компьютерная томография сердца с фармакологической пробой с натрия аденозинтрифосфатом с вычислением индекса резерва миокардиальной перфузии обеспечивает высокую чувствительность и специфичность метода в диагностике ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: объемная компьютерная томография сердца, натрия аденозинтрифосфат, ишемическая болезнь сердца.

Информация об авторах:

Минасян А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9695-0881>; e-mail: arevik.minasyan.1993@mail.ru

Гаман С.А. — <https://orcid.org/0000-0002-2165-3911>; e-mail: svagaman@yandex.ru

Соболева Г.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-6484-5884>; e-mail: soboleva_galina@inbox.ru

Терновой С.К. — <https://orcid.org/0000-0003-4374-1063>; e-mail: prof_ternovoy@list.ru

Рогоза А.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-0543-3089>; e-mail: anrogoza@gmail.com

Карпов Ю.А. — <https://orcid.org/0000-0003-1480-0458>; e-mail: yuri_karpov@inbox.ru

Автор, ответственный за переписку: Минасян А.А. — e-mail: arevik.minasyan.1993@mail.ru

Как цитировать:

Минасян А.А., Гаман С.А., Соболева Г.Н., Терновой С.К., Рогоза А.Н., Карпов Ю.А. Показатели объемной компьютерной томографии сердца с фармакологической пробой с натрия аденозинтрифосфатом в диагностике стабильной ишемической болезни сердца. *Кардиологический вестник*. 2021;16(2):53–58. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211602153>

Parameters of volume computed tomography combined with adenosine triphosphate test in diagnosis of stable coronary artery disease

© А.А. MINASYAN, S.A. GAMAN, G.N. SOBOLEVA, S.K. TERNOVOY, A.N. ROGOZA, YU.A. KARPOV

Federal State Budget Organization National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Healthcare Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To study sensitivity and specificity of semi-quantitative parameters of left ventricular myocardial ischemia according to cardiac volumetric computed tomography with adenosine triphosphate test in diagnosis of coronary artery disease.

Material and methods. Eighty-three patients underwent a comprehensive examination including coronary angiography. Myocardial ischemia was confirmed by one of the methods recommended by the guidelines for stable coronary artery disease (2020).

Then, cardiac volumetric computed tomography including CT coronary angiography with adenosine triphosphate test was performed. We assessed anatomical changes of coronary arteries and left ventricular perfusion according to the 17-segment model of the left ventricle. Analysis included visual assessment and semi-quantitative parameters of left ventricular myocardial perfusion. A semi-quantitative parameter of left ventricular myocardial perfusion (index of myocardial perfusion reserve) was proposed. Sensitivity and specificity of this index for verification of myocardial ischemia were estimated.

Results. Index of myocardial perfusion reserve indirectly reflected left ventricular perfusion in patients with non-obstructive and obstructive coronary artery lesions followed by stable coronary artery disease. Decrease in this value < 0.7 in at least one coronary segment is associated with transient defect in left ventricular perfusion. Sensitivity and specificity of this indicator for verification of coronary artery disease are 75% and 100%, respectively.

Conclusion. Cardiac volumetric computed tomography with ATP test and analysis of the index of myocardial perfusion reserve are characterized by high sensitivity and specificity for diagnosis of coronary artery disease.

Keywords: cardiac volumetric computed tomography, sodium adenosine triphosphate, coronary artery disease.

Information about the authors:

Minasyan A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-9695-0881>; e-mail: arevik.minasyan.1993@mail.ru

Gaman S.A. — <https://orcid.org/0000-0002-2165-3911>; e-mail: svgaman@yandex.ru

Soboleva G.N. — <https://orcid.org/0000-0002-6484-5884>; e-mail: soboleva_galina@inbox.ru

Ternovoy S.K. — <https://orcid.org/0000-0003-4374-1063>; e-mail: prof_ternovoy@list.ru

Rogoza A.N. — <https://orcid.org/0000-0002-0543-3089>; e-mail: anrogoza@gmail.com

Karpov Yu.A. — <https://orcid.org/0000-0003-1480-0458>; e-mail: yuri_karpov@inbox.ru

Corresponding author: Minasyan A.A. — e-mail: arevik.minasyan.1993@mail.ru

To cite this article:

Minasyan AA, Gaman SA, Soboleva GN, Ternovoy SK, Rogoza AN, Karpov YuA. Parameters of volume computed tomography combined with adenosine triphosphate test in diagnosis of stable coronary artery disease. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(2):53–58. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211602153>

Введение

В связи с высокой смертностью от ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений [1] представляется актуальной проблема своевременной диагностики этого заболевания. В современных клинических рекомендациях по диагностике и лечению хронической ИБС особое значение придается неинвазивным методам визуализации ишемии миокарда левого желудочка (ЛЖ), то есть выявлению преходящих ишемических дефектов перфузии [2, 3]. Методам оценки перфузии миокарда ЛЖ, в частности, визуализации ишемии, в настоящее время уделяется особое внимание [4]. С учетом возможности одновременной визуализации характера анатомических изменений в коронарных артериях (КА) и перфузии миокарда ЛЖ перспективным представляется изучение чувствительности и специфичности объемной компьютерной томографии (объемной КТ) сердца с перфузией миокарда ЛЖ в стресс-тесте для диагностики ИБС.

Цель исследования — изучить чувствительность и специфичность полуколичественных показателей ишемии миокарда ЛЖ методом объемной КТ сердца, совмещенной с фармакологической пробой с натрия аденозинтрифосфатом (АТФ), в верификации диагноза хронической ИБС.

Материал и методы

Настоящее исследование соответствует положениям Хельсинской декларации. Комитет по этике «ФГБУ НИИЦ кардиологии» Минздрава России одобрил протокол исследования. Исследование проводилось после получения информированного добровольного согласия пациентов. С декабря 2016 г. по январь 2021 г. в исследование включено 83 пациента, находившихся на стационарном обследовании и лечении в ФГБУ «НИИЦ кардиологии» Минздрава России. Критерии включения в исследование: возраст обследуемых старше 18 лет, наличие клинической симптоматики, при которой требовалось подтверждение ИБС (типичная стенокардия напряжения или атипичная боль в грудной клетке, одышка при физических нагрузках), гипертоническая болезнь (ГБ) II–III стадии, допускалось наличие сахарного диабета (СД) 2-го типа. В исследование не включены пациенты с нарушениями ритма и проводимости сердца, перенесенным острым инфарктом миокарда (ИМ) или нарушением мозгового кровообращения (НМК) за 3 месяца до исследования, с сердечной недостаточностью II–IV функционального класса по NYHA, пациенты с выявленным по данным инвазивной коронарной ангиографии (КАГ) стенозом ствола левой коронарной артерии (КА) более 50%, операцией коронарного шунтирования в анамнезе, пациенты с бронхиальной астмой, а также пациенты, имеющие противопоказания к введению неионного йодсодержащего рентгеноконтрастного препарата (РКП) (снижение скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м² по формуле MDRD, аллергические реакции), а также беременные женщины.

Пациенты, включенные в исследование, обследованы с целью уточнения диагноза ИБС. Всем пациентам проведено стандартное обследование, которое включало оценку лабораторных показателей, электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях, трансторакальную эхокардиографию, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, один из тестов с физической нагрузкой (велоэргометрия, или тредмил-тест, или стресс-эхокардиография с физической нагрузкой), инвазивную КАГ. На заключительном этапе диагностического обследования проводилась объемная КТ сердца с фармакологической пробой с АТФ, включающая КТ-коронароангиографию (КТ-КАГ). Исследование осу-

ществлялось на компьютерном томографе (Aquilion ONE, «Canon Medical Systems Corporation», Япония) с 320 рядами детекторов, позволяющем за один оборот рентгеновской трубки получить одновременно 640 срезов сердца с минимальной толщиной среза 0,5 мм за один сердечный цикл в отсутствие движения стола. Данный томограф обладает широкими диагностическими возможностями, включая проведение КТ-КАГ и статической КТ-перфузии миокарда ЛЖ.

За 48 ч до проведения объемной КТ сердца с фармакологической пробой с АТФ отменялась антиангинальная терапия. Протокол исследования предусматривает две фазы — покоя и нагрузки, при проспективной синхронизации с ЭКГ. В фазе покоя сначала выполняли топограммы и нативное исследование, по которому определяли верхний и нижний уровни томографирования в артериальной фазе контрастирования. Затем с помощью автоматического инжектора внутривенно болюсно вводили 60—80 мл (в зависимости от массы тела пациента) неионного йодсодержащего РКП (с концентрацией 370 мг йода/мл) со скоростью 4,5—5,5 мл/с. Все этапы томографирования выполнялись при задержке дыхания. Вторая фаза исследования проводилась спустя 20 мин от первого введения РКП: 1%-й раствор АТФ вводили в течение 5 мин с помощью шприцевого инфузионного дозатора со скоростью 0,16 мг на 1 кг массы тела в минуту. Спустя 4 мин от начала инфузии АТФ или при достижении критериев прекращения исследования (боль в грудной клетке, отрицательная динамика ЭКГ, умеренные и тяжелые побочные реакции), не прерывая инфузию АТФ, внутривенно болюсно вводили РКП и выполняли объемную КТ сердца в артериальной фазе контрастирования на том же уровне, что и в фазе покоя. По завершении инфузии АТФ, не снимая пациента со стола томографа, наблюдали за ним в течение 5 мин, оценивая параметры ЭКГ.

Обработка результатов сканирования осуществлялась с помощью программного пакета Vitrea Advanced на рабочей станции Vitrea Workstation: оценивали серии томографических срезов, выполнялись трехмерные и мультипланные реконструкции для визуализации КА. Проводилась визуальная оценка полученных изображений на предмет наличия или отсутствия дефекта перфузии миокарда ЛЖ (согласно 17-сегментной модели ЛЖ, принятой в 2002 г. Американской ассоциацией сердца). Дефектом перфузии миокарда ЛЖ считали гиподенсный участок миокарда ЛЖ, выявленный в фазу стресса и не определяемый в фазу покоя, расположенный в субэндокардиальном слое, который визуализируется в одном или более сегментах минимум на 3 последовательных срезах, при этом сравнивали рентгеновскую плотность смежных участков миокарда ЛЖ. Оценивали полуколичественные показатели перфузии миокарда ЛЖ в фазах покоя и стресса: ослабление плотности миокарда (ОП), индекс перфузии миокарда (ИП) и коэффициент трансмуральной перфузии (КТП) по следующим формулам:

$$\text{ОП миокарда ЛЖ} = \frac{\text{средняя плотность миокарда ЛЖ (после контрастирования)} - \text{базовая плотность миокарда ЛЖ (до контрастирования)}}{\text{(в единицах Хаунсфилда)}}, \quad (1);$$

$$\text{ИП миокарда ЛЖ} = \frac{\text{среднее ОП миокарда ЛЖ}}{\text{среднее ОП просвета ЛЖ}}, \quad (2);$$

$$\text{КТП} = \frac{\text{субэндокардиальный ИП (один сегмент в субэндокардиальном слое миокарда ЛЖ)}}{\text{субэпикардиальный ИП (весь эпикардиальный слой миокарда ЛЖ на уровне оцениваемого сегмента)}}, \quad (3).$$

Вычисление параметра КТП происходит автоматически с помощью программного пакета Vitrea Advanced, в фазе стресса в зоне гипоперфузии миокарда ЛЖ он должен составлять менее 0,99.

Для оценки соотношения параметров перфузии миокарда ЛЖ в покое и после введения АТФ нами предложен индекс резерва миокардиальной перфузии (РМП) — косвенный показатель, характеризующий резерв коронарного кровотока [5]. Индекс РМП вычислен по формуле:

$$\text{РМП} = \frac{\text{ОП всех слоев миокарда ЛЖ/ОП зоны дефекта перфузии в покое}}{\text{ОП всех слоев миокарда ЛЖ/ОП зоны дефекта перфузии при нагрузке}}, \quad (4).$$

При снижении индекса РМП менее 0,7 как минимум в одном сегменте миокарда ЛЖ делается заключение о наличии дефекта перфузии миокарда ЛЖ в этой зоне.

В связи с исключением из исследования пациентов с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) мы представляем в настоящей работе характеристики только переходящих дефектов перфузии миокарда ЛЖ как признаков ишемии миокарда ЛЖ в ответ на введение АТФ.

Наличие дефекта перфузии миокарда ЛЖ, анатомическое расположение и количественные значения КТП и индекса РМП сопоставляли с признаками ишемии миокарда ЛЖ по данным нагрузочных тестов (велозергметрия/тредмил-тест или стресс-эхокардиография) и результатов инвазивной КАГ. В качестве критерия ишемии миокарда ЛЖ по данным стресс-эхокардиографии принимали появление признаков локального снижения сократимости миокарда ЛЖ при достижении субмаксимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС). Критериями ишемии миокарда ЛЖ по данным велоэргометрии/тредмил-теста считали при достижении субмаксимальной ЧСС и возникновении приступа стенокардии или ее эквивалентов появление косонисходящей или горизонтальной депрессии сегмента ST ЭКГ более 1 мм (>1 мВ) в двух и более отведениях.

В качестве субъектов анализа чувствительности и специфичности метода объемной КТ сердца с пробой с АТФ выбрано значение индекса РМП менее 0,7 в зоне дефекта перфузии миокарда ЛЖ и верификация стабильной ИБС по результатам комплексного обследования (неинвазивной диагностики и КАГ). Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программного пакета статистического анализа Statistica 10. Определение чувствительности и специфичности метода объемной КТ сердца с фармакологической пробой с АТФ в выявлении переходящих дефектов перфузии миокарда ЛЖ по сравнению с результатом комплексного обследования осуществлено путем построения логистической регрессии и ROC-анализа.

Результаты

В исследование включены 83 пациента, среди них 58 женщин и 25 мужчин, с ИБС, гипертонической болезнью (ГБ), СД 2-го типа, с различной степенью поражения КА. В исследование вошли пациенты как с подтвержден-

Клиническая характеристика обследованных пациентов

Clinical characteristics of patients (n=83)

Характеристика	Пациенты (n=83)
Пол, n (%)	
Женщины	58 (70)
Мужчины	25 (30)
Возраст, лет	59 [51,5–64]*
Индекс массы тела, кг/м ²	29 [26–32]*
Курение, n (%)	16 (19)
Наследственная отягощенность по заболеваниям сердечно-сосудистой системы, n (%)	40 (48)
Дислипидемия, n (%)	72 (86,7)
Общий холестерин, ммоль/л	5,17 [4,17–5,75]*
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,18 [2,2–3,8]*
Скорость клубочковой фильтрации (по формуле MDRD), мл/мин/1,73 м ²	85 [77–96,25]*
ИБС+ГБ, n (%)	49 (59)
ИБС+СД 2-го типа, n (%)	15 (18)
ГБ (нет ИБС), n (%)	19 (23)
Атеросклеротическое поражение коронарных артерий со стенозами более 50%, n (%)	21 (25,3)
Атеросклеротическое поражение коронарных артерий со стенозами менее 50%, n (%)	23 (27,7)
Интактные коронарные артерии, n (%)	39 (47)

Примечание. * — медиана [межквартильный интервал]; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ГБ — гипертоническая болезнь; СД — сахарный диабет.

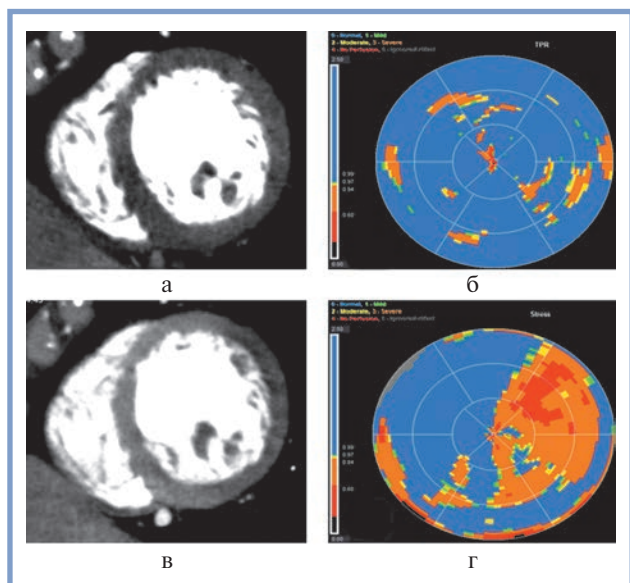


Рис. 1. Выявление субэндокардиального дефекта перфузии боковой стенки левого желудочка.

а — изображение миокарда левого желудочка в артериальной фазе контрастирования в покое, поперечный срез на уровне средних сегментов миокарда левого желудочка, дефекты контрастирования миокарда не определяются; б — детализированная полярная карта распределения коэффициента трансмуральной перфузии (КТП), во всех сегментах КТП > 0,99; в — изображение миокарда левого желудочка в проекции боковой стенки левого желудочка (белые стрелки); г — детализированная полярная карта распределения коэффициента трансмуральной перфузии во всех сегментах боковой стенки левого желудочка КТП < 0,99 (зона оранжево-красного цвета).

Fig. 1. Subendocardial LV lateral wall perfusion defect.

ной, так и с исключенной ИБС. Клиническая характеристика пациентов приведена в **таблице**.

Всего проанализировано 1411 сегментов миокарда базальных, средних и верхушечных сегментов миокарда ЛЖ с расчетом индекса РМП и КТП в зонах дефектов перфузии и неизменном миокарде ЛЖ. Проведен анализ показателей перфузии у пациентов с интактными КА (n=39, оценено 663 сегмента миокарда ЛЖ), с атеросклеротическим поражением КА со степенью сужения менее 50% (n=23, 391 сегмент миокарда ЛЖ) и с атеросклерозом КА с сужением как минимум одной КА более 50% (n=21, 357 сегментов миокарда ЛЖ).

Выявлено 120 дефектов перфузии миокарда ЛЖ в ответ на введение АТФ, в том числе у 17 больных с неизменными КА, которым по результатам комплексного обследования установлен диагноз микрососудистая стенокардия, у 29 больных со стенозами КА менее 50%, у 14 больных со стенозами КА более 50% (**рис. 1**).

Среднее значение индекса РМП в зонах дефектов перфузии миокарда ЛЖ составило 0,6, что статистически значимо отличалось от среднего значения таковых показателей в зоне неизменного миокарда ЛЖ, равного 1,08 (p < 0,0001) (**рис. 2**).

Преходящий дефект перфузии миокарда ЛЖ по результатам визуальной оценки полученных изображений базальных, средних и верхушечных сегментов миокарда и определения индекса РМП (менее 0,7) выявлен в 38 (45,8%) случаях.

У пациентов группы с интактными КА (39 пациентов) в 41% случаев выявлено снижение индекса РМП менее 0,7 как минимум в одном сегменте миокарда ЛЖ, снижение показателя КТП менее 0,99 в одном из сегментов миокарда ЛЖ — в 44% случаев. У пациентов группы с атеросклерозом КА со стенозами менее 50% в 39% случаев определялось снижение индекса РМП менее 0,7 в одном или нескольких сегментах миокарда ЛЖ, снижение КТП менее 0,99 наблюдалось также у 39% пациентов. В группе пациентов со стенозами как минимум одной коронарной артерии более 50% снижение индекса РМП менее 0,7 выявлено у 67% пациентов, снижение КТП менее 0,99 — также в 67% случаев.

При помощи построения логистической регрессии и кривых ROC-анализа, определения площади под ROC-кривой проведена оценка чувствительности и специфичности индекса РМП в выявлении преходящих дефектов перфузии миокарда ЛЖ по сравнению с наличием ИБС по результатам комплексного обследования. На **рис. 3** изображена

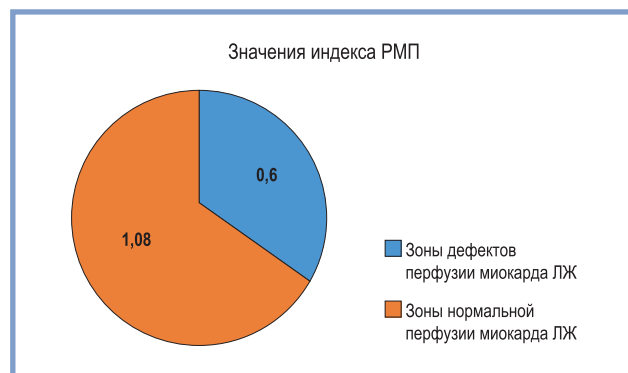


Рис. 2. Средние значения индекса резерва миокардиальной перфузии (РМП) в зонах дефектов перфузии миокарда левого желудочка и в неизменном миокарде левого желудочка.

Fig. 2. Mean index of myocardial perfusion reserve in zones of LV perfusion defects and intact myocardium.

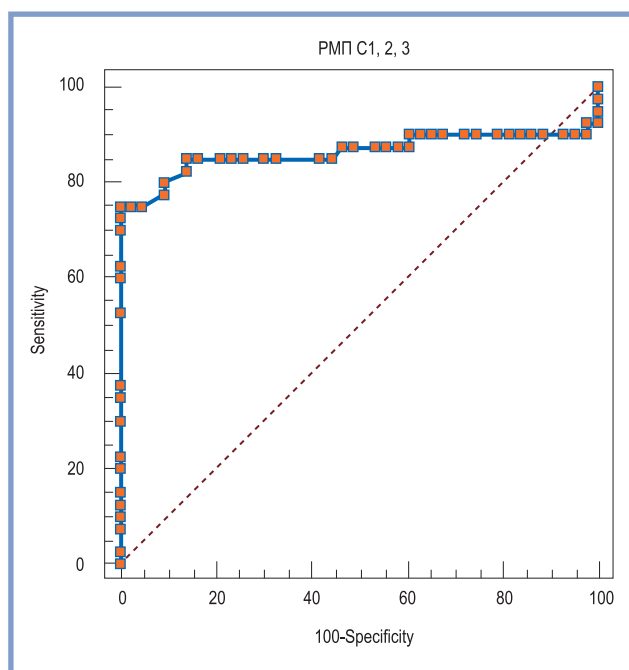


Рис. 3. ROC-кривая определения чувствительности и специфичности индекса резерва миокардиальной перфузии (РМП) по данным объемной компьютерной томографии с пробой с натрия аденозинтрифосфатом для средних сегментов миокарда левого желудочка по сравнению с заключительным диагнозом ишемическая болезнь сердца по результатам комплексного обследования.

По оси ординат — показатели чувствительности, по оси абсцисс — показатели специфичности индекса резерва миокардиальной перфузии (объяснение в тексте).

Fig. 3. ROC-curve of sensitivity and specificity of myocardial perfusion reserve index according to volume CT with ATP test for middle left ventricular segments compared to final diagnosis of coronary artery disease.

ROC-кривая, составленная для средних сегментов миокарда ЛЖ, согласно которой чувствительность метода оценки индекса РМП по данным объемной КТ сердца с пробой с АТФ в выявлении переходящих дефектов перфузии миокарда ЛЖ составляет 75%, специфичность — близка к 100%.

Из таблиц ROC-анализа для разных сегментов миокарда ЛЖ следует, что оптимальным пороговым значением индекса РМП, обеспечивающим максимум чувствительности и специфичности, является значение 0,7 — именно это значение принято в настоящей работе для разграничения сегментов миокарда ЛЖ с неизменной перфузией и стресс-индуцированных дефектов перфузии миокарда ЛЖ.

Обсуждение

Верификация ишемии миокарда ЛЖ как у симптомных, так и бессимптомных больных определяет высокую степень сердечно-сосудистого риска и требует определения причины ишемии — выявления гемодинамически значимого стеноза (более 50% от величины диаметра симптом-связанной артерии) КА или нарушения микроциркуляции в случае необструктивного поражения КА. Следуя клиническим рекомендациям по стабильной ИБС, утвержденным Министерством здравоохранения Российской Федерации, [3], рекомендациям ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома [2], диагностический алгоритм определяется предтестовой вероятностью (ПТВ)

ИБС. Так, в случае низкой ПТВ (менее 15%) дальнейшее обследование пациента можно не продолжать, в случае ПТВ от 15 до 85% предпочтение следует отдавать методам визуализации перфузии миокарда ЛЖ (однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), стресс-эхокардиография с контрастированием, магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография сердца) и методу КТ-КАГ, обладающему чувствительностью 99% и специфичностью 83% в выявлении атеросклеротических изменений КА. Мы обратили внимание на тот факт, что метод КТ-КАГ упоминается как первый этап неинвазивной диагностики ИБС, но только с позиции определения характера изменений КА, в то же время не учитывается мировой опыт изучения перфузии миокарда ЛЖ методом мультиспиральной КТ с применением нагрузочных фармакологических проб в диагностике ИБС.

Термин «перфузия» употребляется в отношении оценки кровоснабжения миокарда ЛЖ при введении РКП, концентрация которого в кровеносном русле максимальна в период первого прохождения РКП [6]. Таким образом, именно при первом прохождении РКП (с или без использования фармакологического стресс-агента) можно выявить на КТ-перфузионных изображениях дефекты перфузии миокарда ЛЖ, аналогичные описанным по данным радионуклидных или МРТ-перфузионных изображений вследствие переходящей ишемии или инфаркта миокарда [7, 8].

Выбор АТФ в качестве фармакологического агента в проведении стресс-теста обусловлен наиболее широким применением препаратов аденозина с целью инициации повышенной метаболической потребности миокарда с провокацией его ишемии, а также отсутствием регистрации на территории Российской Федерации с целью проведения фармакологического тестирования ИБС таких препаратов, как дипиридамола, добутамина, регаденозона. Безопасность и эффективность применения пробы с АТФ при проведении объемной КТ сердца нами доказана на исследовании у 58 пациентов со стабильной ИБС [9]. Результаты нашего исследования продемонстрировали, что независимо от типа поражения КА (выраженные стенозы или малоизмененные КА) переходящие дефекты перфузии миокарда ЛЖ локализовались в субэндокардиальной зоне, что соответствует основным физиологическим концепциям ишемического нарушения кровоснабжения миокарда. Так, субэндокардиальные слои в большей степени подвержены воздействию экстравазальных компрессионных факторов с последующим снижением вазодилатирующих свойств КА в сравнении с субэпикардом. С возрастанием потребности в кислороде возрастает и коронарный кровоток, но его резерв в субэндокардиальной зоне будет ниже [10]. Среди обследованных нами пациентов 47% были с интактными КА, тем не менее индекс РМП у них был ниже 0,7, как и у пациентов с обструктивными изменениями КА.

Диагностическая ценность статической перфузионной КТ сердца с введением аденозина изучена в крупномасштабном исследовании CORE 320 (Coronary Artery Evaluation Using 320-row Multidetector Computed Tomography Angiography and Myocardial Perfusion) с участием 381 пациента из 8 стран [11]. Целью исследования было оценить точность КТ-КАГ и КТП (перфузионной КТ) в идентификации стенозов КА $\geq 50\%$, вызывающих дефект перфузии миокарда ЛЖ. Всем пациентам проводили ОФЭКТ сердца, инвазивную КАГ, КТ с перфузией миокарда на фоне введения аденозина, КТ-КАГ. Комбинация КТ-КАГ+КТП продемонстрировала чувстви-

тельность 87% и специфичность 74% в идентификации женщин с обструктивной формой ИБС. Важно, что у женщин комбинация КТ-КАГ с КТП в определении обструктивной ИБС значительно превзошла КТ-КАГ с АУС 0,92 (95% ДИ 0,86—0,7) для КТ-КАГ+КТП по сравнению с 0,83 (95% ДИ 0,75—0,89) для КТ-КАГ. Такая же тенденция отмечена и для мужчин, показатель АУС составил 0,89 (95% ДИ 0,84—0,92) для КТ-КАГ, КТ-КАГ+КТП 0,84 (0,8—0,89) по сравнению с 0,66 (95% ДИ 0,60—0,72) для ОФЭКТ ($p < 0,0001$).

По данным J. Yang и соавт. [12], изучение перфузии миокарда методом КТ с фармакологическим стресс-тестом обеспечивает выявление гемодинамически значимых стенозов КА со специфичностью 91% и чувствительностью 62% по сравнению с инвазивным определением фракционно-го резерва кровотока, с положительной и отрицательной прогностической ценностью 85% и 73% соответственно.

В нашем исследовании чувствительность и специфичность объемной КТ сердца в фармакологической пробе с АТФ мы оценивали по данным индекса РМП по сравнению с наличием ИБС по данным комплексного обследования (неинвазивными стресс-тестами и КАГ). Предложенный нами расчетный показатель «индекс РМП»

продемонстрировал высокую чувствительность и специфичность в выявлении ИБС: чувствительность составила 75%, специфичность — 100%.

Заключение

У пациентов с верифицированным диагнозом стабильной ишемической болезни сердца как с интактными коронарными артериями, так и с обструктивным изменением коронарных артерий объемная компьютерная томография сердца с фармакологической пробой с натрия аденозинтрифосфатом с расчетом индекса резерва миокардиальной перфузии в зонах нарушения перфузии миокарда левого желудочка продемонстрировала высокую чувствительность и специфичность метода в верификации ишемии миокарда левого желудочка. Метод объемной компьютерной томографии сердца с фармакологической пробой с натрия аденозинтрифосфатом может быть рекомендован для верификации ишемии миокарда.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Бойцов С.А., Зайратьянц О.В., Андреев Е.М., Самородская И.В. Сравнение показателей смертности от ишемической болезни сердца среди мужчин и женщин старше 50 лет в России и США. *Российский кардиологический журнал*. 2017;146(6):100-107. Boytsov SA, Zayratyantz OV, Andreev EM, Samorodskaya IV. Comparison of mortality rates from coronary heart disease among men and women over 50 in Russia and the United States. *Rossiiskij kardiologičeskij žurnal*. 2017;146(6):100-107. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-100-107>
- 2019 Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(2):3757. 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Coronary Syndrome. *Rossiiskij kardiologičeskij žurnal*. 2020;25(2):3757. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-2-3757>
- Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. Stable ischemic heart disease. Clinical guidelines 2020. *Rossiiskij kardiologičeskij žurnal*. 2020;25(11):4076. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4076>
- Zamorano JL, Pinto FJ, Solano-López J, Bucciarelli-Ducci C. The year in cardiovascular medicine 2020: imaging. *European Heart Journal*. 2021;42(7):740-749. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1035>
- Соболева Г.Н., Гаман С.А., Шария М.А., Терновой С.К., Карпов Ю.А. Патент РФ на изобретение №2729030 «Способ диагностики ишемии миокарда методом объемной компьютерной томографии в сочетании с фармакологической пробой аденозинтрифосфатом». Публикация 03.08.20. Soboleva GN, Gaman SA, Shariya MA, Ternovoy SK, Karpov YA. Patent of RF on izobretenie №2729030 «Sposob diagnostiki ishemii miokarda metodom ob»emnoj komp'yuternoj tomografii v sochetanii s farmakologičeskoy proboj adenozintrifosfatom». Publikacija 03.08.20. (In Russ.).
- Bischoff B, Bamberg F, Marcus R, Schwarz F, Becker HC, Becker A, Reiser M, Nikolaou K. Optimal timing for first-pass stress CT myocardial perfusion imaging. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2013;29(2):435-442. <https://doi.org/10.1007/s10954-012-0080-y>
- Blankstein R, Shturman LD, Rogers IS, Rocha-Filho JA, Okada DR, Sarwar A, Soni AV, Bezerra H, Ghoshhajra BB, Petranovic M, Loureiro R, Feuchtner G, Gewirtz H, Hoffmann U, Mamuya WS, Brady TJ, Cury RC. Adenosine-induced stress myocardial perfusion imaging using dual-source cardiac computed tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(12):1072-1084. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.06.014>
- Gerber BL, Belge B, Legros GJ, Lim P, Poncelet A, Pasquet A, Gisellu G, Coche E, Vanoverschelde JL. Characterization of acute and chronic myocardial infarcts by multidetector computed tomography: comparison with contrast-enhanced magnetic resonance. *Circulation*. 2006;113(6):823-833. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.529511>
- Минасян А.А., Соболева Г.Н., Гаман С.А., Шария М.А., Терновой С.К., Карпов Ю.А. Безопасность и эффективность объемной компьютерной томографии сердца в сочетании с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом в диагностике ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2020;60(11):57-65. Minasyan AA, Soboleva GN, Gaman SA, Shariya MA, Ternovoy SK, Karpov YA. Safety and efficacy of volumetric computed tomography of the heart in combination with pharmacological test with adenosine triphosphate in the diagnosis of coronary heart disease. *Kardiologiya*. 2020;60(11):57-65. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.11.n1258>
- George RT, Arbab-Zadeh A, Miller JM, Kitagawa K, Chang HJ, Bluemke DA, Becker L, Yousuf O, Texter J, Lardo AC, Lima JA. Adenosine stress 64- and 256-row detector computed tomography angiography and perfusion imaging: a pilot study evaluating the transmural extent of perfusion abnormalities to predict atherosclerosis causing myocardial ischemia. *Circulation. Cardiovascular Imaging*. 2009;2(3):174-182. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.108.813766>
- Vavere AL, Simon GG, George RT, Rochitte CE, Arai AE, Miller JM, Di Carli M, Arbab-Zadeh A, Dewey M, Niinuma H, Laham R, Rybicki FJ, Schuijff JD, Paul N, Hoe J, Kuribayashi S, Sakuma H, Nomura C, Yaw TS, Kofoed KF, Yoshioka K, Clouse ME, Brinker J, Cox C, Lima JA. Diagnostic performance of combined noninvasive coronary angiography and myocardial perfusion imaging using 320 row detector computed tomography: design and implementation of the CORE320 multicenter, multinational diagnostic study. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 2011;5(6):370-381. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2011.11.001>
- Yang J, Dou G, He B, Jin Q, Chen Z, Jing J, Di Carli MF, Chen Y, Blankstein R. Stress myocardial blood flow ratio by dynamic CT perfusion identifies hemodynamically significant CAD. *JACC. Cardiovascular Imaging*. 2020;13(4):966-976. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.06.016>

Поступила 12.04.2021

Received 12.04.2021

Принята к печати 25.05.2021

Accepted 25.05.2021

Фибрилляция предсердий после коронарного шунтирования у больных с локальным и диффузным поражением коронарного русла

© К.Г. ГАНАЕВ, Э.Е. ВЛАСОВА, А.А. ШИРЯЕВ, В.П. ВАСИЛЬЕВ, Д.М. ГАЛЯУТДИНОВ, Л.Н. ИЛЬИНА, Р.С. АКЧУРИН

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить частоту развития впервые выявленной фибрилляции предсердий (ФП) у больных с локальным и диффузным типом поражения коронарного русла в госпитальном периоде после изолированного коронарного шунтирования (КШ) с изучением возможной взаимосвязи развития послеоперационной фибрилляции предсердий (ПОФП) и параметров операции.

Материал и методы. Включено 227 больных, средний возраст 65 ± 9 лет, 75% мужчин. Рассмотрены две группы: Δ ($n=98$) — больные с диффузным поражением коронарных артерий (КА) и Λ ($n=129$) — больные с локальным поражением КА. Проведена послеоперационная оценка ритма: ежедневная регистрация электрокардиограммы (ЭКГ), непрерывное прикроватное мониторирование ЭКГ в течение 5 суток, холтеровское — на 5—7-е сутки после КШ. Медиана наблюдения составила 9 (7; 11) суток.

Результаты. ПОФП развилась у 61 (27%) из 227 больных: у 34 (35%) из 98 пациентов группы Δ и у 27 (21%) из 129 — группы Λ ; $p < 0,05$. Параметры КШ в группах Δ и Λ : индексы реваскуляризации равнозначны ($3,9 \pm 0,7$ и $3,8 \pm 0,5$ соответственно), средняя длительность искусственного кровообращения (ИК) и ишемии — выше в группе Δ (95 ± 19 по сравнению с 80 ± 15 мин, $p < 0,05$ и 67 ± 17 по сравнению с 55 ± 10 мин, $p < 0,05$). Однако предположение о влиянии длительности ИК и ишемии на развитие ПОФП не подтвердилось после сравнения этих параметров у больных с ПОФП и без ПОФП как в общей группе, так и раздельно в группах Δ и Λ .

Заключение. При диффузном характере поражения коронарных артерий частота развития фибрилляции предсердий в госпитальном периоде после изолированного коронарного шунтирования определенно возрастает. Для большего понимания роли тяжелого коронарного атеросклероза в развитии послеоперационной фибрилляции предсердий необходимо исследование с разграничением влияния факторов технологии реваскуляризации от органических особенностей миокарда предсердий и желудочков как следствия хронической коронарной болезни, более выраженной при диффузном поражении коронарных артерий.

Ключевые слова: послеоперационная фибрилляция предсердий, диффузное поражение коронарных артерий, коронарное шунтирование.

Информация об авторах:

Ганаев К.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-8438-2450>; e-mail: dr_ganaev@mail.ru

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>

Галяутдинов Д.М. — <https://orcid.org/0000-0002-0257-1398>

Ильина Л.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-2789-4844>

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

Автор, ответственный за переписку: Ганаев К.Г. — e-mail: dr_ganaev@mail.ru

Как цитировать:

Ганаев К.Г., Власова Э.Е., Ширяев А.А., Васильев В.П., Галяутдинов Д.М., Ильина Л.Н., Акчурин Р.С. Фибрилляция предсердий после коронарного шунтирования у больных с локальным и диффузным поражением коронарного русла. *Кардиологический вестник*. 2021;16(2):59–64. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211602159>

Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting in patients with local and diffuse coronary artery disease

© K.G. GANAEV, E.E. VLASOVA, A.A. SHIRYAEV, V.P. VASILIEV, D.M. GALYAUTDINOV, L.N. ILYINA, R.S. AKCHURIN

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To evaluate in-hospital incidence of newly diagnosed postoperative atrial fibrillation (POAF) after isolated coronary artery bypass grafting (CABG) depending on intraoperative data in patients with local and diffuse coronary artery lesions.

Material and methods. There were 227 patients aged 65±9 years (men 75%). Two groups were distinguished: D (n=98) — patients with diffuse coronary artery lesions and L (n=129) — patients with local coronary artery lesions. Postoperative heart rhythm control included daily ECG, continuous bedside ECG monitoring throughout 5 postoperative days, 24-hour ECG monitoring in 5—7 days after CABG. The follow-up period was 9 (7; 11) days.

Results. POAF occurred in 61 out of 227 (27%) patients: 34/98 (35%) in group D vs 27/129 (21%) in group L ($p<0.05$). Revascularization indexes were similar in both groups (3.9±0.7 and 3.8±0.5, respectively), mean time of cardiopulmonary bypass (CPB) and aortic cross-clamping (min) was longer in group D (95±19 vs 80±15 and 67±17 vs 55±10, respectively, $p<0.05$). However, an assumption about influence of CPB and intraoperative ischemia time on POAF was not confirmed after within-group and between-group comparison of these parameters.

Conclusion. In-hospital incidence of atrial fibrillation after isolated CABG is significantly higher in patients with diffuse coronary artery disease. Further studies with separation of features of surgical technology and atrial/ventricular structure are required for a better understanding of the role of diffuse coronary atherosclerosis in POAF.

Keywords: postoperative atrial fibrillation, diffuse coronary artery lesion, coronary artery bypass grafting.

Information about the authors:

Ganaev K.G. — <https://orcid.org/0000-0002-8438-2450>; e-mail: dr_ganaev@mail.ru

Vlasova E.E. — <https://orcid.org/0000-0003-2925-244X>

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

Vasiliev V.P. — <https://orcid.org/0000-0002-2297-6026>

Galyautdinov D.M. — <https://orcid.org/0000-0002-0257-1398>

Ilyina L.N. — <https://orcid.org/0000-0003-2789-4844>

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

Corresponding author: Ganaev K.G. — e-mail: dr_ganaev@mail.ru

To cite this article:

Ganaev KG, Vlasova EE, Shiryaev AA, Vasiliev VP, Galyautdinov DM, Ilyina LN, Akchurin RS. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting in patients with local and diffuse coronary artery disease. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(2):59–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211602159>

Введение

Впервые выявленная послеоперационная фибрилляция предсердий (ПОФП) является частым осложнением коронарного шунтирования (КШ): распространенность ее варьирует от 10 до 35% [1–3]. Пароксизм аритмии обычно развивается на 2–4-е сутки послеоперационного периода [4–7], часто становится причиной гемодинамической нестабильности и тромбоэмболических осложнений, а это утяжеляет течение госпитального послеоперационного периода, удлиняет пребывание в стационаре и вносит вклад в повышение госпитальной летальности [7–9]. Выявление факторов, связанных с развитием ПОФП, улучшит стратификацию риска ее возникновения после КШ и поможет планировать соответствующие профилактические мероприятия.

Многие ранее выполненные исследования выявили немало факторов риска развития ПОФП; среди них пожилой возраст, эпизод мерцательной аритмии в анамнезе, снижение функции левого желудочка, увеличение левого предсердия, сахарный диабет и ожирение [2, 10, 11]. Известно, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) является независимым фактором риска возникновения фибрилляции предсердий (ФП) [12]. Мы предположили, что развитие аритмии в раннем послеоперационном периоде может реализовываться по-разному у больных, имеющих неодинаковую тяжесть коронарного атеросклероза и что диффузный характер поражения может быть рассмотрен как фактор, влияющий на риск развития ПОФП. Когорта больных с диффузным поражением коронарных артерий (КА) представляет особый интерес ввиду возрастающей доли таких больных среди кандидатов на КШ; причина-

ми этого являются распространение чрескожных коронарных вмешательств и внедрение эффективных протоколов медикаментозной терапии ИБС. Раздельное рассмотрение ПОФП в группах с локальным и диффузным поражением коронарных артерий обосновывается не только потенциальными структурными различиями предсердий на фоне ишемии, но и важными отличительными особенностями вмешательств (время ишемии и искусственного кровообращения (ИК), применение дополнительных хирургических техник, травма сердца).

Цель исследования — оценить частоту развития впервые выявленной ФП у больных с локальным и диффузным типом поражения коронарного русла в госпитальном периоде после изолированного КШ с изучением возможной взаимосвязи развития ПОФП и параметров операции.

Материал и методы

Проспективное исследование. Изучены больные, прооперированные в отделе сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России в течение календарного года (2020 г.). Критерии включения — изолированное КШ и достижение полной реваскуляризации миокарда. Критерии исключения — ФП в анамнезе, клапанная дисфункция умеренной и тяжелой степени, заболевания щитовидной железы с нарушением гормональной функции, исходная хроническая сердечная недостаточность, развитие периоперационных осложнений (инфаркт миокарда, острая сердечная и дыхательная недостаточность, массивная кровопотеря), умершие в течение первых 3 суток послеоперационного периода без зарегистрированного пароксизма ФП. Таким образом, включено 227 больных.

В зависимости от характера поражения коронарных артерий больные разделены на две группы: с диффузным (группа Д, $n=98$, средний возраст — 65 ± 8 лет) и локальным (группа Л, $n=129$, средний возраст 64 ± 9 лет) поражением КА.

Критерием диффузного поражения коронарного русла считали малый (менее 2 мм) диаметр на протяжении 75% сегмента артерии, располагающегося дистальнее стеноза, независимо от наличия или отсутствия на этом участке атеросклеротической бляшки (критерий использовался при разработке шкалы SYNTAX Score).

Показаниями к операции служили: наличие «стволового» и/или многососудистого поражения КА, Syntax-score более 22, стенокардия напряжения или доказанная безболевая ишемия миокарда. Все без исключения КШ выполнялись on pump, в условиях ИК, кардиopleгии и гипотермии, с применением операционного микроскопа и ультратонкого шовного материала. Периоперационное ведение было стандартным в обеих группах; в послеоперационном периоде все больные получали бета-блокатор (биспролол) 1,25–5 мг в сутки, начиная с 1-х суток после вмешательства.

Послеоперационное наблюдение за ритмом происходило путем непрерывного прикроватного мониторинга электрокардиограммы (ЭКГ) в течение 5 суток, ежедневной плановой регистрации ЭКГ, холтеровского мониторинга ЭКГ (ХМ ЭКГ) на 5–7-е сутки после КШ, а также дополнительных регистраций ЭКГ при симптомах аритмии. За критерий ПОФП приняли пароксизм длительностью 30 с и более.

Длительность наблюдения — послеоперационный госпитальный период.

У пациентов групп Д и Л определена частота развития ПОФП. Выполнен отдельный анализ основных операционных характеристик (длительность ИК и ишемии миокарда) и сопоставление их с частотой развития ПОФП. На втором этапе проведено сравнение этих же операционных характеристик у больных с ПОФП и без ПОФП как в общей когорте, так и отдельно в группах Д и Л.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы Statistica 10. Перед началом анализа количественных данных проведена их проверка на нормальность распределения (визуальный анализ гистограммы, асимметрия, эксцесс, коэффициент вариации, критерий Колмогорова—Смирнова). Количественные переменные представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD). Частота выявления признака представлена в виде абсолютного (n) и относительного значения (%). При сравнении двух независимых групп по количественным признакам использован параметрический критерий Стьюдента. Анализ сопряженности качественных признаков в группах проведен с помощью критерия χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Исходная клиническая характеристика больных групп Д и Л представлена в табл. 1. Большинство в обеих группах составили мужчины в возрасте старше 60 лет. Общепринятые факторы риска развития ИБС (курение, артериальная гипертензия и сахарный диабет) встречались в группах с сопоставимой частотой; также не отмечены статистически значимые различия по частоте сопутствующих заболеваний.

Дооперационная эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась с использованием стандартных доступов и режимов, оценка показателей (фракция выброса левого желудочка, размер левого предсердия, объем левого предсердия, площадь правого предсердия) — согласно рекомендациям по количественной оценке структур и функции камер сердца [13]. По дооперационным показателям ЭхоКГ группы диффузного и локального поражения не отличались.

В общей когорте оперированных впервые зарегистрированная ПОФП развилась в 27% случаев (61 из 227). При сравнении частоты развития ПОФП в группах она оказалась статистически значимо более высокой при диффузном поражении: 35% (34 из 98) в группе Д по сравнению с 21% (27 из 129) в группе Л; $p < 0,05$ (табл. 2).

Очевидно, что хирургическая реваскуляризация при диффузном поражении имеет свои особенности: из-за «сложного» дистального русла чаще используются специальные технические приемы (эндартерэктомия из коронарных артерий, пролонгированные анастомозы через атеросклеротическую бляшку, множественное дистальное шунтирование, наложение анастомозов с артериями диаметром менее 1,5 мм и др.), что требует более длительных кардиopleгии, гипотермии и ИК, а это, в свою очередь, может явиться причиной послеоперационных аритмий. Действительно, анализ параметров, характеризующих ход операции, показал статистически значимые различия (табл. 3): при равнозначных индексах реваскуляризации ($3,9\pm 0,7$ и $3,8\pm 0,5$) статистически значимо большими в группе Д ока-

Таблица 1. Исходная клинико-инструментальная характеристика больных групп диффузного (Д) и локального (Л) поражения коронарных артерий

Table 1. Baseline characteristics of patients in both groups

Показатель	Группа Д ($n=98$)	Группа Л ($n=129$)	p
Мужчины	73 (74)	98 (76)	$>0,05$
Возраст, лет	65 ± 8	64 ± 9	$>0,05$
Курение	34 (35)	44 (34)	$>0,05$
ИМТ, кг/м ²	27 ± 6	28 ± 5	$>0,05$
Постинфарктный кардиосклероз	56 (57)	66 (51)	$>0,05$
Артериальная гипертензия	92 (94)	123 (95)	$>0,05$
Сахарный диабет	25 (26)	27 (21)	$>0,05$
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/м ²	81 ± 7	85 ± 11	$>0,05$
ОНМК в анамнезе	9 (9)	8 (6)	$>0,05$
ФВ ЛЖ, %	55 ± 6	56 ± 5	$>0,05$
Размер левого предсердия, см	$3,7\pm 0,5$	$3,6\pm 0,4$	$>0,05$
Объем левого предсердия, мл	58 ± 5	57 ± 4	$>0,05$

Примечание. Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения $M\pm SD$, а также в виде абсолютного и относительного значения n (%). ИМТ — индекс массы тела; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Таблица 2. Частота развития послеоперационной фибрилляции предсердий при диффузном (группа Д) и локальном (группа Л) поражении коронарного русла

Table 2. Incidence of POAF in both groups

Показатель	Группа Д ($n=98$)	Группа Л ($n=129$)	p
Послеоперационная фибрилляция предсердий, n (%)	34 (35)	27 (21)	0,021

зались и средняя длительность ИК (95 ± 19 мин по сравнению с 80 ± 15 мин, $p < 0,05$), и средняя длительность ишемии (67 ± 17 мин по сравнению с 55 ± 10 мин, $p < 0,05$).

Чтобы подтвердить возможное влияние технических факторов операции на развитие ПОФП, мы провели второй этап исследования — сравнили длительность ИК и ишемии миокарда у больных с развившейся и неразвившейся ПОФП. Такой анализ проведен и в общей когорте ($n=227$), и отдельно в группах Д ($n=98$) и Л ($n=129$). Однако все три сравнения показали, что длительность ИК и ишемии миокарда у больных с аритмией и без аритмии были идентичными (табл. 4).

Дополнительно мы сравнили клинические характеристики больных с диффузным типом поражения КА с развившейся и не развившейся аритмией и также не выявили статистически значимых различий (табл. 5).

Обсуждение

ФП является наиболее распространенной аритмией послеоперационного периода после открытых вмешательств на сердце, частота которой превышает таковую в общей популяции населения на 40% [12]. В свете имеющихся научных данных в настоящее время ПОФП нельзя считать доброкачественной аритмией. Ее возникновение увеличивает количество периоперационных осложнений, длительность пребывания в стационаре и материальные расходы на госпитализацию, а также значительно ухудшает прогноз после КШ [13].

Точный генез ПОФП остается не совсем понятным; вероятно, он имеет многофакторный характер. Показано, что с ПОФП ассоциированы такие немодифицируемые факторы, как расширение предсердий, возрастной фиброз и структурное повреждение сердца [6, 14, 15]. Сформировалась концепция «уязвимости», предрасположенности некоторых пациентов к ФП. Электрофизиологический субстрат для возникновения и самоподдержания мерцательной арит-

мии может существовать исходно или может развиваться из-за неоднородной рефрактерности тканей предсердий после хирургии сердца [16]. Развивается ли эктопическая активность из легочных вен после операции, как это происходит у нехирургических пациентов, еще предстоит определить.

До недавнего времени не существовало единого критерия продолжительности пароксизма этой аритмии, который позволял бы сформулировать диагноз ПОФП; одни исследователи причисляли к ПОФП пароксизм, длящийся более 30 с [17, 18], другие — пароксизм длительностью более 15 мин [19, 20]. Новые рекомендации по ФП от 2020 г. четко определили понятие ФП с точки зрения длительности времени аритмии: эпизод относят к ПОФП при его длительности более 30 с [21].

Выявление среди кандидатов на КШ пациентов с высоким риском развития ПОФП остается клинически значимой и сложной задачей. Прогностическая значимость большинства общепринятых факторов, таких как возраст, ФП в анамнезе, традиционные ЭхоКГ-предикторы, достаточно низка. Даже попытки построить логистические регрессионные модели на основе до- и интраоперационных переменных не смогли предоставить набор надежных предикторов для прогнозирования развития ПОФП. Нами не найдены исследования, оценивающие диффузное поражение коронарного русла как фактора, возможно ассоциированного с развитием ПОФП.

Диффузный тип атеросклероза КА обуславливает тяжелое течение ИБС. Клиническая практика показывает, что доля больных с таким характером поражения среди кандидатов на КШ год от года растет, и это происходит на фоне тенденции к удлинению продолжительности жизни населения и распространению чрескожных вмешательств. На наш взгляд, эта категория пациентов представляет особый интерес в плане изучения возможностей хирургического лечения, его особенностей и результатов. Идея о различиях в величине риска развития ПОФП при диффузном и локальном поражении имеет как научно-логическую основу, так и практический смысл: при диффузной форме коронарного атеросклероза имеются отличительные особенности хирургической реваскуляризации — частые эндартерэктомии, пролонгированные анастомозы и другие техники, увеличивающие длительность ишемии миокарда и ИК. Не следует игнорировать вклад инволюционных процессов, происходящих в хронически ишемизированном миокарде: показано, что фиброз предсердной ткани как частый спутник течения ИБС увеличивает риск возникновения мерцательной аритмии после КШ [18].

В нашем исследовании частота развития ПОФП в общей когорте больных, подвергнутых изолированному КШ, согласуется с общепринятыми данными.

Таблица 3. Параметры операции у больных с диффузным (группа Д) и локальным (группа Л) типом поражения коронарного русла

Table 3. Intraoperative data in patients with diffuse (group D) and local (group L) coronary artery lesions

Показатель	Группа Д (n=98)	Группа Л (n=129)	p
Индекс реваскуляризации	3,9±0,7	3,8±0,5	>0,05
Длительность ИК, мин	95±19	80±15	<0,01
Время ишемии, мин	67±17	55±10	<0,01
Кровопотеря, мл	600±200	550±200	>0,05

Примечание. Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения $M \pm SD$. ИК — искусственное кровообращение.

Таблица 4. Параметры операции при развившейся и неразвившейся послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов групп диффузного (Д) и локального (Л) поражения коронарных артерий

Table 4. Intraoperative data in patients with and without POAF in groups of diffuse (D) and local (L) coronary artery lesions

Показатель	Группа Д (n=98)		p*	Группа Л (n=129)		p
	ФП (n=34)	без ФП (n=64)		ФП (n=27)	без ФП (n=102)	
Индекс реваскуляризации	3,9±0,8	3,8±0,6	>0,05	3,8±0,4	3,8±0,8	>0,05
Длительность ИК, мин	96±18	93±13	>0,05	82±13	79±7	>0,05
Длительность ишемии, мин	69±12	65±9	>0,05	57±11	56±13	>0,05
Кровопотеря, мл	650±150	600±150	>0,05	550±100	550±150	>0,05

Примечание. Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения $M \pm SD$. ИК — искусственное кровообращение.

Таблица 5. Исходные клинические характеристики больных группы диффузного поражения коронарных артерий (группы Д) с развившейся послеоперационной фибрилляцией предсердий и без нее
Table 5. Group of diffuse coronary artery disease (group D): comparison of baseline characteristics of patients with and without POAF

Показатель	Группа Д (n=98)		p
	ФП (n=34)	без ФП (n=64)	
Мужчины	25 (76)	48 (75)	>0,05
Возраст, лет	66±5	64±7	>0,05
Курение	11 (32)	23 (36)	>0,05
ИМТ, кг/м ²	27±4	27±3	>0,05
Постинфарктный кардиосклероз	21 (61)	35 (55)	>0,05
Артериальная гипертензия	32 (94)	60 (94)	>0,05
Сахарный диабет	10 (29)	15 (23)	>0,05
СКФ, мл/мин/м ²	83±9	79±7	>0,05
ОНМК в анамнезе	4 (12)	5 (8)	>0,05
ФВ ЛЖ, %	53±8	56±4	>0,05
Размер левого предсердия, см	3,8±0,4	3,7±0,5	>0,05
Объем левого предсердия, мл	59±4	57±5	>0,05

Примечание. Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения $M \pm SD$, а также в виде абсолютного и относительного значения n (%). ИМТ — индекс массы тела; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

При рассмотрении групп, разделенных на основании морфологического типа коронарной болезни, мы можем говорить о наличии статистически значимого увеличения частоты встречаемости ФП в послеоперационном периоде у больных с диффузным поражением коронарного русла в отличие от больных, имеющих локальные стенозы. Возникло предположение о влиянии технических факторов, отражающих величину операционной травмы и степень интраоперационной ишемии миокарда, поэтому эти параметры проанализированы у больных с диффузным и локальным поражением КА. Как и предполагалось, у больных с диффузным поражением КА длительность интраоперационной ишемии миокарда и ИК была статистически значимо больше. Но играют ли эти различия ведущую роль в различиях частоты развития послеоперационной аритмии? По всей вероятности нет: это подтверждается данными второй части анализа, в которой проведено сравнение длительности ишемии миокарда и ИК у больных с аритмией и без. Такое сравнение мы провели и в общей когорте, и отдельно в группах пациентов с диффузным и локальным поражением КА. Вывод — во всех трех случаях у больных с развившейся и не развившейся ПОФП длительность ишемии и ИК не различаются. Дополнительным доказательством этого является тот факт, что отсутствие ИК (при операциях off-pump) не снижает частоту развития ПОФП [22].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Filardo G, Damiano Jr, Ailawadi G, Thourani V.H, Pollock B.D, Sass DM, Phan TK, Nguyen H, Graca B. Epidemiology of new-onset AF following coronary artery bypass graft surgery. *Heart*. 2018;104(12):985-992. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312150>
2. Filardo G, Ailawadi G, Pollock B.D, Graca B, Sass D.M, Phan T.K, D.E. Montenegro, Thourani V, Damiano R. Sex differences in the epidemiology of new-onset in-hospital post-coronary artery bypass graft surgery AF: a large multicenter study. *Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2016;9(6):723-730. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003023>

Результаты анализа свидетельствуют о необходимости поиска более значимых факторов, тесно связанных с дефицитом кровоснабжения. Попытки такого поиска уже описаны. Так, сообщается об изучении взаимосвязи морфологического состояния предсердий с возникновением ФП после планового КШ; в качестве характеристик состояния предсердий рассматривались выраженность фиброза (по данным интраоперационной биопсии миокарда правого предсердия), размеры и параметры деформации предсердий. Анализ показал, что деформация левого предсердия (ЛП) в фазе резервуара, диаметр и индексированный объем ЛП статистически значимо ($p < 0,05$) коррелировали с возникновением ПОФП [18]. Выявлено также, что пациенты с тяжелым фиброзом имеют более выраженное снижение деформации ЛП в фазе резервуара ($p < 0,05$), а ПОФП у них возникала статистически значимо чаще ($p < 0,05$) [18].

Перспективной является дооперационная оценка параметров деформации ЛП путем применения технологии спекл-трекинг эхокардиографии. Такой опыт уже есть: тяжесть поражения коронарного русла имела обратно пропорциональную взаимосвязь с качественными и количественными параметрами деформации наджелудочковых камер сердца ($p < 0,05$) на фоне отсутствия патологических изменений их размеров и объемных параметров [23].

Отразится ли применение технологии спекл-трекинг-эхокардиографии на улучшении прогнозирования послеоперационных аритмий, предстоит еще изучить. Данные дальнейших исследований помогут оценить эффективность этого метода в повседневной клинической практике.

Выводы

При диффузном характере поражения коронарного русла частота впервые выявленной послеоперационной фибрилляции предсердий определенно возрастает. Большая длительность и значительная сложность операции, очевидно, не объясняют высокую частоту развития послеоперационной фибрилляции предсердий у больных с диффузным типом поражения коронарного русла.

Заключение

У больных ишемической болезнью сердца, имеющих тяжелое многососудистое поражение коронарных артерий диффузного типа, по-видимому более выражены структурные изменения в миокарде предсердий. Необходим поиск новых надежных факторов, отражающих эти изменения и позволяющих количественно их оценить; такая оценка внесет вклад в прогнозирование развития послеоперационной фибрилляции предсердий.

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

3. Magne J, Salerno B, Mohty D, Serena C, Rolle F, Piccardo A, Echahidi N, Le Guyader A, Abovans V. Echocardiography is useful to predict postoperative atrial fibrillation in patients undergoing isolated coronary bypass surgery: A prospective study. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*. 2019;8(2):104-113. <https://doi.org/10.1177/2048872616688419>
4. Pollock B.D, Filardo G, Graca B, Phan T.K, Ailawadi G, Thourani V, Damiano RJ, Edgerton J.R. Predicting new-onset post-coronary artery bypass graft AF with existing risk scores. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2018;105(1):115-121. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.06.075>
5. Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, Cox JL. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1993;56(3):539-549. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(93\)90894-N](https://doi.org/10.1016/0003-4975(93)90894-N)
6. Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, Rizzo RJ, Couper GS, VanderVliet M, Collins JJ Jr, Cohn LH, Burstin HR. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. *Circulation*. 1996;94(3):390-397. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.94.3.390>
7. Almassi GH, Schowalter T, Nicolosi AC, Aggarwal A, Moritz TE, Henderson WG, Tarazi R, Shroyer AL, Sethi GK, Grover FL, Hammermeister KE. Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event? *Annals of Surgery*. 1997;226(4):501-511. <https://doi.org/10.1097/00000658-199710000-00011>
8. El-Chami MF, Kilgo P, Thourani V, Lattouf OM, Delurgio DB, Guyton RA, Leon AR, Puskas JD. New-onset atrial fibrillation predicts longterm mortality after coronary artery bypass graft. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(13):1370-1376. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.058>
9. Filardo G, Hamilton C, Hebel RF Jr, Hamman B, Grayburn P. New-onset postoperative atrial fibrillation after isolated coronary artery bypass graft surgery and long-term survival. *Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2009;2(3):164-169. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.108.816843>
10. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, Barash PG, Hsu PH, Mangano DT; Investigators of the Ischemia Research and Education Foundation; Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA*. 2004;291(14):1720-1729. <https://doi.org/10.1001/jama.291.14.1720>
11. Melby SJ, George JF, Picone DJ, Wallace JP, Davies JE, George DJ, Kirklint JK. A time-related parametric risk factor analysis for postoperative atrial fibrillation after heart surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2015;149(3):886-892. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.11.032>
12. Jin R, Hiratzka LF, Grunkemeier GL, Krause A, Page US 3rd. Aborted off-pump coronary artery bypass patients have much worse outcomes than on-pump or successful off-pump patients. *Circulation*. 2005;112(9 suppl):1332-1337.
13. Saxena A, Dinh DT, Smith JA, Shardey GC, Reid CM, Newcomb AE. Usefulness of postoperative atrial fibrillation as an independent predictor for worse early and late outcomes after isolated coronary artery bypass grafting (multicenter Australian study of 19 497 patients). *The American Journal of Cardiology*. 2012;110(2):219-225. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.08.033>
14. Auer J, Weber T, Berent R, Ng CK, Lamm G, Eber B. Risk factors of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Journal of Cardiac Surgery*. 2005;20(5):42531. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8191.2005.2004123.x>
15. Hogue CW Jr, Creswell LL, Gutterman DD, Fleisher LA; American College of Chest Physicians. Epidemiology, mechanisms, and risks: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest*. 2005;128(suppl 2):9-16. https://doi.org/10.1378/chest.128.2_suppl.9S
16. Cox JL. A perspective of postoperative atrial fibrillation in cardiac operations. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1993;56(3):405-409. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(93\)90871-E](https://doi.org/10.1016/0003-4975(93)90871-E)
17. Her AY, Kim JY, Kim YH, Choi EY, Min PK, Yoon YW, Lee BK, Hong BK, Rim SJ, Kwon HM. Left atrial strain assessed by speckle tracking imaging is related to new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *The Canadian Journal of Cardiology*. 2013;29(3):377-383. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2012.06.006>
18. Ozben B, Akaslan D, Sunbul M, Filinte D, Ak K, Sari İ, Tigen K, Basaran Y. Postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting surgery: a two-dimensional speckle tracking echocardiography study. *Heart, Lung and Circulation*. 2016;25(10):993-999. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2016.02.003>
19. Gabrielli L, Corbalan R, Córdova S, Enríquez A, Mc Nab P, Verdejo HE, Godoy I, Zalaquett R, Lavandero S. Left atrial dysfunction is a predictor of postcoronary artery bypass atrial fibrillation: Association of left atrial strain and strain rate assessed by speckle tracking. *Echocardiography*. 2011;28(10):1104-1108. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2011.01518.x>
20. Başaran Ö, Tigen K, Gözübüyük G, Dündar C, Güler A, Taşar O, Biteker M, Karabay CY, Bulut M, Karahmet T, Kırcı C. Predictive role of left atrial and ventricular mechanical function in postoperative atrial fibrillation: a two-dimensional speckle-tracking echocardiography study. *Türk Kardiyoloji Dergisi*. 2016;44(1):45-52. <https://doi.org/10.5543/tkda.2015.11354>
21. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021;42(5):373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
22. Hakala T, Pitkanen O, Hartikainen J. Cardioplegic arrest does not increase the risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2004;25(3):415-418. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2003.12.016>
23. Khedr L, Elasfar A, Hekal S, ElGendy E, Abdulaal M, Elsokkary H, Ashmawy M. Assessment of left and right atrial geometrical changes in patients with stable coronary artery disease: Left and right atrial strain and strain rate imaging study. *The Egyptian Heart Journal*. 2018;70(2):101-106. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2018.02.003>

Поступила 12.04.2021

Received 12.04.2021

Принята к печати 25.05.2021

Accepted 25.05.2021

Тяжелый стеноз аортального клапана в сочетании с быстро прогрессирующим атеросклерозом у молодой женщины с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией: возможности хирургического и медикаментозного лечения

© У.В. ЧУБЫКИНА, М.В. ЕЖОВ, М.А. САИДОВА, Т.Э. ИМАЕВ, Н.А. ТМОЯН, П.П. МАЛЫШЕВ, И.А. АЛЕКСЕЕВА, М.Р. КАБАРДИЕВА, А.С. КОЛЕГАЕВ, П.М. ЛЕПИЛИН, Т.В. БАЛАХОНОВА, В.В. КУХАРЧУК

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Представлен клинический случай быстро прогрессирующего мультифокального атеросклероза в сочетании с формированием тяжелого стеноза аортального клапана и его транскатетерного протезирования впервые в мире у женщины 31 года с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией.

Ключевые слова: гомозиготная семейная гиперхолестеринемия, стеноз аортального клапана, мультифокальный атеросклероз.

Информация об авторах:

Чубыкина У.В. — <https://orcid.org/0000-0003-2760-2792>; e-mail: uliankachubykina@gmail.com

Ежов М.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1518-6552>

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

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

Тмоян Н.А. — <https://orcid.org/0000-0002-3617-9343>

Малышев П.П. — <https://orcid.org/0000-0001-8857-3636>

Алексеева И.А. — <https://orcid.org/0000-0001-9685-4569>

Кабардиева М.Р. — <https://orcid.org/0000-0002-7447-559X>

Колегаев А.С. — <https://orcid.org/0000-0002-5054-1310>

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

Балахонова Т.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7273-6979>

Кухарчук В.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7028-362X>

Автор, ответственный за переписку: Чубыкина У.В. — e-mail: uliankachubykina@gmail.com

Как цитировать:

Чубыкина У.В., Ежов М.В., Саидова М.А., Имаев Т.Э., Тмоян Н.А., Малышев П.П., Алексеева И.А., Кабардиева М.Р., Колегаев А.С., Лепилин П.М., Балахонова Т.В., Кухарчук В.В. Тяжелый стеноз аортального клапана в сочетании с быстро прогрессирующим атеросклерозом у молодой женщины с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией: возможности хирургического и медикаментозного лечения. *Кардиологический вестник*. 2021;16(2):65–71. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211602165>

Severe aortic valve stenosis with rapidly progressive atherosclerosis in a young woman with homozygous familial hypercholesterolemia: the possibilities of surgical and therapeutic treatment

© U.V. CHUBYKINA, M.V. EZHOV, M.A. SAIDOVA, T.E. IMAEV, N.A. TMOYAN, P.P. MALYSHEV, I.A. ALEKSEEVA, M.R. KABARDIEVA, A.S. KOLEGAEV, P.M. LEPILIN, T.V. BALAKHONOVA, V.V. KUKHARCHUK

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

The authors report the first case in the world of transcatheter aortic valve implantation in a 31-year-old woman with homozygous familial hypercholesterolemia complicated by rapidly progressive multifocal atherosclerosis and severe aortic valve stenosis.

Keywords: homozygous familial hypercholesterolemia, aortic valve stenosis, multifocal atherosclerosis.

Information about the authors:Chubykina U.V. — <https://orcid.org/0000-0003-2760-2792>; e-mail: uliankachubykina@gmail.comEzhov M.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1518-6552>Saidova M.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3233-1862>Imaev T.E. — <https://orcid.org/0000-0002-5736-5698>Tmoyan N.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3617-9343>Malyshev P.P. — <https://orcid.org/0000-0001-8857-3636>Alekseeva I.A. — <https://orcid.org/0000-0001-9685-4569>Kabardieva M.R. — <https://orcid.org/0000-0002-7447-559X>Kolegaev A.S. — <https://orcid.org/0000-0002-5054-1310>Lepilin P.M. — <https://orcid.org/0000-0003-2979-2542>Balakhonova T.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7273-6979>Kukharchuk V.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7028-362X>**Corresponding author:** Chubykina U.V. — e-mail: uliankachubykina@gmail.com**To cite this article:**

Chubykina UV, Ezhov MV, Saidova MA, Imaev TE, Tmoyan NA, Malyshev PP, Alekseeva IA, Kabardieva MR, Kolegaev AS, Lepilin PM, Balakhonova TV, Kukharchuk VV. Severe aortic valve stenosis with rapidly progressive atherosclerosis in a young woman with homozygous familial hypercholesterolemia: the possibilities of surgical and therapeutic treatment. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(2):65–71. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211602165>

Введение

В 1938 г. С. Müller впервые описал клинический случай развития инфаркта миокарда у молодого пациента с ксантомами и высоким уровнем холестерина в крови [1]. В 1952 г. доктор D. Bag и коллеги из New York Hospital-Cornell Medical Center впервые представили случай тяжелого стеноза аортального клапана у молодого мужчины 20 лет с ксантоматозом, приведшего к летальному исходу [2]. Эти клинические примеры описаны задолго до открытия генетического субстрата гиперхолестеринемии и внедрения эхокардиографии и компьютерной томографии.

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) является аутосомно-доминантным заболеванием, обусловленным наличием мутаций в генах рецептора липопротеидов низкой плотности (*LDLR*), апобелка В (*APOB*), пропротеинконвертазы субтилизин/кексин типа 9 (*PCSK9*), а в редкой аутосомно-рецессивной форме — в гене белка-адаптера рецептора липопротеидов низкой плотности (*LDLRAP1*), приводящих к существенному увеличению концентрации холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) в кровотоке и организме человека [3]. В зависимости от наследования мутантных аллелей в 1963 г. выделены гомозиготная и гетерозиготная формы СГХС [4]. Наиболее тяжелым вариантом СГХС является гомозиготная форма, которая относится к редким (орфанным) заболеваниям и встречается в популяции у 3–6 человек из миллиона [5]. Уровень ХС ЛНП у таких больных превышает 3–4 верхних границы нормы [6]. При гомозиготной СГХС в раннем детстве выявляются отложения холестерина в области век (ксантелазмы), сухожилий и суставов (ксантомы), липоидная дуга роговицы и быстро прогрессирующий генерализованный атеросклероз [7]. Патогномичным признаком гомозиготной СГХС является поражение корня аорты и аортального клапана, встречающиеся в 63–100% случаев [8], а кальцификация аортального клапана достигает 100% [9, 10]. В отсутствие лечения атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ) развиваются во второй декаде жизни, и больные умирают в третьей декаде жизни [11, 12]. Ле-

чение пациентов с гомозиготной СГХС основывается на гипополипидемической терапии в режиме высокой интенсивности, проведении афереза ЛНП, в большинстве случаев проводят хирургическое лечение атеросклеротических сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Представлен клинический случай быстро прогрессирующего мультифокального атеросклероза в сочетании с формированием тяжелого стеноза аортального клапана и его транскатетерным протезированием впервые в мире у молодой женщины с гомозиготной СГХС.

Клинический случай

Больная Т., 31 год, родилась и выросла в г. Смоленске, второй ребенок в семье. Имеет отягощенный семейный анамнез по гиперхолестеринемии и АССЗ (рис. 1).

В детском возрасте отмечено появление ксантом и ксантелазм (рис. 2), в возрасте 7 лет впервые выявлено повышение уровня общего холестерина до 23,0 ммоль/л. С 8-летнего возраста наблюдается в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России с диагнозом гомозиготной СГХС. При проведении ДНК диагностики выявлены 2 мутации в гене *LDLR* в гетерозиготном состоянии (Glu714_Le796del и Trp443Arg). С того же времени больная принимала симвастатин 80 мг, и по мере возможности ей проводили процедуры афереза ЛНП.

В 2011 г. в возрасте 22 лет у пациентки появились приступы стенокардии при умеренных физических нагрузках. При проведении коронарографии выявлены атеросклеротические изменения в передней нисходящей артерии со стенозированием просвета до 70%, окклюзия артерии тупого края, субтотальный стеноз в устье интермедиарной артерии, стеноз просвета правой коронарной артерии в проксимальном сегменте до 50%. 20.11.12 больной выполнено аутовенозное шунтирование артерии тупого края и интермедиарной артерии, бимаммарное шунтирование передней нисходящей артерии и правой коронарной артерии. В то же время у пациентки выявлен начальный стеноз аортального клапана и стенозирующий атеросклероз сонных артерий со стенозированием просвета правой внутренней сонной артерии (ВСА) до 55–60%,

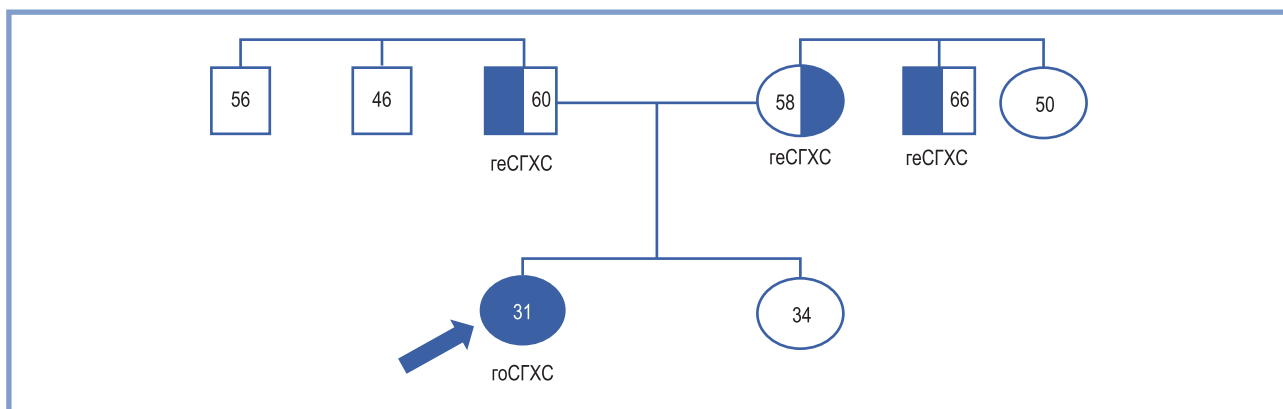


Рис. 1. Генеалогическое древо пациентки Т.

У отца 60 и матери 58 лет диагноз гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии подтвержден анализом ДНК, дядя по материнской линии (66 лет) перенес операцию коронарного шунтирования в возрасте до 55 лет. reCGXS — гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия; hoCGXS — гомозиготная семейная гиперхолестеринемия.

Fig. 1. Family tree of the patient T.

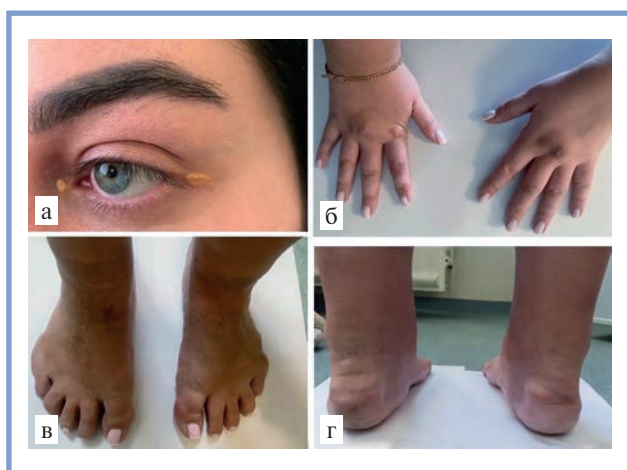


Рис. 2. Фенотипические признаки семейной гиперхолестеринемии у пациентки Т.

а — ксантелазмы в медиальном и латеральном уголках глаз; б — ксантомы на наружной поверхности кистей (в том числе после хирургического лечения); в, г — ксантомы наружной и боковой поверхности стоп, ахилловых сухожилий.

Fig. 2. Phenotypic signs of familial hypercholesterolemia in the patient T.

левой ВСА — до 70%. В 2011 г. ей назначен розувастатин 40 мг и присоединен эзетимиб 10 мг. В 2015 г. в возрасте 25 лет у больной появились эпизоды пре- и синкопальных состояний. При проведении дуплексного сканирования сонных артерий выявлено прогрессирование стеноза ВСА до 80%, и 14.09.15 выполнена баллонная ангиопластика с установкой стента Carotid Wallstent 9,0×40 мм (рис. 3). С 2019 г. в рамках международного клинического исследования пациентка получает инклизиран 300 мг подкожно 1 раз в 6 месяцев.

В возрасте 30 лет больная отметила появление одышки при минимальной физической нагрузке, по поводу чего госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. Несмотря на многокомпонентную гиполлипидемическую терапию, отмечено повышение уровня общего холестерина до 17,4 ммоль/л, ХС ЛНП до 15,9 ммоль/л, липопротеида(а) до 134 мг/дл. По результатам трансэзофагальной и чреспищеводной эхокар-

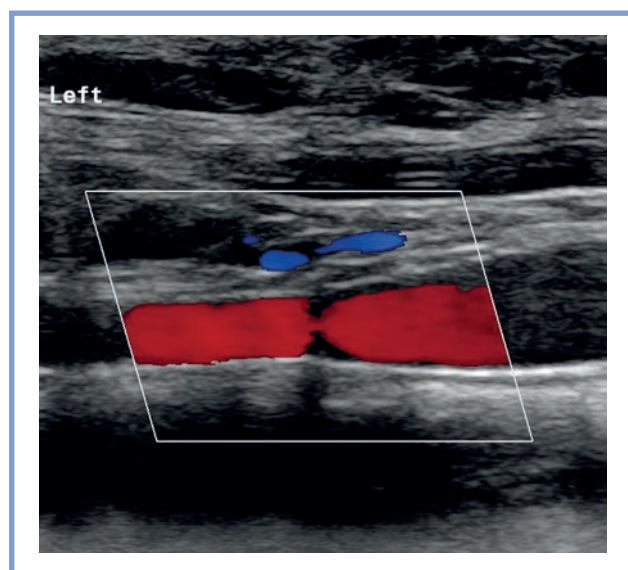


Рис. 3. Ультразвуковое исследование левой внутренней сонной артерии. Состояние после стентирования (5 лет наблюдения).

Отсутствуют дополнительные структуры в просвете стента (в режиме цветового картирования потока просвет дистальной трети общей сонной артерии, ее бифуркации и проксимального сегмента внутренней сонной артерии окрашивается полностью).

Fig. 3. Ultrasound of the left internal carotid artery after previous stenting (5-year follow-up).

диографии диагностирован стеноз аортального клапана тяжелой степени: площадь раскрытия аортального клапана (планиметрически) составила 0,9—1,0 см², максимальная скорость аортального кровотока — 3,3 м/с, средний градиент давления на аортальном клапане — 30 мм рт.ст., кальциноз аортального клапана 3-й степени. Стенки аорты в области корня и восходящего отдела значительно уплотнены, утолщение стенки левого желудочка до 1,2 см при нормальных размерах полостей сердца. Тяжелый симптомный стеноз аортального клапана, операция коронарного шунтирования в анамнезе, высокий риск повреждения маммарных шунтов при проведении открытого оперативного вмешательства послужили

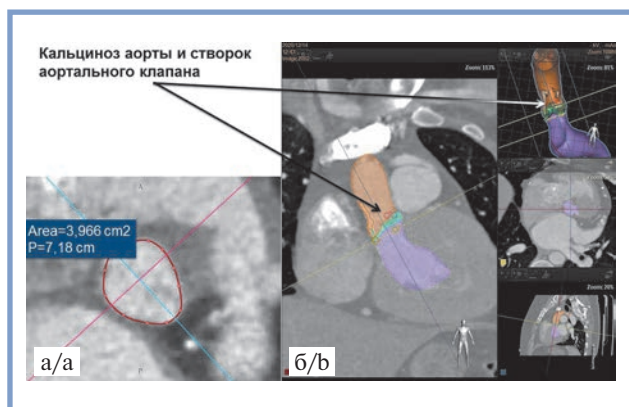


Рис. 4. Мультипланарная КТ реконструкция аортального клапана. а — мультипланарная реконструкция данных компьютерной томографии — уровень периметра кольца аортального клапана (выделен красной окружностью); б — автоматическая система мультипланарной реконструкции для планирования вмешательства на аортальном клапане (Heart Navigator).

Fig. 4. Multiplanar CT reconstruction of the aortic valve.

а — multiplanar reconstruction of CT data — level of aortic annulus (red circle); б — automatic multiplanar reconstruction system for aortic valve surgery (Heart Navigator).

показанием к тому, что 11.12.20 больной выполнена операция транскатетерной трансфеморальной имплантации аортального клапана биологическим протезом CoreValve Evolute R 26 мм (рис. 4).

После операции и в настоящее время состояние пациентки стабильное. Она продолжает прием статинов, эзетимиба, инклизирана, процедуры афереза ЛНП, и рассматривается вопрос о возможном добавлении к терапии ломитапида — ингибитора белка транспортера триглицеридов в печени.

Обсуждение

В 1913 г. впервые продемонстрирована роль высокого уровня холестерина в развитии атеросклероза [13], впоследствии определены молекулярные механизмы развития гиперхолестеринемии [14]. Среди основных генов, ассоциированных с развитием СГХС, в гене *LDLR* мутации встречаются в 90% случаев и включают более 2000 полиморфизмов с активностью рецепторов к ЛНП от 0 до 2% (нулевые мутации — полная потеря функции) и до 50% (частичная потеря функции) [15]. Гомозиготная форма СГХС опосредована наследованием от родителей двух мутантных аллелей в одном из генов. В представленном клиническом случае больная унаследовала от матери и отца разные мутации в гене *LDLR* (лаборатория Health in Code): первая мутация Glu714_Le796del считается ассоциированной с патогенным вариантом СГХС, приводящим к полной потере функции рецепторов к ЛНП; вторая мутация Trp443Arg с большой вероятностью считается патогенной.

Больные с гомозиготной СГХС имеют чрезвычайно высокие уровни общего холестерина и ХС ЛНП с рождения (общий холестерин более 13 ммоль/л, ХС ЛНП более 9 ммоль/л). Такие уровни холестерина сопровождаются ранней манифестацией АССЗ и развитием стеноза аортального клапана [7–10]. По данным международного регистра пациентов с гомозиготной СГХС НССС (HoFH International Clinical Collaborators), у 220 пациентов из 17 стран средний возраст на момент установле-

ния диагноза составил $17,7 \pm 17,4$ года, средний возраст манифестации первого инфаркта миокарда или протезирования аортального клапана — $35,7 \pm 8,3$ года, наиболее ранний — 17 лет, тогда как средний возраст смертельного исхода заболевания — $42,4 \pm 19,5$ года, а самый ранний — 13 лет [16]. Преобладающая часть (67%) фатальных исходов связана с АССЗ. На момент включения в международный регистр 188 (85%) больных получали гиполипидемическую терапию: статины в режиме высокой интенсивности — 124 (66%), эзетимиб — 127 (68%), ингибиторы PCSK9 — 53 (28%), аферез ЛНП — 40 (21%) [16]. В турецком национальном регистре пациентов с гомозиготной СГХС (А-НП1), включившем 88 пациентов (средний возраст 27 ± 11 лет, 41% женщин), первые клинические проявления заболевания возникли в возрасте 10 ± 10 лет, а диагноз верифицирован в возрасте 12 ± 11 лет, у 31% больных — до 7 лет [17]. Ишемическая болезнь сердца выявлена у 57,8% больных; всем пациентам проводили процедуры афереза ЛНП, 11 (12,5%) больным — еженедельно. Однако целевого уровня ХС ЛНП достигли лишь 5,7% пациентов [17].

Наша больная принимала статины в максимальной дозе с 7 лет, с того же времени ей проводили процедуры афереза ЛНП 1 раз в 2 нед, однако в последние годы нерегулярно. Несмотря на выявленную мутацию с полной потерей функциональной активности рецепторов к ЛНП, что объясняет низкую эффективность гиполипидемической терапии, раннее проведение афереза ЛНП, скорее всего, привело к отсрочке проявлений ишемической болезни сердца у больной до 22 лет. Эти данные наглядно демонстрируют необходимость диагностики СГХС на ранних этапах жизни больных и как можно более ранней инициации эффективных методов лечения.

Лечение гомозиготной СГХС базируется на использовании многокомпонентной гиполипидемической терапии с момента верификации диагноза. Статины частично ингибируют 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазу — основной регуляторный фермент, участвующий в синтезе эндогенного холестерина. В результате этого повышается экспрессия рецепторов к ЛНП на поверхности гепатоцитов [18]. Для эффективной работы этого механизма необходима хотя бы частичная функциональная активность рецепторов к ЛНП. При гомозиготной СГХС у пациентов с низкой остаточной активностью рецепторов к ЛНП (<2%), как в описанном нами случае, статины в максимальной дозе приводят к снижению уровня ХС ЛНП лишь на 10–25% [15, 19, 20]. Механизм действия ингибитора абсорбции холестерина эзетимиба связан с блокированием белка, ответственного за всасывание холестерина в тонком кишечнике. Присоединение к статинам эзетимиба приводит к дополнительному снижению уровня ХС ЛНП на 10–15% и снижению частоты развития ССО [21, 22].

К новому классу препаратов, применяемому в клинической практике при выраженной гиперхолестеринемии, относятся ингибиторы PCSK9. Механизм действия этих препаратов связан с ингибированием кофермента PCSK9, активность которого проявляется в снижении уровня рецепторов к ЛНП в гепатоцитах. Как и при терапии статинами, для эффективной работы ингибиторов PCSK9 требуется, по меньшей мере, частичная функциональная активность рецепторов к ЛНП [23]. В исследованиях Trial Evaluating PCSK9 Antibody in Subjects with LDL Receptor

Abnormalities (TESLA) и Trial Assessing Long Term Use of PCSK9 Inhibition in Subjects With Genetic LDL Disorders (TAUSSIG) выявлено, что ингибитор PCSK9 эволокумаб имел меньшую эффективность у больных с гомозиготной СГХС с нулевыми мутациями по сравнению с лицами с частичной активностью рецепторов к ЛНП [24, 25]. Терапия эволокумабом приводила к снижению уровня ХС ЛНП примерно на 20% [24, 25]. В представленном случае, учитывая данные генетического анализа, свидетельствующие об отсутствии рецепторов к ЛНП, ингибиторы PCSK9 не назначались, и в мае 2019 г. больная включена в клиническое исследование по приему препарата инклизиран. Препарат инклизиран представляет собой малую интерферирующую РНК, подавляющую экспрессию гена *PCSK9*. Существенная особенность инклизирана состоит в том, что его гиполипидемический эффект сохраняется длительное время после однократного введения, и поэтому его можно вводить 1 раз с интервалом в 6 месяцев. Пилотное исследование ORION-2 оценило эффективность терапии инклизираном у 4 пациентов с гомозиготной СГХС. Трое из четверых пациентов достигли стойкого снижения уровня ХС ЛНП от 17,5% до 37% к 180-му дню исследования, что дало основание для проведения III фазы исследования ORION-5 у этой же категории больных, которое продолжается до настоящего времени [26].

Принципиально другим препаратом, одобренным для лечения пациентов с гомозиготной СГХС в России с 2021 г., является ломитапид. Механизм действия препарата направлен на ингибирование микросомального белка, переносящего триглицериды, и предотвращение образования холестерина липопротеидов очень низкой плотности в печени. Терапия ломитапидом у пациентов с гомозиготной СГХС во II и III фазах исследования ассоциировалась с дозозависимым снижением ХС ЛНП от 25 до 51% [27]. К побочным проявлениям приема ломитапида относятся желудочно-кишечные симптомы и развитие жировой инфильтрации печени, частота этих осложнений уменьшается при длительном лечении [27].

На сегодняшний день наиболее эффективным методом лечения гомозиготной СГХС является экстракорпоральное удаление атерогенных ЛНП — аферез липопротеидов. Метод приводит к снижению уровня ХС ЛНП на 50—70%, риска развития ССО на 80—90% и регрессии кожных ксантом [14, 28, 29]. Концентрация ХС ЛНП возвращается к исходной в течение 2 нед после процедуры афереза ЛНП [30], что обуславливает необходимость еженедельного проведения афереза ЛНП [31]. Назначение медикаментозной гиполипидемической терапии снимает эту проблему. К сожалению, как в России, так и в большинстве стран мира аферез доступен в единичных центрах. В представленном случае больной в детском и юношеском возрасте аферез ЛНП проводили регулярно 1 раз в 2 нед, однако в настоящее время процедуры проводятся эпизодически.

В 2019 г. Европейское общество кардиологов рекомендовало измерять уровень липопротеида(а) по меньшей мере один раз в жизни у каждого человека, в особенности у лиц с СГХС [32]. По сравнению с гетерозиготной СГХС при гомозиготной форме больные имеют более высокие уровни липопротеида(а) [33]. Липопротеид(а) представляет собой частицу ЛНП, в которой апобелок В100 связан с апобелком(а) ковалентной дисульфидной связью [34]. Рядом исследователей доказано, что повышенный уровень липопротеида(а) является независимым

предиктором развития ишемической болезни сердца, ишемического инсульта, периферического атеросклероза и ассоциирован с возникновением аортального стеноза, включая пациентов с СГХС [35]. У нашей пациентки уровень липопротеида(а) достигает 136 мг/дл, что почти в 4 раза превышает значение нормы. В настоящее время эффективных методов коррекции повышенного уровня липопротеида(а) не существует, за исключением ингибиторов PCSK9 и проведения селективного афереза липопротеида(а), снижающих его концентрацию на 25—30% и 70—80% соответственно [36, 37].

Резистентная гиперхолестеринемия, несмотря на многокомпонентную гиполипидемическую терапию, развитие генерализованного атеросклероза в молодом возрасте и стеноза аортального клапана, является основанием для наблюдения таких пациентов в липидных центрах. У нашей больной АССЗ манифестировали в возрасте 22 лет в виде ишемической болезни сердца. Следует отметить, что выявленный у пациентки тяжелый коронарный атеросклероз длительное время протекал бессимптомно.

В литературе имеются немногочисленные данные о применении хирургических методов лечения у больных с гомозиготной СГХС и их дальнейшем наблюдении. Недавно опубликовано описание клинического случая, в котором пациенту (возраст 39 лет) в 14 лет установлен диагноз гомозиготной СГХС и начата терапия статинами и плазмаферезом [38]. В 24 года у пациента выявлены многососудистое поражение коронарных артерий и тяжелый стеноз аортального клапана, в связи с чем проведено хирургическое лечение по поводу каждого из состояний, однако уже через 3 года потребовалась повторная операция коронарного шунтирования. В дальнейшем больному регулярно проводились процедуры афереза ЛНП, терапия розувастатином, эволокумабом, эзетимибом. В последующие 12 лет госпитализаций по поводу ССО не было. В другом клиническом примере представлена женщина 38 лет с диагнозом гомозиготной СГХС, установленным в 17 лет [38]. В возрасте 21 года ей проведены операция коронарного шунтирования, замена аортального клапана механическим протезом и биопротезирование митрального клапана в связи с его выраженной недостаточностью. В дальнейшем проводились еженедельные сеансы афереза ЛНП, терапия аторвастатином, эволокумабом, эзетимибом. В последующие 17 лет ССО не возникали. Имеются также клинические примеры с первичным развитием тяжелого стеноза аортального клапана и более поздним прогрессированием коронарного атеросклероза до стенозирующего [39].

В представленном клиническом случае операция коронарного шунтирования проведена больной в возрасте 22 лет, тогда же выявлены начальные признаки стеноза аортального клапана. Через 9 лет, когда выявлен тяжелый стеноз аортального клапана, признаки ишемии миокарда при инструментальном обследовании не обнаружены. По данным мультиспиральной компьютерной коронароангиографии, шунты к коронарным артериям проходимы. В связи с этим принято решение о проведении транскатетерного протезирования аортального клапана. Ранее не описаны случаи проведения такого вмешательства молодым пациентам с гомозиготной СГХС, что затрудняло оценку функционирования аортального клапана в ближайшем и отдаленном периодах наблюдения. Имеется публикация, посвященная проведению

этой операции у женщины с гетерозиготной СГХС, однако уже в возрасте старше 70 лет [40].

Заключение

Рассмотренный клинический случай демонстрирует ряд проблем, с которыми сталкиваются врачи при ведении пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией: трудность верификации диагноза, запоздалое назначение и недостаточная эффективность терапии

и, как следствие, ранняя манифестация атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Наблюдение в липидных центрах в тесном контакте со специалистами по функциональным и ультразвуковым методам диагностики, с сердечно-сосудистыми хирургами во многом определяет эффективность лечения данной категории больных.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Müller C. Xanthomata, hypercholesterolemia, angina pectoris. *Journal of Internal Medicine*. 1938;95(S89):75-84. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1938.tb19279.x>
- Barr DP, Rothbard S, Eder HA. Atherosclerosis and aortic stenosis in hypercholesteremic xanthomatosis. *Journal of the American Medical Association*. 1954;156(10):943-947. <https://doi.org/10.1001/jama.1954.02950100019008>
- Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. *European Heart Journal*. 2016;37(17):1384-1394. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw028>
- Khachadurian AK. The inheritance of essential familial hypercholesterolemia. *The American Journal of Medicine*. 1964;37:402-407. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(64\)90196-2](https://doi.org/10.1016/0002-9343(64)90196-2)
- Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, Besseling J, Defesche JC, Sijbrands EJ, Roters van Lennep JE, Stalenhoef AF, Wiegman A, de Graaf J, Fouchier SW, Kastelein JJ, Hovingh GK. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *European Heart Journal*. 2015;36(9):560-565. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv058>
- France M, Rees A, Datta D, Thompson G, Capps N, Ferns G, Ramaswami U, Seed M, Neely D, Cramb R, Shoulders C, Barbir M, Pottle A, Eatough R, Martin S, Bayly G, Simpson B, Halcox J, Edwards R, Main L, Payne J, Soran H; for HEART UK Medical Scientific and Research Committee. HEART UK statement on the management of homozygous familial hypercholesterolaemia in the United Kingdom. *Atherosclerosis*. 2016;255:128-139. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.017>
- Fahed AC, Nemer GM. Familial hypercholesterolemia: the lipids or the genes? *Nutrition and Metabolism*. 2011;8(1):23. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-8-23>
- Fahed AC, Shabbani K, Andary RR, Arabi MT, Habib RH, Nguyen DD, Haddad FF, Moubarak E, Nemer G, Azar ST, Bitar FF. Premature valvular heart disease in homozygous familial hypercholesterolemia. *Cholesterol*. 2017;2017:3685265. <https://doi.org/10.1155/2017/3685265>
- Hoeg JM, Feuerstein IM, Tucker EE. Detection and quantitation of calcific atherosclerosis by ultrafast computed tomography in children and young adults with homozygous familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis and Thrombosis*. 1994;14(7):1066-1074. <https://doi.org/10.1161/01.atv.14.7.1066>
- Awan Z, Alrasadi K, Francis GA, Hegele RA, McPherson R, Frohlich J, Valenti D, de Varennes B, Marcil M, Gagne C, Genest J, Couture P. Vascular calcifications in homozygote familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2008;28(4):777-785. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.160408>
- Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Cole D, Hovingh GK, Kastelein JJ, Mata P, Raal FJ, Santos RD, Soran H, Watts GF, Abifadel M, Aguilar-Salinas CA, Akram A, Alnouri F, Alonso R, Al-Rasadi K, Banach M, Bogsrud MP, Bourbon M, Bruckert E, Car J, Corral P, Descamps O, Dieplinger H, Durst R, Freiburger T, Gaspar IM, Genest J, Harada-Shiba M, Jiang L, Kayikcioglu M, Lam CS, Latkovskis G, Laufs U, Liberopoulos E, Nilsson L, Nordestgaard BG, O'Donoghue JM, Sahebkar A, Schunkert H, Shehab A, Stoll M, Su TC, Susekov A, Widén E, Catapano AL, Ray KK. Familial hypercholesterolaemia: A global call to arms. *Atherosclerosis*. 2015;243(1):257-259. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.021>
- Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, Bruckert E, Defesche J, Lin KK, Livingston M, Mata P, Parhofer KG, Raal FJ, Santos RD, Sijbrands EJ, Simpson WG, Sullivan DR, Susekov AV, Tomlinson B, Wiegman A, Yamashita S, Kastelein JJ; International FH Foundation. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation: executive summary. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2014;21(4):368-374. <https://doi.org/10.1016/j.jaccard.2013.11.025>
- Konstantinov IE, Mejevoi N, Anichkov NM, Nikolai N. Anichkov and his theory of atherosclerosis. *Texas Heart Institute Journal*. 2006;33(4):417-423.
- Mytilinaiou M, Kyrou I, Khan M, Grammatopoulos DK, Randeve HS. Familial Hypercholesterolemia: New Horizons for Diagnosis and Effective Management. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9:707. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00707>
- Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, Kuivenhoven JA, Nordestgaard BG, Descamps OS, Steinhagen-Thiessen E, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF, Averna M, Boileau C, Borén J, Catapano AL, Defesche JC, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Masana L, Pajukanta P, Parhofer KG, Ray KK, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Wiegman A, Wiklund O, Chapman MJ; European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management: a position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal*. 2014;35(22):2146-2157. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu274>
- Hartgers M, Cuchel M, Hovingh GK, Blom DJ, Raal FJ. Clinical, demographic and genetic characteristics of homozygous familial hypercholesterolemia patients worldwide: Interim results from the hofhi international clinical collaborators (HICC) registry. *Atherosclerosis*. 2018;275:e80. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.221>
- Kayikcioglu M, Tokgozoglu L, Yilmaz M, Kaynar L, Aktan M, Durmuş RB, Gokce C, Temizhan A, Ozcebe OI, Akyol TK, Okutan H, Sag S, Gul OO, Salioglu Z, Yenercag M, Altunkeser BB, Kuku I, Yasar HY, Kurtoglu E, Kose MD, Demircioglu S, Pekkolay Z, Ilhan O. A nation-wide survey of patients with homozygous familial hypercholesterolemia phenotype undergoing LDL-apheresis in Turkey (A-HIT 1 registry). *Atherosclerosis*. 2018;270:42-48. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.034>
- Stancu C, Sima A. Statins: mechanism of action and effects. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2001;5(4):378-87. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2001.tb00172.x>
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Averna M, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal*. 2013;34(45):3478-90a. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv273>
- Krähenbühl S, Pavik-Mezzour I, von Eckardstein A. Unmet Needs in LDL-C Lowering: When Statins Won't Do! *Drugs*. 2016;76(12):1175-1190. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0613-0>
- Gagné C, Gaudet D, Bruckert E, Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in pa-

- tients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 2002;105(21):2469-2475.
https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000018744.58460.62
22. Blazing MA, Giugliano RP, de Lemos JA, Cannon CP, Tonkin A, Ballantyne CM, Lewis BS, Musliner TA, Tershakovec AM, Lokhnygina Y, White JA, Reist C, McCagg A, Braunwald E. On-treatment analysis of the Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT). *American Heart Journal*. 2016;182:89-96.
https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.09.004
 23. Steinberg D, Witztum JL. Inhibition of PCSK9: a powerful weapon for achieving ideal LDL cholesterol levels. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106(24):9546-9547.
https://doi.org/10.1073/pnas.0904560106
 24. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, Wasserman SM, Stein EA. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolemia (TESLA part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9965):341-350.
https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61374-X
 25. Raal FJ, Hovingh GK, Blom D, Santos RD, Harada-Shiba M, Bruckert E, Couture P, Soran H, Watts GF, Kurtz C, Honarpour N, Tang L, Kasichayanula S, Wasserman SM, Stein EA. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study. *The Lancet. Diabetes and Endocrinology*. 2017;5(4):280-290.
https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30044-X
 26. Hovingh GK, Lepor NE, Kallend D, Stoekenbroek RM, Wijngaard PLJ, Raal FJ. Inclisiran Durably Lowers Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Expression in Homozygous Familial Hypercholesterolemia: The ORION-2 Pilot Study. *Circulation*. 2020;141(22):1829-1831.
https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044431
 27. Alonso R, Cuevas A, Mata P. Lomitapide: a review of its clinical use, efficacy, and tolerability. *Core Evidence*. 2019;14:19-30.
https://doi.org/10.2147/CE.S174169
 28. Stefanutti C, Vivencio A, S. Giacomo SD, Mazzarella B, Bosco G, Berni A. Aorta and coronary angiographic follow-up of children with severe hypercholesterolemia treated with low-density lipoprotein apheresis. *Transfusion*. 2009;49(7):1461-1470.
https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2009.02135.x
 29. Græsdal A, Bogsrud MP, Holven KB, Nenseter MS, Narverud I, Langslet G, Brekke M, Retterstøl K, Arnesen KE, Ose L. Apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia: the results of a follow-up of all Norwegian patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology*. 2012;6(4):331-339.
https://doi.org/10.1016/j.jacl.2012.03.004
 30. Kroon AA, van't Hof MA, Demacker PN, Stalenhoef AF. The rebound of lipoproteins after LDL-apheresis. Kinetics and estimation of mean lipoprotein levels. *Atherosclerosis*. 2000;152(2):519-526.
https://doi.org/10.1016/S0021-9150(00)00371-3
 31. Thompson GR, Catapano A, Saheb S, Atassi-Dumont M, Barbir M, Eriksson M, Paulweber B, Sijbrands E, Stalenhoef AF, Parhofer KG. Severe hypercholesterolemia: therapeutic goals and eligibility criteria for LDL apheresis in Europe. *Current Opinion in Lipidology*. 2010;21(6):492-498.
https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e3283402f53
 32. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halilidayer A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2020;41(1):111-188.
https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455
 33. Sjouke B, Yahya R, Tanck MWT, Defesche JC, de Graaf J, Wiegman A, Kastelein JJP, Mulder MT, Hovingh GK, Roeters van Lennep JE. Plasma lipoprotein(a) levels in patients with homozygous autosomal dominant hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology*. 2017;11(2):507-514.
https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.02.010
 34. Kraft HG, Menzel HJ, Hoppichler F, Vogel W, Utermann G. Changes of genetic apolipoprotein phenotypes caused by liver transplantation. Implications for apolipoprotein synthesis. *The Journal of Clinical Investigation*. 1989;83(1):137-142.
https://doi.org/10.1172/JCI113849
 35. Anagnostis P, Vaitis K, Mintziori G, Goulis DG, Mikhailidis DP. Non-coronary atherosclerotic cardiovascular disease in patients with familial hypercholesterolemia. *Current Medical Research and Opinion*. 2020;36(5):731-740.
https://doi.org/10.1080/03007995.2020.1734783
 36. Papademetriou V, Stavropoulos K, Papadopoulos C, Koutsampasopoulos K, Dimitriadis K, Tsioufis K. Role of PCSK9 Inhibitors in High Risk Patients with Dyslipidemia: Focus on Familial Hypercholesterolemia. *Current Pharmaceutical Design*. 2018;24(31):3647-3653.
https://doi.org/10.2174/1381612824666181010124657
 37. Pokrovsky SN, Afanasieva OI, Ezhov MV. Lipoprotein(a) apheresis. *Current Opinion in Lipidology*. 2016;27(4):351-358.
https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000319
 38. Alenizi MM, Almushir S, Suliman I. Surgical Management and Outcomes of Homozygous Familial Hypercholesterolemia in Two Cousins: A Rare Case Report. *Cureus*. 2020;12(11):e11692.
https://doi.org/10.7759/cureus.11692
 39. Jalel Z, Sobhi M, Skander BO, Adel K. Redux valvular surgery with coronary artery bypass graft in familial hypercholesterolemia. *Annals of Pediatric Cardiology*. 2014;7(1):61-63.
https://doi.org/10.4103/0974-2069.126563
 40. Nishikawa T, Tada H, Nakagawa-Kamiya T, Niwa S, Yoshida S, Mori M, Sakata K, Nohara A, Higashikata T, Kato H, Ino K, Takemura H, Takamura M, Kawashiri MA. A case with familial hypercholesterolemia complicated with severe systemic atherosclerosis intensively treated for more than 30 years. *Journal of Cardiology Cases*. 2020;22(5):216-220.
https://doi.org/10.1016/j.jccase.2020.06.012

Поступила 25.03.2021

Received 25.03.2021

Принята к печати 04.05.2021

Accepted 04.05.2021

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 не участвовали в подобных действиях, это также следует отметить в прилагаемом бланке направления.

Информированное согласие. Запрещается публиковать любую информацию, позволяющую идентифицировать 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 сообщать 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 изложении 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 правильность библиографических данных.

2. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать принятые работы. Датой регистрации статьи считается время 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 название 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., Сюндюкова 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>

Договор (публичная оферта)*

г. Москва

« _____ » _____ г.

Общество с ограниченной ответственностью «Издательство Медиа Сфера», именуемое в дальнейшем «Издатель», в лице генерального директора Немцовой Н.В., действующей на основании устава, с одной стороны, предлагает неопределенному кругу лиц, являющимися авторами, соавторами, иными правообладателями, имеющими право распоряжаться исключительным правом на результат интеллектуальной деятельности (далее — Автор), с другой стороны, далее совместно именуемые Стороны, заключить настоящий договор (далее — Договор) о нижеследующем.

1. ПРЕДМЕТ ДОГОВОРА

- 1.1. Автор предоставляет Издателю права на использование авторского произведения, направленного для безвозмездной публикации в один из издаваемых Издателем журналов (далее — Статьи), в установленных Договором пределах и на определенный Договором срок.
- 1.2. В соответствии с п.3 ст.438 ГК РФ настоящий Договор считается заключенным Автором с Издателем с момента направления Автором Статьи для публикации в один их журналов, издаваемых Издателем, перечень которых приведен в приложении №1 к настоящему Договору.
- 1.3. Автор гарантирует, что он является действительным правообладателем исключительных прав на Статью, что Статья является оригинальным произведением, не публиковавшимся ранее и не предоставленным для публикации в другие печатные и/или электронные издания.

2. ПРЕДОСТАВЛЯЕМЫЕ ИЗДАТЕЛЮ ПРАВА НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СТАТЬИ

2.1. По настоящему Договору Автор на безвозмездной основе предоставляет Издателю следующие права:

- 2.1.1. Право на воспроизведение Статьи или ее отдельных частей в любой материальной форме, в том числе на бумажных или электронных носителях в виде отдельного произведения либо в составных произведениях, в том числе в составе журналов, сборников, базах данных.
- 2.1.2. Право на распространение путем продажи и иного отчуждения Статьи или отдельных ее частей, воспроизведенных в соответствии с п.2.1.1. Договора.
- 2.1.3. Доведение Статьи и отдельных ее частей до всеобщего сведения таким образом, что любое лицо может получить доступ к произведению из любого места и в любое время по собственному выбору (доведение до всеобщего сведения).
- 2.1.4. Право на перевод или другую переработку Статьи и использование производного произведения в соответствии с п.2.1.1, 2.1.2., 2.1.3. Договора.
- 2.1.5. Право сублицензирования — предоставление прав использования Статьи и отдельных ее частей, установленные пп.2.1,1, 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4 Договора, третьим лицам.
- 2.1.6. Права использование Статьи или ее отдельных частей, установленные Договором, допускаются на территории Российской Федерации и всех других государств, где осуществляется охрана авторских прав.

2.2. Права, указанные в п.2.1. Договора, предоставляются Издателю на следующих условиях:

- 2.2.1. На условиях исключительной лицензии, срок действия которой начинается с даты передачи Статьи для публикации и действует в течение всего срока действия исключительных прав Автора, если Статья была опубликована Издателем.

В период действия условий исключительной лицензии Автор не вправе передавать третьим лицам права на Статью, предоставленные Издателю в соответствии с п.2.1. Договора.

- 2.2.2. На условиях исключительной лицензии, срок действия которой начинается с даты передачи Статьи для публикации и действует в течение года, если Статья не будет опубликована Издателем.

В период действия условий исключительной лицензии Автор не вправе передавать третьим лицам права на Статью, предоставленные Издателю в соответствии с п.2.1. Договора.

После истечения срока действия условий исключительной лицензии, Издатель продолжает пользоваться правами на Статью, предоставленными п.2.1. Договора, на условиях неисключительной лицензии в течение всего срока действия исключительных прав Автора.

В период действия условий неисключительной лицензии Автор может передавать права на Статью, указанные в п.2.1. Договора, любым третьим лицам по своему усмотрению.

3. ОТВЕТСТВЕННОСТЬ СТОРОН

3.1. Стороны в случае неисполнения или ненадлежащего исполнения своих обязательств по настоящему Договору несут ответственность в соответствии с нормами действующего законодательства Российской Федерации.

4. РАЗРЕШЕНИЕ СПОРОВ

4.1. Во всем остальном, что не предусмотрено настоящим Договором, Стороны руководствуются действующим законодательством Российской Федерации.

Все споры, связанные с заключением, толкованием, исполнением и расторжением договора, будут разрешаться Сторонами путем переговоров.

4.2. При наличии неурегулированных разногласий Сторон споры разрешаются в суде по месту нахождения Издателя в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации.

5. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

5.1. В случае предъявления к Издателю требований, связанных с нарушением исключительных авторских и иных прав интеллектуальной собственности третьих лиц при создании Статьи или в связи с заключением Автором настоящего Договора, Автор обязуется:

- немедленно, после получения уведомления Издателя, принять меры к урегулированию споров с третьими лицами, при необходимости вступить в судебный процесс на стороне Издателя и предпринять все зависящие от него действия с целью исключения Издателя из числа ответчиков;
- возместить Издателю понесенные судебные расходы, расходы и убытки, вызванные применением мер обеспечения иска и исполнения судебного решения, и выплаченные третьему лицу суммы за нарушение авторских, исключительных и иных прав интеллектуальной собственности, а также иные убытки, понесенные Издателем в связи с несоблюдением Автором гарантий, предоставленных им по настоящему Договору.

5.2. В соответствии со ст. 6. ФЗ «О персональных данных» №152-ФЗ от 27 июля 2006 года в период с момента заключения настоящего Соглашения и до прекращения обязательств Сторон по настоящему Соглашению Автор выражает согласие на обработку Издателем следующих персональных данных Автора: фамилия, имя, отчество; индивидуальный номер налогоплательщика (ИНН); дата и место рождения; сведения о гражданстве; реквизиты документов, удостоверяющих личность; адреса места регистрации и фактического места жительства; адреса электронной почты; почтовый адрес с индексом; номера контактных телефонов; номера факсов; сведения о местах работы.

5.3. Издатель вправе производить обработку указанных персональных данных в целях исполнения настоящего Договора, в том числе выполнения информационно-справочного обслуживания Автора. Под обработкой персональных данных понимаются действия (операции) с персональными данными, включая сбор, систематизацию, накопление, хранение, уточнение (обновление, изменение), использование, распространение (в том числе передача третьим лицам), обезличивание, блокирование и уничтожение персональных данных.

5.4. Автор вправе отозвать согласие на обработку персональных данных, направив Издателю соответствующее уведомление в случаях, предусмотренных законодательством РФ.

Издатель: _____

*Для журналов, выпускаемых издательством «Медиа Сфера», а именно: 1. Анестезиология и реаниматология; 2. Архив патологии; 3. Вестник оториноларингологии; 4. Вестник офтальмологии; 5. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры; 6. Доказательная гастроэнтерология; 7. Доказательная кардиология; 8. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко; 9. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова; 10. Кардиологический вестник; 11. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия; 12. Клиническая дерматология и венерология; 13. Лабораторная служба; 14. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология; 15. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена; 16. Оперативная хирургия и клиническая анатомия; 17. Проблемы репродукции; 18. Проблемы эндокринологии; 19. Профилактическая медицина; 20. Российская ринология; 21. Российская стоматология; 22. Российский вестник акушера-гинеколога; 23. Стоматология; 24. Судебно-медицинская экспертиза; 25. Флебология; 26. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова; 27. Эндоскопическая хирургия.



МЕДИА
СФЕРА

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛЫ ИЗДАТЕЛЬСТВА

на сайте mediasphera.ru



Подписка на почте:

- онлайн, не выходя из дома: podpiska.pochta.ru
- в отделениях связи по подписным индексам (указаны на странице выходных данных)

Подписка через агентства, в том числе для юридических лиц:

- «Агентство Книга-Сервис»: акс.ru
- «Урал-Пресс»: ural-press.ru

По вопросам подписки:

- zakaz@mediasphera.ru
- +7 495 482 4329

Прадакса®
дабигатрана этексилат

Праксбайнд®
идаруцизумаб

ВАШ ВЫБОР – ЕЕ БУДУЩЕЕ!

**Прадакса® – это единственный#
НОАК, сочетающий 4 преимущества
по сравнению с хорошо
контролируемым варфарином¹:**

- ✓ Снижение на 24%* риска ишемического инсульта^{1,2}
- ✓ Снижение на 20%** риска сердечно-сосудистой смерти³
- ✓ Снижение на 72%** риска внутримозговых кровоизлияний³
- ✓ Возможность нейтрализации в неотложной ситуации⁴⁻⁶

*Среди лекарственных препаратов в Государственном реестре лекарственных средств по состоянию на 12.12.2019, доступно по ссылке: <https://grfs.rosminzdrav.ru/grfs.aspx>. **Снижение относительного риска для дозировки 150 мг у пациентов с ФП. #Снижение относительного риска при назначении согласно инструкции у пациентов с ФП, ФП – фибрилляция предсердий.

1. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2009;361:1139–1151. 2. Pradaxa; EU, SmpC, доступно по ссылке http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf, дата доступа - 11.12.2019. 3. Lip GY et al. Thromb Haemost. 2014; 111: 933–942. 4. Raval AN et al. Circulation. 2017;135:e604–e633. 5. Eikelboom JW et al. Br J Anaesth. 2017. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Праксбайнд, ЛП-005017.

ПРАДАКСА® 150 мг. Краткая инструкция по медицинскому применению. Регистрационный номер: ЛП-000872 (для дозировки 150 мг). МНН: дабигатрана этексилат. Лекарственная форма: капсулы. Состав: одна капсула содержит действующее вещество 172,95 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 150 мг дабигатрана этексилата. **Код АТХ: B01AE07. Показания:** профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у взрослых пациентов с неконтролируемой фибрилляцией предсердий и одним или более факторами риска, такими как перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА), возраст ≥ 75 лет, хроническая сердечная недостаточность (\geq II функционального класса по классификации NYHA), сахарный диабет, артериальная гипертензия, сосудистое заболевание (перенесенный инфаркт миокарда, заболевание периферических артерий или атеросклеротическая бляшка в аорте); лечение и профилактика рецидивов острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. **Противопоказания:** известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрана этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК < 30 мл/мин); активное клинически значимое кровотечение; поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; наличие состояний, при которых повышен риск больших кровотечений, в том числе: имеющиеся или недавние изъязвления ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутримозговое кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутримозговые или внутримозговые сосудистые аномалии, одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), пророчных гепаринов (фондапаринус и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, эликсбайнд и др.), за исключением случаев перехода лечения с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериальной катетера или при выполнении катетерной абляции при фибрилляции предсердий; одновременное назначение мощных ингибиторов P-гликопротеина: кетоканазол для системного применения, циклопропила, итраконазола, такролимуса и дронедрона; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие протезированного клапана сердца, требующего назначения антикоагулянтной терапии; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют). **Способ применения и дозы:** капсулы следует принимать внутрь, независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок. Не следует скрывать капсулу. **Особые указания при изъятии капсулы из блистера:** оторвите один индивидуальный блистер от блистер-упаковки по линии перфорации; выньте капсулу из блистера, оставив фольгу; не выдавливайте капсулы через фольгу. **Побочное действие.** Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$ случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, кожный геморрагический синдром, ургентные кровотечения, в т.ч. гематурия. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания. Риск развития кровотечений.** Применение препарата ПРАДАКСА, так же как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение уровня гемоглобина и/или гематокрита по невыясненным причинам или снижение АД является основанием для поиска источника кровотечения. В ситуациях опасного для жизни или неконтролируемого кровотечения, когда требуется быстрое прекращение антикоагулянтного эффекта дабигатрана, доступен специфический антагонист Прадакса® (идаруцизумаб). **Тщательное наблюдение** в отношении признаков кровотечения или анемии рекомендуется на протяжении всего периода лечения, особенно если присутствуют сразу несколько факторов риска. **Условия хранения.** Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги при температуре не выше 25 °С. Не помещайте капсулы в таблетки и организаторы для лекарств, за исключением тех, в которых они могут оставаться в оригинальной упаковке (блистер). Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

ПРАКСБАЙНД®. Краткая инструкция по медицинскому применению. Регистрационный номер: ЛП-005017. Междоузловое непатентованное наименование: идаруцизумаб. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения. **Состав:** на 1 флакон. **Действующее вещество:** идаруцизумаб 2,50000 г. **Показания к применению.** Препарат ПРАКСБАЙНД – это специфический антагонист дабигатрана, показанный пациентам, получающим лечение препаратом ПРАДАКСА, в тех ситуациях, когда требуется быстрое восстановление антикоагулянтных эффектов дабигатрана, а именно, при: экстренном хирургическом вмешательстве/неотложной процедуре; жизнеугрожающем или неконтролируемом кровотечении. **Противопоказания.** Возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют); гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным компонентам препарата. **Способ применения и дозы.** Рекомендуемая доза препарата составляет 5 г (2 флакона по 2,5 г/50 мл), препарат (2 флакона по 2,5 г/50 мл) вводится внутривенно в виде двух последовательных инфузий длительностью не более 5–10 мин каждая или в виде болюса. У ограниченного числа пациентов в течение 24 часа после приема идаруцизумаба наблюдалось восстановление концентрации несвязанного дабигатрана и сопутствующая пролонгация тестов на свертывание. Возможно применение второй дозы в 5 г препарата ПРАКСБАЙНД в следующих ситуациях: возобновление клинически значимого кровотечения вместе с увеличением времени свертывания или пациент нуждается во второй неотложной операции/срочной процедуре при увеличенном времени свертывания. Соответствующие параметры коагуляции – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), разведенное тромбофиновое время (РТВ) и жариновое время свертывания (ЗВС). **Лекарственные препараты для парентерального введения** перед назначением следует проверить на наличие механических включений и изменение цвета. **Препарат ПРАКСБАЙНД не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.** Введение препарата может быть осуществлено через ранее установленный венозный катетер. Катетер необходимо промыть стерильным раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%) до и после инфузии препарата. **Одновременное введение других препаратов через тот же венозный доступ не разрешается.** До начала использования запечатанный флакон может в течение 48 часов находиться при комнатной температуре (до 30 °С), если хранится во вторичной упаковке, защищающей от света. При комнатной температуре после вскрытия флакона идаруцизумаб сохраняет физическую и химическую стабильность в течение 6 часов. Раствор не должен оставаться на свету более чем на 6 часов. ПРАКСБАЙНД – препарат для однократного использования и не содержит консервантов. **Возобновление антигипертензивной терапии.** Применение препарата ПРАДАКСА может быть возобновлено через 24 ч после введения препарата ПРАКСБАЙНД при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Другие антигипертензивные препараты (например, низкомолекулярные гепарины) могут назначаться в любое время при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Отсутствие антигипертензивной терапии подвергает пациентов риску тромбообразования вследствие имеющихся у них заболеваний или патологических состояний. **Почечная недостаточность** у пациентов с нарушенной функцией почек коррекции дозы не требуется. **Почечная недостаточность** не влияет на ингибирующий эффект идаруцизумаба. **Побочное действие.** Безопасность препарата ПРАКСБАЙНД была изучена в исследовании III фазы у 503 пациентов с неконтролируемыми кровотечениями или необходимостью выполнения экстренного хирургического вмешательства или инвазивной процедуры во время приема препарата ПРАДАКСА, а также у 224 здоровых добровольцев в исследовании I фазы. Побочные реакции не выявлены. **Условия хранения.** Хранить при температуре 2-8 °С в картонной упаковке для защиты от света. **Срок годности:** 3 года. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

Boehringer
Ingelheim

000 «Берингер Ингельхайм». 125171 Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Телефон (495) 5445044. Факс (495) 5445260.
www.boehringer-ingenheim.ru. Сообщить информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу: 000 «Берингер Ингельхайм».
Почтовый адрес: 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Тел.: +7 495 544 50 44. Электронная почта:
PV_local_Russia@boehringer-ingenheim.com