

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 ???.?.2021

Формат 60×90 1/8; тираж 5000 экз.

Усл. печ. л. ??

Заказ ??-Z-????

Отпечатано в ООО «МЕДИАКОЛОР»

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Том 16

№4 · 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. Акчурун (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.
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

№4· 2021

Vol. XVI

Russian Cardiology Bulletin

Vol. 16

No.4·2021

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)

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

- Акчурина Р.С., Ширяев А.А., Андреев А.В., Васильев В.П., Галяутдинов Д.М., Зайковский В.Ю., Мукимов Ш.Д.
Коронарное шунтирование при диффузном поражении коронарных артерий: использование аутоартериальных трансплантатов. 5

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- Доброхотов И.В., Веселова О.М., Любимов Р.О.
Кардиопротекторное действие галанина и его аналогов на разных экспериментальных моделях повреждения сердца 11
- Максименко А.В., Сахарова Ю.С., Бибилашвили Р.Ш.
Влияние гликозаминогликановых производных на функционирование гиалуронидазы. Теоретическое изучение взаимодействия биокатализатора с гликозаминогликановыми лигандами методами молекулярного докинга и молекулярной динамики 17
- Смирнова М.Д., Свирида О.Н., Бланкова З.Н., Агеев Ф.Т.
Атеросклероз и депрессия. Связи очевидные и неочевидные. Часть I 26

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Егоров Ю.В.
Сравнительное исследование действия антиаритмических препаратов III класса на миокард в устьях легочных вен 35
- Мукимов Ш.Д., Зайковский В.Ю., Андреев А.В., Галяутдинов Д.М., Власова Э.Е., Васильев В.П., Ширяев А.А.
Влияние параметров интраоперационной флоуметрии на клинические и ангиографические результаты коронарного шунтирования при диффузном поражении коронарных артерий 41
- Костин В.С., Сапельников О.В., Ускач Т.М., Черкашин Д.И., Гришин И.Р., Куликов А.А., Гусейнли Э.Г., Верещагина А.В., Ардус Д.Ф., Акчурина Р.С.
Нефлюороскопический подход к криобаллонной абляции фибрилляции предсердий. (Результаты годового наблюдения) 49
- Верещагина А.В., Ускач Т.М., Сапельников О.В., Аманатова В.А., Гришин И.Р., Гусейнли Э.Г., Костин В.С., Акчурина Р.С.
Предимплантационный скрининг пациентов-кандидатов для имплантации подкожного кардиовертера-дефибриллятора: факторы, влияющие на результат 58
- Семенова А.А., Меркулова И.Н., Шария М.А., Барышева Н.А., Колесникова О.Г., Жукова Н.С., Сухинина Т.С., Шахнович Р.М., Гаман С.А., Веселова Т.Н., Никонова М.Э., Ширяев Г.А., Орловский А.А., Староверов И.И., Терновой С.К.
Структурные особенности атеросклеротических бляшек по данным компьютерной томографии коронарных артерий и их динамика у больных с острым коронарным синдромом в ходе проспективного наблюдения 66

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Жигалкович А.С., Часнойть А.Р., Жмайлик Р.Р.
Гибридное лечение непрерывно-рецидивирующей формы фибрилляции предсердий, ассоциированной с COVID-19. (Клинический случай) 76
- Землянская О.А., Панченко Е.П., Арутюнян Г.К., Балахонова Т.В., Кушнир В.В.
Пациент с мультифокальным атеросклерозом и тяжелым стенозом устья аорты. (Клинический случай) 81

ЮБИЛЕИ

- К 75-летию Всеволода Арсеньевича Ткачука 89
- К 70-летию Сергея Павловича Голицына 91

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

- 93

FRONT-PAGE ARTICLE

Akchurin R.S., Shiryayev A.A., Andreev A.V., Vasiliev V.P., Galyautdinov D.M., Zaykovskiy V.Yu., Mukimov Sh.D.
Coronary artery bypass grafting for diffuse coronary atherosclerosis using autologous arterial grafts 5

REVIEW ARTICLES

Dobrokhotov I.V., Veselova O.M., Lyubimov R.O.
Cardioprotective effect of galanin and its analogues on different experimental models of heart damage 11

Maksimenco A.V., Sakharova Yu.S., Beabealashvili R.Sh.
Influence of glycosaminoglycan derivative on the function of hyaluronidase. Theoretical research of interaction between an enzyme and glycosaminoglycan ligands using molecular docking and molecular dynamics 17

Smirnova M.D., Svirida O.N., Blankova Z.N., Ageev F.T.
Atherosclerosis and depression. Obvious and non-obvious relationships. Part I 26

ORIGINAL ARTICLES

Egorov Yu.V.
Effect of class 3 antiarrhythmic agents on myocardium in pulmonary vein orifices 35

Mukimov Sh.D., Zaikovskii V.Y., Andreev A.V., Galyautdinov D.M., Vlasova E.E., Vasiliev V.P., Shiryayev A.A.
Impact of intraoperative flowmetry data on clinical and angiographic outcomes after coronary artery bypass grafting in patients with diffuse coronary atherosclerosis 41

Kostin V.S., Sapelnikov O.V., Uskach T.M., Cherkashin D.I., Grishin I.R., Kulikov A.A., Huseynli E., Vereshchagina A.V., Arduş D.F., Akchurin R.S.
Non-fluoroscopic approach to cryoballoon ablation for atrial fibrillation. (1 year follow-up results) 49

Vereshchagina A.V., Uskach T.M., Sapelnikov O.V., Amanatova V.A., Grishin I.R., Huseynli E., Kostin V.S., Akchurin R.S.
Preimplantation screening of patients-candidates for implantation of a subcutaneous cardioverter-defibrillator: predictors of the outcomes 58

Semenova A.A., Merkulova I.N., Shariya M.A., Barysheva N.A., Kolesnikova O.G., Zhukova N.S., Sukhinina T.S., Shakhnovich R.M., Gaman S.A., Veselova T.N., Nikonova M.E., Shiryayev G.A., Orlovskiy A.A., Staroverov I.I., Ternovoy S.K.
Structural features of atherosclerotic plaques and their dynamics assessed by CT angiography in patients with acute coronary syndrome: a prospective study 66

CASE REPORT

Zhigalkovich A.S., Chasnoits A.R., Zhmailik R.R.
Hybrid treatment of recurrent atrial fibrillation associated with covid-19 76

Zemlyanskaya O.A., Panchenko E.P., Arutyunyan G.K., Balakhonova T.V., Kushnir V.V.
Treatment of a patient with multifocal atherosclerosis and severe aortic stenosis 81

ANNIVERSARIES

By the 75th anniversary of Vsevolod Arsenievich Tkachuk 89

By the 70th anniversary of Sergei Pavlovich Golitsyn 91

INSTRUCTION FOR AUTHORS 93

Коронарное шунтирование при диффузном поражении коронарных артерий: использование аутоартериальных трансплантатов

© Р.С. АКЧУРИН, А.А. ШИРЯЕВ, А.В. АНДРЕЕВ, В.П. ВАСИЛЬЕВ, Д.М. ГАЛЯУТДИНОВ, В.Ю. ЗАЙКОВСКИЙ, Ш.Д. МУКИМОВ

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

Резюме

Диффузное поражение коронарных артерий существенно ограничивает возможности полной реваскуляризации миокарда и, как следствие, является одним из основных предикторов худших результатов коронарного шунтирования. Число больных с диффузным поражением постоянно растет и, по различным данным, доходит до 50% от общего числа больных, направляемых на операцию коронарного шунтирования. Консервативное ведение больных этой группы характеризуется неблагоприятным прогнозом. Оптимальным методом хирургического лечения при диффузном поражении является коронарное шунтирование. Изучение ангиографических результатов коронарного шунтирования при диффузном поражении коронарных артерий в ряде исследований продемонстрировало более высокую проходимость аутоартериальных шунтов. При этом клиническая эффективность использования у этих больных дополнительных аутоартерий, в частности, трансплантата лучевой артерии, малоизучена. Кроме того, открытым остается вопрос функции аутоартериальных шунтов при проведении коронарного шунтирования и выполнении сложных коронарных реконструкций при диффузном поражении. В настоящем обзоре рассмотрены имеющиеся в литературе данные об использовании аутоартериальных шунтов при коронарном шунтировании диффузно пораженных артерий и выполнении сложных коронарных реконструкций. Полученные результаты позволяют сделать вывод о перспективности изучения множественного аутоартериального шунтирования с использованием трансплантата лучевой артерии у больных данной группы.

Ключевые слова: коронарное шунтирование, аутоартериальное шунтирование, диффузное поражение коронарных артерий.

Информация об авторах:

Акчурин Р.С. — <https://orcid.org/0000-0002-2105-8258>
Ширяев А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-3325-9743>
Андреев А.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7759-049X>; e-mail: sinalp@bk.ru
Васильев В.П. — <https://orcid.org/0000-0002-2297-6026>
Галаяудинов Д.М. — <https://orcid.org/0000-0002-0257-1398>
Зайковский В.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-3312-9447>
Мукимов Ш.Д. — <https://orcid.org/0000-0001-6191-5210>
Автор, ответственный за переписку: Андреев А.В. — e-mail: sinalp@bk.ru

Как цитировать:

Акчурин Р.С., Ширяев А.А., Андреев А.В., Васильев В.П., Галаяудинов Д.М., Зайковский В.Ю., Мукимов Ш.Д. Коронарное шунтирование при диффузном поражении коронарных артерий: использование аутоартериальных трансплантатов. *Кардиологический вестник*. 2021;16(4):5–10. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2021160415>

Coronary artery bypass grafting for diffuse coronary atherosclerosis using autologous arterial grafts

© R.S. AKCHURIN, A.A. SHIRYAEV, A.V. ANDREEV, V.P. VASILIEV, D.M. GALYAUTDINOV, V.YU. ZAYKOVSKIY, SH.D. MUKIMOV

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Diffuse coronary atherosclerosis significantly restricts the possibilities of complete myocardial revascularization. As a result, it is one of the main predictors of worse results of coronary artery bypass grafting. The number of patients with diffuse coronary artery disease is continuously growing. According to various authors, these ones make up 50% of patients referred for coronary artery bypass surgery. Conservative management in these patients is characterized by poor prognosis. Coronary artery bypass grafting is optimal for diffuse lesions. Analysis of angiographic results of coronary artery bypass surgery in patients with diffuse coronary artery disease has demonstrated a higher patency of autoarterial grafts in some studies. At the same time, clinical efficacy of grafting

with additional autologous arteries, in particular, radial artery is insufficiently studied in these patients. Moreover, function of autoarterial grafts during coronary bypass grafting and complex coronary reconstructions in patients with diffuse lesions is still unclear. This review is devoted to autoarterial coronary artery bypass grafting in patients with diffuse coronary artery lesions undergoing complex reconstructions. We can conclude that autologous arterial grafts, in particular radial artery are perspective in these patients.

Keywords: coronary artery bypass grafting, autoarterial grafting, diffuse coronary artery disease.

Information about the authors:

Akchurin R.S. — <https://orcid.org/0000-0002-2105-8258>
 Shiryayev A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3325-9743>
 Andreev A.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7759-049X>; e-mail: sinalp@bk.ru
 Vasiliev V.P. — <https://orcid.org/0000-0002-2297-6026>
 Galyautdinov D.M. — <https://orcid.org/0000-0002-0257-1398>
 Zaykovskiy V.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-3312-9447>
 Mukimov Sh.D. — <https://orcid.org/0000-0001-6191-5210>
Corresponding author: Andreev A.V. — e-mail: sinalp@bk.ru

To cite this article:

Akchurin RS, Shiryayev AA, Andreev AV, Vasiliev VP, Galyautdinov DM, Zaykovskiy VYu, Mukimov ShD. Coronary artery bypass grafting for diffuse coronary atherosclerosis using autologous arterial grafts. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(4):5–10. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2021160415>

Введение

Коронарное шунтирование (КШ) является «золотым стандартом» реваскуляризации миокарда при многососудистом поражении коронарных артерий и одновременно с этим наиболее часто выполняемым кардиохирургическим вмешательством. Чаще всего КШ включает использование артериального шунта из левой внутренней грудной артерии (ЛВГА) для шунтирования передней нисходящей артерии и аутовенозных трансплантатов из большой подкожной вены, которые применяются для шунтирования других коронарных артерий. При этом данные литературы демонстрируют лучшие отдаленные клинические результаты аутоартериального шунтирования за счет более высокой проходимости артериальных трансплантатов в отдаленные сроки после операции [1–4]. Тем не менее на сегодняшний день большая подкожная вена является вторым наиболее часто используемым трансплантатом после внутренней грудной артерии (ВГА), а традиционное аортокоронарное шунтирование с применением аутовен принято проводить в большинстве случаев как в России, так и за рубежом [5, 6]. Использование обеих ВГА сопровождается повышением частоты стернотомических осложнений, поэтому основное внимание хирургов в качестве второго артериального шунта привлекает лучевая артерия. Результаты исследований, а также имеющиеся ограничения в выборе трансплантатов легли в основу более высокого класса Европейских рекомендаций (IВ), в которых отмечено преимущество использования трансплантата из лучевой артерии перед аутовенозным шунтированием [7].

Среди кандидатов на КШ наиболее тяжелая группа для оперативного вмешательства представлена больными с диффузным коронарным атеросклерозом [8]. Частота выявления такого поражения, ограничивающего проведение КШ, по мнению различных авторов, составляет от 4,2 до 46% [9–11]. Существенный разброс в представленных эпидемиологических данных во многом обусловлен отсутствием общепринятого понятия диффузного поражения. Ранее такое

поражение коронарных артерий признавалось большинством кардиохирургов «неоперабельным». Совершенствование тактики вмешательства с использованием композитных конструкций (рис. 1), а также внедрение прецизионной микрохирургической техники и сложных коронарных ре-

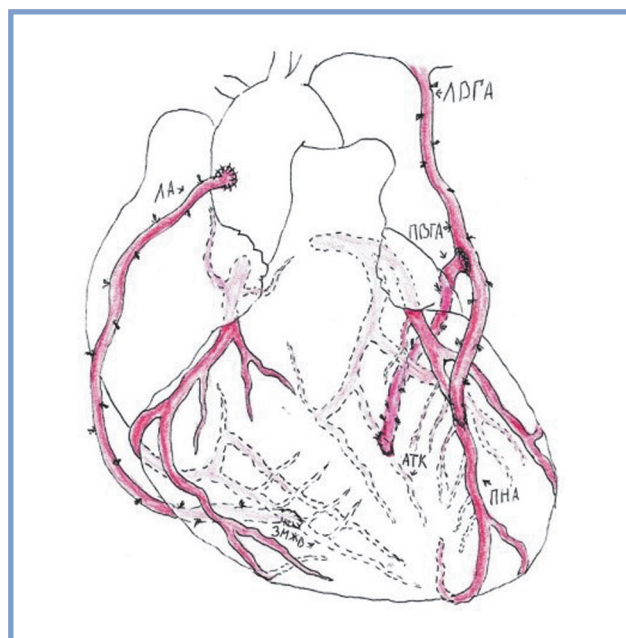


Рис. 1. Использование композитных конструкций. Множественное аутоартериальное шунтирование: бимаммаро-коронарное шунтирование передней нисходящей артерии (ПНА) с использованием левой внутренней грудной артерии (ЛВГА), артерии тупого края (АТК) с Y-конструкцией из правой внутренней грудной артерии (ПВГА), аортокоронарное шунтирование задней межжелудочковой ветви (ЗМЖВ) с применением аутоартериального трансплантата лучевой артерии (ЛА).

Fig. 1. Composite grafts. Multiple autoarterial coronary artery bypass grafting: double internal mammary artery grafting for bypass of the left anterior descending artery (LIMA-LAD), obtuse marginal artery (Y-graft from the right internal mammary artery), aortocoronary bypass grafting of posterior descending artery using radial artery graft.

конструкций (рис. 2), таких как эндартерэктомия из коронарных артерий (см. рис. 2, а, б) и коронарная шунтопластика (onlay-patch) (см. рис. 2, в) в клиническую практику позволяют успешно выполнить реваскуляризацию диффузно пораженных сосудов.

Эффективность сочетанного использования артериальных шунтов и сложных коронарных реконструкций при диффузном поражении малоизучена. Важную роль выбора оптимального сосудистого трансплантата при атеросклерозе дистального русла с сужением диаметра целевой артерии подчеркивает E. Braunwald: «Наилучшая проходимость шунта достигается в случаях, когда сосуд дистальнее места наложения анастомоза имеет просвет $>1,5$ мм, составляет большой участок сосудистого русла и не имеет атероматозной обструкции. При использовании подкожных вен ноги оптимальную проходимость шунта достигают при диаметре просвета ≥ 2 мм» [12]. В современных клинических рекомендациях диффузное поражение признано одним из основных факторов риска неблагоприятного течения ишемической болезни сердца, однако не предложена оптимальная тактика хирургического лечения использования коронарных реконструкций, нет алгоритма выбора сосудистых трансплантатов у больных этой группы [7, 13].

Цель настоящего обзора — анализ данных литературы об изучении результатов аутоартериального шунтирования у больных с диффузным поражением коронарных артерий при необходимости использования сложных коронарных реконструкций.

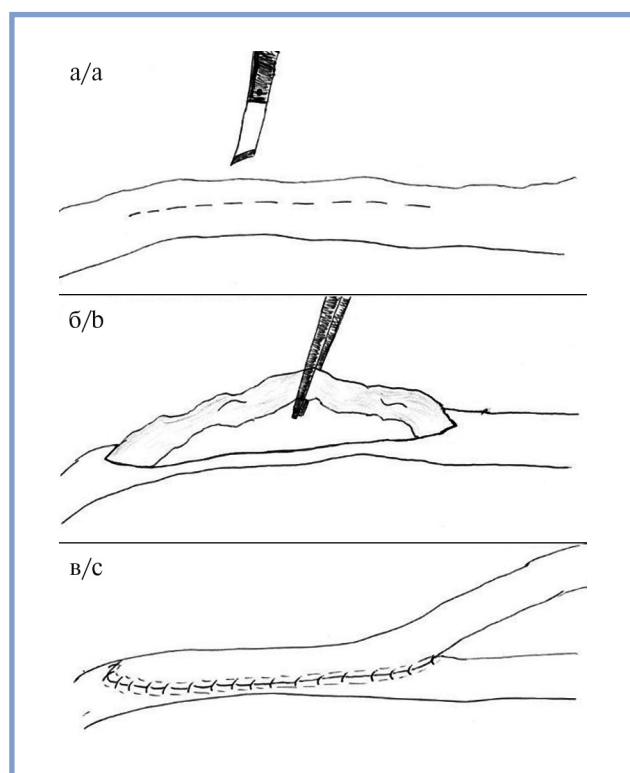


Рис. 2. Сложные коронарные реконструкции.

Схема проведения продленной артериотомии (а), коронарной эндартерэктомии (б) и коронарной шунтопластики (в).

Fig. 2. Complex coronary reconstructions.

Scheme of prolonged arteriotomy (a), coronary endarterectomy (b) and coronary arterioplasty (c).

Материал и методы

Проведен анализ литературы в поисковых системах Elibrary, GoogleScholar на русском языке и в базах данных Scopus, GoogleScholar и PubMed на английском языке в период с 1995 по 2020 г. с поиском ключевых слов «диффузный коронарный атеросклероз», «коронарная эндартерэктомия» и «коронарная шунтопластика» для русскоязычной литературы. Аналогичный поиск по ключевым словам diffuse coronary atherosclerosis, coronary endarterectomy и onlay-patch anastomosis выполнен для англоязычной литературы. В обзор включены исследования, в которых изучены результаты аутоартериального шунтирования при диффузном поражении коронарных артерий. Клинические случаи не включены в обзор. С целью получения дополнительных источников изучали обзор литературы для каждой статьи, а также список цитируемых публикаций.

Результаты

В описании большинства исследований по изучению результатов аутоартериального КШ отсутствуют упоминания о диффузном характере коронарного атеросклероза. В процессе поиска источников литературы нами отобраны 1 метаанализ и описание 6 оригинальных исследований, соответствующих критериям.

Изучение функции аутоартериальных шунтов при диффузном поражении впервые представлено в серии работ S. Goldman и соавт. Исследователи показали, что диаметр артерии менее 1,5–2 мм является значимым предиктором ранней (в течение года) дисфункции аутовенозных шунтов по сравнению с аутоартериями (20,1 и 8,7% соответственно). Продолжение исследования с изучением 10-летней проходимости шунтов продемонстрировало важную роль малого диаметра целевой коронарной артерии в функции трансплантатов обоих типов: диаметр артерии менее 2 мм существенно увеличивал риск окклюзии и аутовен (45% по сравнению с 12%, $p<0,001$), и аутоартерий (ВГА) (12% по сравнению с 0%, $p=0,008$). На основании полученных результатов авторы сделали выводы о более существенном негативном влиянии малого диаметра целевых коронарных артерий на аутовенозные шунты. Важным результатом серии исследований стала демонстрация особенностью положительного влияния терапии ацетилсалициловой кислотой на функцию аутовенозных шунтов. Терапия оказалась эффективной только для шунтов к артериям малого диаметра (<2 мм), частота окклюзии составила 32,3% для группы плацебо и 20,1% для группы аспирина ($p=0,008$). Терапия аспирином не снижала риск дисфункции аутовенозных шунтов к артериям ≥ 2 мм и составила 9,4% по сравнению с 8,7% для указанных групп соответственно ($p=0,763$) [14, 15].

Впервые клиничко-ангиографические результаты КШ с использованием лучевой артерии при диффузном поражении коронарного русла опубликовала группа авторов под руководством T. Schwann в 2007 г. Некоторым больным в связи с отсутствием возможности формирования стандартного анастомоза проведена коронарная эндартерэктомия. В большинстве случаев для шунтирования передней нисходящей артерии использована ЛВГА, условием для использования лучевой артерии являлся стеноз $>75\%$. Авторы продемонстрировали сопоставимую проходимость трансплантатов из лучевой и маммарной артерии (81 и 89% соответственно, $p=0,37$), сравнительный анализ

аутоартериальных (лучевые+маммарные) и аутовенозных шунтов показал более высокую частоту окклюзии для аутовен (14 и 41% соответственно, $p<0,001$). В этом же исследовании авторы впервые сравнили ангиографические результаты КШ с использованием коронарной эндартерэктомии и стандартного анастомоза в общей когорте больных (симптомные+бессимптомные) и показали, что выполнение коронарной эндартерэктомии при диффузном атеросклерозе не увеличивает частоту окклюзии шунтов (33% по сравнению с 25%, $p=0,16$). При этом относительно высокая частота дисфункции шунтов при коронарной эндартерэктомии возникла за счет аутовен, риск окклюзии которых был значительно выше при использовании эндартерэктомии (55% по сравнению с 35%, $p=0,05$), тогда как функция артериальных шунтов была практически схожей (12,5% по сравнению с 15%, $p=0,88$). Авторы отметили статистически значимую разницу в уровне накопленной выживаемости в течение 84 мес, наблюдая больных, перенесших КШ с использованием трансплантата лучевой артерии ($p=0,021$) [16].

Работа Т.А. Schwann включена в метаанализ исследований ($n=11$) по изучению проходимости шунтов у больных, перенесших коронарную эндартерэктомию. Следует отметить, что во всех остальных исследованиях выполнено традиционное КШ с использованием ЛВГА и аутовен, трансплантат лучевой артерии не использовали. Среднее время от операции до проведения ангиографии составило 0,5–7 лет. Выявлено существенное снижение проходимости шунтов к артериям, подвергнутым коронарной эндартерэктомии (ОШ=0,43, $p<0,001$). Полученные данные позволяют расценить диффузный коронарный атеросклероз, при котором требуется проведение эндартерэктомии из коронарных артерий, как важный предиктор дисфункции шунтов [17].

В течение последних лет опубликовано несколько исследований по изучению результатов КШ с более подробным описанием тяжести поражения коронарного русла. В одном из них L.O.C. Dougado и соавт. называли поражение диффузным при сужении диаметра коронарной артерии менее 1 мм. Авторы сравнили годичную проходимость шунтов из ЛВГА и аутовен; преимущество аутоартерий было очевидным (92% по сравнению с 74,1%, $p=0,01$). Использование аутовен при диффузном поражении увеличивало риск окклюзии шунта в течение 1 года в 4 раза (ОШ=4,0, 95% ДИ: 1,29–12,5, $p=0,016$) [18]. В другой работе диффузный характер поражения верифицирован с помощью оценки фракционного резерва кровотока (ФРК). Так, в случае резкого снижения показателя ФРК поражение расценивали как локальное, диффузным считали поражение при постепенном снижении ФРК до гемодинамически значимого уровня. Выполнена оценка влияния диффузного поражения на частоту дисфункции аутоартериальных шунтов, показано статистически значимое увеличение частоты окклюзии шунта из ЛВГА к диффузно пораженной передней нисходящей артерии (26% по сравнению с 7%, $p=0,021$). Такую разницу в частоте окклюзий ЛВГА авторы объясняют наличием конкурентного кровотока при диффузном коронарном атеросклерозе. При этом из данных ангиографии обращает на себя внимание степень стеноза передней нисходящей артерии, которая составляла $57\pm 10\%$ у больных с локальным стенозом и $54\pm 12\%$ при диффузном поражении, что может быть расценено как фактор,

ассоциированный с развитием конкурентного кровотока и увеличивающий исходный риск окклюзии шунта у больных обеих групп [19].

В отечественной литературе представлены данные результатов коронарного шунтирования в зависимости от диаметра (отрезная точка 1,5 мм) и характера поражения коронарных артерий (диффузное и локальное). Указанные сроки контрольной шунтографии составили 0,5–5 лет. Проходимость аутоартериальных (ВГА) и аутовенозных шунтов при диаметре целевых коронарных артерий более 1,5 мм не различалась: при локальных стенозах составила 95,5 и 90,1%, $p>0,05$; при диффузном поражении — 68,4 и 69,1%, $p>0,05$. Вместе с тем при диаметре коронарных артерий 1,5 мм и менее выявлена существенная разница в проходимости шунтов в пользу использования ВГА как при локальных стенозах (78,6 и 68,4%, $p<0,05$), так и при диффузном поражении (50,0 и 33,3%, $p<0,05$). По результатам работы сделан следующий вывод: «При реваскуляризации сосудов диаметром менее 1,5 мм предпочтение необходимо отдавать ВГА. Особенно это относится к случаям шунтирования КА с диффузными изменениями» [20]. С.А. Белаш и соавт. представили результаты более длительного наблюдения ($94,3\pm 31,2$ мес) после КШ с проведением эндартерэктомии (1-я группа) и протяженной коронарной реконструкции (2-я группа). По данным ангиографии, проходимость аутоартериальных (ВГА) шунтов составила 87,5% по сравнению с 95,2% (у пациентов 1-й и 2-й групп соответственно), а аутовенозных — 72,9% по сравнению с 75,4% (у пациентов 1-й и 2-й групп соответственно). Из ограничений исследований можно выделить более высокую частоту проведения шунтографии больным, перенесшим эндартерэктомию (75,5% по сравнению с 66,6%). Проходимость шунтов расценена авторами как «отличная» [21].

Обсуждение

Диффузное поражение коронарных артерий существенно ограничивает возможности КШ и рассматривается исследователями в качестве одной из основных причин неполной реваскуляризации миокарда, которая сопровождается худшими клиническими результатами [10, 22]. Увеличение числа больных с диффузным атеросклерозом, направляемых на КШ, актуализирует поиск новых решений для достижения лучших результатов. Описанные исследования показывают преимущества аутоартериальных шунтов при диффузном поражении; частота дисфункции аутовен в ближайшие и отдаленные сроки после операции выше в 2,5–4 раза. В то время как частота окклюзии аутовен через 1 год после операции составляет 25–33%, доля непроходимых аутоартериальных шунтов не превышает 10–12%. Полученные результаты позволяют высказать суждение о более существенном негативном влиянии диффузного коронарного атеросклероза на дисфункцию аутовенозных шунтов, что может ограничивать использование трансплантата подкожной вены для шунтирования диффузно пораженной артерии. Среди актуальных ограничений использования аутоартериальных шунтов можно выделить длину трансплантатов, а также высокий риск развития стернотомических осложнений при бимаммарном шунтировании. Поэтому шунт из лучевой артерии предпочтительнее шунта из правой ВГА. Важным аспектом использования трансплантата из лучевой артерии является высокий риск его дисфункции при пограничных стено-

зах (50—75%); в современных клинических рекомендациях предложено использование трансплантата из лучевой артерии при стенозе более 70—90% [7].

Проведение полной реваскуляризации при диффузном поражении сопровождается выполнением сложных коронарных реконструкций, что позволяет улучшить отдаленный прогноз, однако может повышать риск развития интраоперационного и послеоперационного инфаркта миокарда в случае проведения коронарной эндартерэктомии [23]. Перспективным представляется внедрение в клиническую практику широкого использования трансплантата лучевой артерии при диффузном поражении коронарных артерий, однако для развития этого направления необходимо проведение дополнительных исследований. Дальнейшее совершенствование техники оперативного вмешательства, оптимизация хирургической тактики, в частности, использования множественных аутоартериальных трансплантатов, усиление мер медикаментозной и немедикаментозной вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий позволяет рассчитывать на улучшение результатов операции у больных с диффузным поражением коронарных артерий. Будущие исследования должны быть направлены на оцен-

ку клинических и ангиографических результатов КШ с использованием шунта из лучевой артерии при диффузном поражении коронарных артерий в исходно сопоставимых группах; это позволит оптимизировать стратегию хирургического вмешательства. Кроме того, немаловажной задачей является сравнительная оценка влияния сложных коронарных реконструкций на проходимость трансплантата из лучевой артерии.

Заключение

Коронарное шунтирование при диффузном поражении коронарных артерий характеризуется более высокой проходимостью аутоартериальных шунтов. Использование дополнительных аутоартериальных шунтов, в частности с аутоаутоартериальными лучевых артерий, может улучшить клинические результаты операции при диффузном коронарном атеросклерозе, в том числе с выполнением сложных коронарных реконструкций.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gaudio M, Taggart D, Suma H, Puskas JD, Crea F, Massetti M. The Choice of Conduits in Coronary Artery Bypass Surgery. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(15):1729-1737. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.08.395>
- Gaudio M, Benedetto U, Fremes S, Biondi-Zoccai G, Sedrakyan A, Puskas JD, Angelini GD, Buxton B, Frati G, Hare DL, Hayward P, Nasso G, Moat N, Peric M, Yoo KJ, Speziale G, Girardi LN, Taggart DP; RADIAL Investigators. Radial-Artery or Saphenous-Vein Grafts in Coronary-Artery Bypass Surgery. *The New England Journal of Medicine*. 2018;378(22):2069-2077. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716026>
- Gaudio M, Rahouma M, Abouarab A, Leonard J, Kamel M, Di Franco A, Demetres M, Tam DY, Tranbaugh R, Girardi LN, Fremes SE. Radial artery versus saphenous vein as the second conduit for coronary artery bypass surgery: A meta-analysis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2019;157(5):1819-1825.e10. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.08.123>
- Buxton BF, Hayward PA, Raman J, Moten SC, Rosalion A, Gordon I, Sevanayagam S, Matalanis G, Benedetto U, Gaudio M, Hare DL; RAPCO Investigators. Long-Term Results of the RAPCO Trials. *Circulation*. 2020;142(14):1330-1338. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045427>
- ElBardissi AW, Aranki SF, Sheng S, O'Brien SM, Greenberg CC, Gammie JS. Trends in isolated coronary artery bypass grafting: an analysis of the Society of Thoracic Surgeons adult cardiac surgery database. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2012;143(2):273-281. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.10.029>
- Акчурин Р.С., Ширяев А.А., Васильев В.П., Галыутдинов Д.М., Власова Э.Е. Современные тенденции в коронарной хирургии. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2017;21(3S):34-44. (In Russ.). Akchurin RS, Shirjaev AA, Vasil'ev VP, Galyautdinov DM, Vlasova EE. Current trends in coronary surgery. *Patologija krovoobrashhenija i kardiokirurgija*. 2017;21(3S):34-44. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2017-3S-34-44>
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefani G, 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/ehy394>
- McNeil M, Buth K, Brydie A, MacLaren A, Baskett R. The impact of diffuseness of coronary artery disease on the outcomes of patients undergoing primary and reoperative coronary artery bypass grafting. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2007;31(5):827-833. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2006.12.033>
- Brown RA, Shantsila E, Varma C, Lip GY. Epidemiology and pathogenesis of diffuse obstructive coronary artery disease: the role of arterial stiffness, shear stress, monocyte subsets and circulating microparticles. *Annals of Medicine*. 2016;48(6):444-455. <https://doi.org/10.1080/07853890.2016.1190861>
- Ngaage DL, Hashmi I, Griffin S, Cowen ME, Cale AR, Guvendik L. To graft or not to graft? Do coronary artery characteristics influence early outcomes of coronary artery bypass surgery? Analysis of coronary anastomoses of 5171 patients. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2010;140(1):66-72.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.09.029>
- Rocha AS, Dassa NP, Pittella FJ, Barbosa ON, Brito JO, Tura B, Silva PR. High mortality associated with precluded coronary artery bypass surgery caused by severe distal coronary artery disease. *Circulation*. 2005;112(9 suppl):I328-I331. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.525717>
- Болезни сердца по Браунвальду: руководство по сердечно-сосудистой медицине*. Под ред. Либби П. и др.; пер. с англ., под общ. ред. Оганова Р.Г. В 4 т. Том 3: главы 38-60. М.: Логосфера; 2013. *Bolezni serdca po Braunval'du: rukovodstvo po serdечно-сосудистой medicine*. Pod red. Libbi P. i dr.; per. s angl., pod obshh. red. Oganova R.G. V 4 t. Tom 3: glavy 38-60. M.: Logosfera; 2013. (In Russ.)
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuijsset 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>
- Goldman S, Sethi GK, Holman W, Thai H, McFalls E, Ward HB, Kelly RF, Rhenman B, Tobler GH, Bakaeen FG, Huh J, Soltero E, Mourisi M, Haime M, Crittenden M, Kasirajan V, Ratliff M, Pett S, Irimpen A, Gunnar W, Thomas D, Fremes S, Moritz T, Reda D, Harrison L, Wagner TH, Wang Y, Planting L, Miller M, Rodriguez Y, Juneman E, Morrison D, Pierce MK, Kreamer S, Shih MC, Lee K. Radial artery grafts vs saphenous vein grafts in coronary artery bypass surgery: a randomized trial. *JAMA*. 2011;305(2):167-174. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1976>

15. Goldman S, Zadina K, Moritz T, Ovitt T, Sethi G, Copeland JG, Thottapurathu L, Krasnicka B, Ellis N, Anderson RJ, Henderson W, VA Cooperative Study Group 207/297/364. Long-term patency of saphenous vein and left internal mammary artery grafts after coronary artery bypass surgery: results from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(11):2149-2156. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.08.064>
16. Schwann TA, Al-Shaar L, Tranbaugh RF, Dimitrova KR, Hoffman DM, Geller CM, Engoren MC, Bonnell MR, Habib RH. Multi versus Single Arterial Coronary Bypass Graft Surgery across the Ejection Fraction Spectrum. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2015;100(3):810-818. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.02.111>
17. Song Y, Xu F, Du J, Zhang J, Feng W. Coronary endarterectomy with coronary artery bypass graft decreases graft patency compared with isolated coronary artery bypass graft: a meta-analysis. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2017;25(1):30-36. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivx045>
18. Dourado LOC, Bittencourt MS, Pereira AC, Poppi NT, Dallan LAO, Krieger JE, Cesar LAM, Gowdak LHW. Coronary Artery Bypass Surgery in Diffuse Advanced Coronary Artery Disease: 1-Year Clinical and Angiographic Results. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 2018;66(6):477-482. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1601306>
19. Shiono Y, Kubo T, Honda K, Katayama Y, Aoki H, Satogami K, Kashiwama K, Taruya A, Nishiguchi T, Kuroi A, Orii M, Kameyama T, Yamano T, Yamaguchi T, Matsuo Y, Ino Y, Tanaka A, Hozumi T, Nishimura Y, Okamura Y, Akasaka T. Impact of functional focal versus diffuse coronary artery disease on bypass graft patency. *International Journal of Cardiology*. 2016;222:16-21. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.052>
20. Рафаели И.Р., Панков А.Н., Родионов А.Л., Пекарская М.В. Результаты коронарного шунтирования артерий с протяженными атеросклеротическими изменениями. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(7):708-715. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-7-708-715>
- Rafaeli YR, Pankov AN, Rodionov AL, Pekarskaya MV. Results of coronary bypass surgery of the arteries with extended atherosclerotic abnormalities. *Al'manah klinicheskoy mediciny*. 2018;46(7):708-715. (In Russ.). <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-7-708-715>
21. Белаш С.А., Барбухатти К.О., Шевченко С.С., Ясакова Е.П., Порханов В.А. Отдаленные результаты реконструктивных процедур на коронарных артериях с эндартерэктомией или без нее при диффузном коронарном атеросклерозе. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2020;13(5):377-384. <https://doi.org/10.17116/kardio202013051377>
- Belash SA, Barbuhatti KO, Shevchenko SS, Jasakova EP, Porhanov VA. Long-term outcomes of coronary endarterectomy and prolonged segmental reconstruction in diffuse coronary atherosclerosis. *Kardiologija i serdечно-sosudistaja hirurgija*. 2020;13(5):377-384. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/kardio202013051377>
22. Garcia S, Sandoval Y, Roukoz H, Adabag S, Canoniero M, Yannopoulos D, Brilakis ES. Outcomes after complete versus incomplete revascularization of patients with multivessel coronary artery disease: a meta-analysis of 89,883 patients enrolled in randomized clinical trials and observational studies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(16):1421-1431. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.033>
23. Wang J, Gu C, Yu W, Gao M, Yu Y. Short- and Long-Term Patient Outcomes From Combined Coronary Endarterectomy and Coronary Artery Bypass Grafting: A Meta-Analysis of 63,730 Patients (PRISMA). *Medicine*. 2015;94(41):e1781. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001781/>

Поступила 29.11.2021

Received 29.11.2021

Принята к печати 15.11.2021

Accepted 15.11.2021

Кардиопротекторное действие галанина и его аналогов на разных экспериментальных моделях повреждения сердца

© И.В. ДОБРОХОТОВ, О.М. ВЕСЕЛОВА, Р.О. ЛЮБИМОВ

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

Резюме

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) играет ведущую роль в смертности и инвалидизации населения и диагностируется в развитых странах мира более чем у 40% людей в возрасте от 50 до 70 лет. Это обуславливает необходимость продолжения поиска новых, более эффективных препаратов для профилактики и лечения ИБС. Обзор посвящен результатам, полученным на различных экспериментальных моделях патологии сердца у животных *in vivo*. Представленные данные позволяют рассматривать нейропептид галанин и его модифицированные N-концевые фрагменты в качестве потенциальных кардиопротекторных средств. Под действием лигандов рецепторов галанина улучшается энергетический статус сердечной ткани, снижается уровень окислительного стресса и увеличивается активность антиоксидантных ферментов, значительно уменьшается соотношение инфаркт миокарда/зона риска, снижается активность креатинкиназы и лактатдегидрогеназы.

Ключевые слова: галанин, ишемия, сердце, реперфузия, доксорубин, GalR2-рецептор, пептидные кардиопротекторы, твердофазный синтез.

Информация об авторах:

Доброхотов И.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8831-4781>; e-mail: hum.d@narod.ru

Веселова О.М. — <https://orcid.org/0000-0002-9132-8866>

Любимов Р.О. — <https://orcid.org/0000-0002-5894-566X>

Автор, ответственный за переписку: Доброхотов И.В. — e-mail: hum.d@narod.ru

Как цитировать:

Доброхотов И.В., Веселова О.М., Любимов Р.О. Кардиопротекторное действие галанина и его аналогов на разных экспериментальных моделях повреждения сердца. *Кардиологический вестник*. 2021;16(4):11–16.
<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211604111>

Cardioprotective effect of galanin and its analogues on different experimental models of heart damage

© I.V. DOBROKHOTOV, O.M. VESELOVA, R.O. LYUBIMOV

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Absrtact

Coronary artery disease (CAD) is essential in mortality and disability in the developed countries and diagnosed in more than 40% of people aged 50–70 years. Therefore, searching for new more effective drugs for prevention and treatment of coronary artery disease is necessary. This review is devoted to various experimental data *in vivo* obtained in animals with heart damage. Considering modern data, we can recognize neuropeptide galanin and its modified N-terminal fragments as potential cardioprotective agents. Galanin receptor ligands improve energy status in heart tissues, decrease of oxidative stress and increase activity of antioxidant enzymes, significantly reduce dimensions of myocardial infarction and levels of creatine kinase and lactate dehydrogenase.

Keywords: galanin, ischemia, heart, reperfusion, doxorubicin, GalR2 receptor, peptide cardioprotectors, solid phase synthesis.

Information about the authors:

Dobrohotov I.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8831-4781>; e-mail: hum.d@narod.ru

Veselova O.M. — <https://orcid.org/0000-0002-9132-8866>

Lyubimov R.O. — <https://orcid.org/0000-0002-5894-566X>

Corresponding author: Dobrohotov I.V. — e-mail: hum.d@narod.ru

To cite this article:

Dobrokhoto IV, Veselova OM, Lyubimov RO. Cardioprotective effect of galanin and its analogues on different experimental models of heart damage. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(4):11–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211604111>

Введение

Нейропептид галанин включает 30 аминокислотных остатков у человека (29 у других видов животных) и наряду с другими нейромедиаторами участвует в передаче сигнала на нервных окончаниях. Благодаря участию в различных биологических процессах, например, в потреблении пищи, выработке гормонов, запоминании, засыпании и прочее, галанин рассматривается в качестве регуляторного пептида [1]. Скрининг присутствия матричной РНК галанина показывает его высокое содержание не только в периферическом и центральном отделах нервной системы, но и в ряде других тканей, прежде всего в скелетной мускулатуре, жировой ткани, панкреатических островках [2], во всех отделах миокарда крыс [3]. Биологические свойства галанина опосредованы его взаимодействием с тремя типами рецепторов (GalR1, GalR2 и GalR3), относящимися к семейству G-белок-связанных рецепторов (GPCRs) [4]. С Gi/o ингибирующими белками связаны все подтипы рецепторов. GalR2 наряду с Gi/o взаимодействует с семействами белков Gq/11 и G12/13, тем самым внося разнообразие в действие специфических лигандов к рецепторам галанина [1]. У различных видов животных и у человека наблюдается консервативность для 15 N-концевых аминокислотных остатков [5]. Именно этот участок галанина используется как основа для получения новых биологически активных пептидов.

Для исследования кардиопротекторных свойств лигандов галаниновых рецепторов в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России синтезированы с помощью Fmoc-методологии полноразмерный галанин крысы (G29) и шесть N-концевых фрагментов галанина (G1—G6) [6, 7] (табл. 1). Синтезированные пептиды включали аминокислотные остатки Trp2, Asn5, Gly8 и Tyr9, необходимые для преимущественного связывания с GalR2. Пептид G1 (AR-M1896) является специфическим агонистом к GalR2 и имеет невысокое сродство к GalR1 [8] и GalR3 [9]. К его недостаткам относится слабая растворимость в водных растворах и протеолитическая нестабильность. Пептиды G2 и G5, в состав которых входят аминокислотные остатки участка цепи галанина 2-15, включают His или Arg, полярные аминокислоты, способствующие повышению растворимости в водных растворах. Присутствие норлейцина (Nle11, G5) и β-аланина (βAla14, G2) предположительно повышает протеолитическую стабильность пептидов [10]. Кроме того, химерная молекула G2 включает дипептид карнозин (бета-аланил-

L-гистидин) через связь Gly-Pro. Известно, что карнозин обладает антиоксидантной активностью, которая связана с его кардиопротекторными свойствами на фоне гипоксии [11]. При моделировании региональной ишемического и реперфузионного повреждения сердца крыс для всех синтезированных пептидов наблюдалось статистически значимое по сравнению с контролем уменьшение размера инфаркта миокарда и активности маркеров некроза (табл. 2). Ранжирование по эффективности действия синтезированных пептидов показало, что наиболее выраженными кардиопротекторными свойствами обладают пептиды G1 и G2, действию которых мы уделили основное внимание в последующей комплексной работе. Именно эти пептиды мы можем рекомендовать для последующей разработки новых лекарственных средств.

Моделирование региональной ишемии и реперфузии сердца у самцов крыс Вистар

Моделирование региональной ишемии и реперфузии (И/Р) миокарда крыс производилось с помощью окклюзии передней нисходящей коронарной артерии. Таким образом, зона ишемии захватывала только переднюю стенку левого желудочка (ЛЖ). Продолжительность ишемии составляла 40 мин. После восстановления кровотока производилось введение пептидов в различных дозах внутривенно, и следовал период реперфузии в течение 60 мин. В конце опыта производился забор крови и сердца. Выбранная модель вызывает И/Р повреждение сердца, хорошо воспроизводит патологические процессы, протекающие при остром инфаркте миокарда (ИМ) и точно локализует ишемическое повреждение в передней стенке ЛЖ, что недостижимо при моделировании ИМ фармакологическим путем, с использованием токсинов или под действием стресса.

Моделирование кардиомиопатии при хроническом введении доксорубина

Классические химиотерапевтические препараты, в частности антрациклины, вызывают необратимую кардиомиопатию (КМП), приводящую к сердечной недостаточности (СН) [12]. Доксорубин, наиболее часто используемый антрациклин, вызывает необратимую кардиотоксичность I-го типа за счет избыточно образующихся активных форм кислорода (АФК) и активных форм азота (АФА) [13]. Действие доксорубина также нацелено на топоизомеразу IIβ (Тор IIβ) в кардиомиоцитах, что вызывает повреждение ДНК

Таблица 1. Характеристика фрагментов галанина и его аналогов

Table 1. Characteristics of galanin fragments and analogues

Пептид	Последовательность	Молекулярная масса расчетная	Растворимость в воде, мг/мл
G1	H-Trp-Thr-Leu-Asn-Ser-Ala-Gly-Tyr-Leu-Leu-NH ₂ *	1136,3	~0,25
G3	H-Trp-Thr-Leu-Asn-Ser-Ala-Gly-Tyr-Leu-Leu-Gly-Pro-His-Ala-OH**	1499,7	~10
G4	H-Trp-Thr-Leu-Asn-Ser-Ala-Gly-Tyr-Leu-Leu-Gly-Pro-His-Ala-NH ₂ **	1498,7	~4
G2	H-Trp-Thr-Leu-Asn-Ser-Ala-Gly-Tyr-Leu-Leu-Gly-Pro-βAla-His-OH***	1499,7	>20
G5	H-Trp-Thr-Leu-Asn-Ser-Ala-Gly-Tyr-Leu-Nle-Gly-Pro-His-Arg-OH	1584,8	>20
G6	H-Trp-Thr-Leu-Asn-Ala-Ala-Gly-Tyr-Leu-Leu-NH ₂	1120,77	~0,2
G29	Gly-Trp-Thr-Leu-Asn-Ser-Ala-Gly-Tyr-Leu-Leu-Gly-Pro-His-Ala-Ile-Asp-Asn-His-Arg-Ser-Phe-Ser-Asp-Lys-His-Gly-Leu-Thr-OH****	3165,48	~1

Примечание. * — фрагмент нативного галанина 2-11 (G1); ** — фрагмент нативного галанина 2-15 (G3) и его амид (G4); *** — красным шрифтом выделены искусственные замены у нативных фрагментов галанина; **** — галанин крысы. Курсивом выделен участок, на основе которого синтезировались химерные пептиды.

и апоптоз [14]. Поэтому в экспериментальной кардиологии одним из подходов для моделирования КМП является хроническое введение доксорубина. Методика проведения эксперимента описана в работе I. Studneva и соавт. (2019) [15].

Оценка параметров токсичности пептида G2

Важным преимуществом действия пептидов галанина является их низкая токсичность. Оценка параметров токсичности пептида G2 на мышцах линии BALB/c выполнена по методике W. Deichmann и T. Le Blanc. Однократное введение G2 в диапазоне доз от 37 до 520 мг на 1 кг массы тела не приводило к гибели животных и не провоцировало каких-либо признаков интоксикации в течение 14 дней наблюдения. Наибольшая доза, составляющая 520 мг на 1 кг массы тела, во много раз превышала рекомендуемую оптимальную дозу (ОД) (0,5—1 мг на 1 кг массы тела) для исследований и ограничивалась способностью растворения пептида в воде [16].

Гемодинамические показатели

Изучение гемодинамических показателей на модели И/Р при введении пептидов галанина в количестве ОД выявило незначительные изменения уровня среднего артериального давления и частоты сокращения сердца. Данные показатели в среднем были снижены на 15 и 7% по сравнению с исходным уровнем в контроле и после введения пептида соответственно. В конце опыта уровень среднего артериального давления и частота сокращений сердца соответствовали исходным значениям для обеих групп [6]. В опытах с моделированием КМП при введении доксорубина у животных конечный систолический размер ЛЖ увеличивался, а фракция укорочения (ФУ) и фракция выброса (ФВ) снижались по сравнению с нормой до 67 и 69% соответственно. Совместное введение доксорубина и пептида G2 статистически значимо уменьшало конечный систолический размер ЛЖ и увеличивало ФУ и ФВ по сравнению с этими показателями в группе доксорубина [17].

Влияние галанина и его N-концевых фрагментов на размеры инфаркта миокарда и маркеры некроза

Проведен гистохимический анализ срезов ЛЖ. Величина ИМ определялась соотношением ИМ/зона риска (ЗР). В плазме измеряли уровни маркеров инфаркта миокарда, а именно креатинкиназы и лактатдегидрогеназы. Мы об-

наружили статистически значимое уменьшение размеров ИМ и активности указанных маркеров для всех групп, в которых использовались разные модификации фрагментов галанина, в том числе и нативного галанина в пределах их оптимальных доз по сравнению с контрольной группой (см. табл. 2). Развитие КМП под действием доксорубина сопровождалось увеличением активности креатинкиназы-МВ в плазме крови крыс, которая в 3 раза превышала нормальные значения. В группе G2+доксорубин данный показатель возвращался к нормальным значениям.

Влияние пептидов галанина на энергетический статус миокарда

И/Р повреждение оказывало заметное влияние на содержание лактата и метаболитов энергетического обмена в сердце крысы. По сравнению с исходным состоянием в контроле в ЗР уровень АТФ был ниже в 4,5 раза, а общий пул адениннуклеотидов (ΣАН) — в 3 раза. Уровень фосфокреатина (ФКр) был ниже на 35%, что привело к уменьшению до 64% общего креатина (ΣКр) по сравнению с исходным значением, при этом уровень креатина (Кр) не претерпел заметных изменений. На фоне указанных изменений происходили активация гликогенолиза и гликолиза, накопление лактата, превышающее исходное значение почти в 10 раз. Введение пептидов G29, G1 или G2 сопровождалось статистически значимым увеличением содержания АТФ, АДФ и АМФ по сравнению с контролем. Уровни ФКр, ΣКр и содержание лактата в ЗР реперфузированного сердца к концу реперфузии восстанавливались до значений, близких к исходным [7, 16, 18, 19]. Сходные результаты наблюдались в опытах с моделированием КМП. После исследований в течение 8 недель общий пул адениннуклеотидов в сердце и аденилатный энергетический заряд кардиомиоцитов у крыс группы доксорубина были статистически значимо ниже, чем в норме, за счет уменьшения содержания АТФ. Так, содержание ФКр в сердцах животных группы доксорубина было в 2 раза ниже нормальных значений. Это вызывало уменьшение ΣКр, поскольку содержание свободного Кр под влиянием доксорубина не изменялось. В группе, в которой G2 вводили совместно с доксорубином, увеличивался уровень АТФ и АДФ, вследствие чего наблюдалось 1,5-кратное увеличение ΣАН, которое не отличалось от этого показателя в норме. В этой

Таблица 2. Влияние пептидов галанина на размеры инфаркта миокарда, активность в плазме крови креатинкиназы и лактатдегидрогеназы при ишемическом и реперфузионном повреждении сердца крыс *in vivo*

Table 2. Effect of galanin peptides on myocardial infarction size, serum creatine kinase and lactate dehydrogenase in ischemic and reperfusion heart damage in rats *in vivo*

Пептид	N	ИМ/ЗР, %	КК-МВ, МЕ/л	ЛДГ, МЕ/л	ОД*, мг/кг	Источник
G29	9	25,6±3,1	1822±181,0	979±113,6	0,5	[7]
G2	11	26,1±2,5	1595±187,1	964±81,0	1	[16]
G1	10	32±2,6	1504±131,6	1027±72,3	1	[18]
G3	10	31,4±3,6	1631±187,8	923±120,2	1	[19]
G6	10	33,9±1,8	1779±177,2	1142±38,3	0,5	[20]
G5	10	34,1±2,2	1780±78,0	941±92,2	1,0	[19]
G4	10	34,1±1,4	1639±123,6	934±100,3	1,0	[20]
Норма**	Литература	0	270±27,8	93±10,73	0	[7]
Контроль***	25	43,3±2,0 [#]	2350±78,7 [#]	1415±107,9 [#]	0	[7]

Примечание. ОД* — оптимальная доза пептидов; Норма** — значения показателей без моделирования ишемического и реперфузионного повреждения; Контроль*** — моделирование ишемического и реперфузионного повреждения без введения пептидов; # — контрольная группа по всем трем показателям статистически значимо отличается от всех групп. ИМ/ЗР — инфаркт миокарда/зона риска; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; КК-МВ — креатинкиназа-МВ.

же группе уровни ФКр и СКр в миокарде значительно превышали значения данных показателей для группы доксорубицина и были близки к нормальным значениям [17, 20].

Влияние галанина и его N-концевых фрагментов на антиоксидантное состояние миокарда

Окислительный стресс и воспаление являются взаимосвязанными процессами, вовлеченными в сердечно-сосудистые и онкологические заболевания [21] наряду с апоптозом [22] и некрозом [23]. Окислительный стресс, развивающийся на фоне И/Р повреждения миокарда, вызванный генерацией АФК, играет важную роль и в развитии ИМ [24]. Митохондриальный супероксид анион ($O_2^{\cdot-}$), образующийся в цепи переноса электронов, является одним из наиболее реактивных короткоживущих АФК и считается основной причиной развития окислительного повреждения клеток [25]. При моделировании И/Р повреждения сердца нами обнаружена высокая концентрация тиобарбитуратных кислотно-активных продуктов (ТБКАП) в плазме крови и миокарде крыс наряду со снижением активности супероксиддисмутазы Cu, Zn-СОД (СОД), каталазы (КАТ) и глутатионпероксидазы (ГП) в ЗР ЛЖ [26]. Введение пептидов G2 и G29 после периода окклюзии коронарной артерии увеличивало активность Cu, Zn-СОД, КАТ и ГП в ЗР, что сопровождалось снижением уровня ТБКАП к окончанию перфузии [26]. Окислительный стресс является одним из ведущих факторов кардиотоксичности, инициируемой доксорубицином [27]. Развитие КМП под действием доксорубицина сопровождалось активацией перекисного окисления липидов и повреждением мембран кардиомиоцитов. Для группы доксорубицина в конце 8-й недели эксперимента уровень ТБКАП в плазме крови и сердце крысы намного превышал значения данного показателя для животных контрольной группы. При введении G2 на фоне доксорубицина этот показатель статистически значимо снижался [17]. Отмечено, что действие доксорубицина приводит к снижению активности ГП, появлению тенденции к уменьшению активности Cu, Zn-СОД и увеличению активности КАТ по сравнению с нормой. Совместное введение доксорубицина и G2 статистически значимо увеличивало активность Cu, Zn-СОД, ГП и незначительно КАТ по сравнению с этими показателями в группе доксорубицина. Введение одного пептида G2 не влияло на активность антиоксидантных ферментов.

В современной литературе отсутствуют данные, свидетельствующие о прямом антиоксидантном действии галанина и его модифицированных N-концевых фрагментов или пептидов, содержащих последовательность карнозина в C-концевой части молекулы. Возможным объяснением антиоксидантного действия пептидов галанина может быть увеличение экспрессии генов антиоксидантных ферментов. Так, в недавней работе А. Timotin и соавт. (2019) изучали уменьшение размеров ИМ у мышей, получавших галанин. Обнаружено увеличение экспрессии мРНК Cu, Zn-СОД в кардиомиоцитах [28]. Принципиально сходные результаты получены при изучении влияния G1 на выживаемость кардиомиоцитов крысы линии (Н9с2) в ответ на окислительный стресс, вызванный пероксидом водорода (H_2O_2). Добавление в инкубационную среду G1 увеличивало жизнеспособность клеток, подавляло апоптоз и избыточное образование митохондриального супероксид аниона [29]. Известно, что некоторые пептиды обладают способностью перехватывать АФК и ингибировать перекисное окисление липидов. Статистический анализ выявил, что высокой антиоксидантной

активностью обладают низкомолекулярные пептиды с определенным аминокислотным составом, в частности, с высокой концентрацией His, и гидрофобных аминокислот. Предполагается, что вторая аминокислота, примыкающая к C-концу, вносит основной вклад в активность антиоксидантов, среди которых наиболее предпочтительны Asp, Glu, His, Arg, Lys, Pro [30]. Как раз используемые нами пептиды содержат во втором положении лейцин, гистидин или пролин. Пролин находится во втором положении и у другого пептида, обладающего доказанными кардиопротекторными и антиоксидантными свойствами, — метилина (H-MeArg-Pro-Arg-Leu-Ser-His-Lys-Gly-Pro-Nle-Pro-Phe-OH).

Влияние галанина и его N-концевых фрагментов на обмен глюкозы

В большом количестве исследований показана важная роль галанина в обмене глюкозы [31, 32]. При интрацеребровентрикулярном введении агониста галаниновых рецепторов M617, помимо увеличения экспрессии мРНК GLUT4, увеличивались уровни фосфорилированной Akt и фосфорилированного AS160 в скелетных мышцах [33]. Установлено, что совместное введение инсулина и галанина приводит к повышению поглощения миоцитами меченой глюкозы, повышению плотности GLUT4 в клеточных мембранах и увеличению внутриклеточной концентрации фосфорилированного AS160, по сравнению с другими двумя группами, где инсулин и галанин вводили отдельно друг от друга [34, 35]. В исследовании, выполненном А. Kim и соавт. (2010) [34], обнаружено влияние галанина и на другой важный фактор метаболизма глюкозы. На мышцах, находящихся на высокожировой диете, показано, что на фоне увеличения экспрессии галанина и всех трех типов его рецепторов в жировой ткани наблюдается увеличение уровня PPAR- γ (гамма) на 40% по сравнению с контролем. Как известно, PPAR- γ участвует в контроле гомеостаза глюкозы, липидном обмене и служит важной терапевтической мишенью при сахарном диабете 2-го типа [36].

Сигнальные пути, запускаемые галанином

Активацию механизмов клеточной защиты поврежденного сердца под действием галанина прежде всего связывают с запуском сигнальных путей через GalR2, который сопряжен с тремя семействами G белков (Gi/o, Gq/11 и G12/13). Запуск Gi/o пути ведет к ингибированию активности циклической аденилатциклазы (α АМФ), что способствует активации субстрата протеинкиназы В (PKB) и Akt субстрата 160 кДа (AS160). При запуске сигнального пути через Gq/11 реализуется один из механизмов поглощения клетками глюкозы, наблюдаемый под действием инсулина, посредством запуска PI3K сигнального пути через ферментативное действие фосфолипазы С (PLC). Этот фермент взаимодействует с регуляторной субъединицей фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), что приводит к фосфорилированию мембранных фосфатидилинозитол-фосфатов по 3-му положению до фосфатидилинозитол-3,4-дифосфата (PIP2) и фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата (PIP3). В свою очередь PIP3 регулирует активность протеинкиназы В (PKB/Akt) и протеинкиназы С (PKC). PKB, как и PKC, играет важную роль в активации транспортера глюкозы 4 (GLUT4) посредством активации белка, активирующего gab GTPase (AS160), которая является субстратом PKB [36]. Исследования показывают, что введение галанина значительно увеличивает активность pPKB

и рAS160 в мышечной и жировой тканях крыс с диабетом 2-го типа [37]. Подобные эффекты очень важны при восстановлении миокарда на фоне снижения уровня АТФ [38]. Через путь Gq/11 происходит активация фосфолипазы С с последующим гидролизом фосфатидилинозитолдифосфата, тем самым галанин принимает участие в регуляции гомеостаза Ca²⁺, улучшая инотропные свойства сердца [1].

По мере развертывания сигнального ответа на действие галанина наблюдается ингибирование проапоптотических белков BAD/BAK и активностей каспазы-3 и каспазы-9 [39], стимулируются реакции, активируемые митогенактивируемыми протеинкиназами (MEK1/2 и ERK1/2), приводящие к ингибированию открытия митохондриальной поры временной проницаемости (mPTP). Этот путь связан с подвижностью и выживанием [40]. Последующее фосфорилирование ERK способствует увеличению экспрессии рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPARs), отвечающих за энергетический метаболизм, в том числе увеличивает экспрессию PPAR γ , стимулирующая поглощение и окисление глюкозы кардиомиоцитами [41]. Таким образом, галанин и его активные N-концевые фрагменты способны действовать через различные механизмы защиты сердечной мышцы.

Заключение

Приведенные данные свидетельствуют о том, что в условиях развития кардиомиопатии под действием хронического введения доксорубина или при ишемическом и реперфузионном повреждении сердца пептиды галанина

способны корректировать энергетический дисбаланс, улучшать метаболизм глюкозы, снижать уровень активных форм кислорода и повышать активность ферментов антиоксидантной защиты в миокарде. Кардиопротекторные свойства галанина выражаются в уменьшении размеров острого инфаркта миокарда, восстановлении фракции укорочения и фракции выброса, сниженных при кардиомиопатии. Таким образом, галанинергическая система является перспективной терапевтической мишенью для снижения токсичности антрациклиновых антибиотиков и уменьшения ишемического и реперфузионного повреждения сердца. Причем наиболее выраженными кардиопротекторными свойствами обладают пептиды G1 и G2. Именно эти пептиды мы можем рекомендовать для последующей разработки новых лекарственных средств.

Благодарности

Авторы выражают искреннюю благодарность руководителю лаборатории метаболизма сердца ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России О.И. Писаренко за ценные советы при работе над статьей.

Финансовая поддержка

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты №18-015-00008 и 18-015-00009).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lang R, Gundlach AL, Holmes FE, Hobson SA, Wynick D, Hökfelt T, Kofler B. Physiology, signaling, and pharmacology of galanin peptides and receptors: three decades of emerging diversity. *Pharmacological Reviews*. 2015;67(1):118-175. <https://doi.org/10.1124/pr.112.006536>
- Fang P, Yu M, Shi M, Zhang Z, Sui Y, Guo L, Bo P. Galanin peptide family as a modulating target for contribution to metabolic syndrome. *General and Comparative Endocrinology*. 2012;179(1):115-120. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2012.07.029>
- Waters SM, Krause JE. Distribution of galanin-1, -2 and -3 receptor messenger RNAs in central and peripheral rat tissues. *Neuroscience*. 2000;95(1):265-271. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(99\)00407-8](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(99)00407-8)
- Wang S, He C, Hashemi T, Bayne M. Cloning and expressional characterization of a novel galanin receptor. Identification of different pharmacophores within galanin for the three galanin receptor subtypes. *The Journal of Biological Chemistry*. 1997;272(51):31949-31952. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.51.31949>
- Diaz-Cabiale Z, Parrado C, Vela C, Razani H, Coveñas R, Fuxe K, Narváez JA. Role of galanin and galanin (1–15) on central cardiovascular control. *Neuropeptides*. 2005;39(3):185-190. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2004.12.009>
- Палькеева М.Е., Сидорова М.В., Молокоедов А.С., Овчинников М.В., Азмукко А.А., Серебрякова Л.И., Веселова О.М., Студнева И.М., Писаренко О.И. Фрагменты пептида галанина и их синтетические аналоги с кардиопротективным действием. *Биоорганическая химия*. 2019;45(5):510-517. <https://doi.org/10.1134/S1068162019040071>
- Сидорова М.В., Палькеева М.Е., Авлеев Д.В., Молокоедов А.С., Овчинников М.В., Азмукко А.А., Серебрякова Л.И., Веселова О.М., Студнева И.М., Писаренко О.И. Конвергентный синтез галанина крысы и изучение его биологической активности. *Биоорганическая химия*. 2020;46(1):32-42. <https://doi.org/10.1134/S1068162020010121>
- Sidorova MV, Palkeeva ME, Avdeev DV, Molokoedov AS, Ovchinnikov MV, Azmuko AA, Serebryakova LI, Veselova OM, Studneva IM, Pisarenko OI. Convergent synthesis of the rat galanin and study of its biological activity. *Биоорганическая химия*. 2020;46(1):32-42. (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0132342320010121>
- Liu HX, Brumovsky P, Schmidt R, Brown W, Payza K, Hodzic L, Pou C, Godbout C, Hökfelt T. Receptor subtype-specific pronociceptive and analgesic actions of galanin in the spinal cord: Selective actions via GalR1 and GalR2 receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98(17):9960-9964. <https://doi.org/10.1073/pnas.161293598>
- Lu X, Lundström L, Bartfai T. Galanin (2-11) binds to GalR3 in transfected cell lines: Limitations for pharmacological definition of receptor subtypes. *Neuropeptides*. 2005;39(3):165-167. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2004.12.013>
- Vlieghe P, Lisowski V, Martinez J, Khrestchatskiy M. Synthetic therapeutic peptides: science and market. *Drug Discovery Today*. 2010;15(1/2):40-56. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2009.10.009>
- Zhao J, Posa DK, Kumar V, Hoetker D, Kumar A, Ganesan S, Riggs DW, Bhatnagar A, Wempe MF, Baba SP. Carnosine protects cardiac myocytes against lipid peroxidation products. *Amino Acids*. 2019;51(1):123-138. <https://doi.org/10.1007/s00726-018-2676-6>
- Takemura G, Fujiwara H. Doxorubicin-induced cardiomyopathy from the cardiotoxic mechanisms to management. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2007;49(5):330-352. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2006.10.002>
- Scott JM, Khakoo A, Mackey JR, Haykowsky MJ, Douglas PS, Jones LW. Modulation of anthracycline-induced cardiotoxicity by aerobic exercise in breast cancer current evidence and underlying mechanisms. *Circulation*. 2011;124(5):642-650. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.021774>

14. Nebigil CG, Désaubry L. Updates in anthracycline-mediated cardiotoxicity. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9:1262. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01262>
15. Studneva I, Palkeeva M, Veselova O, Molokoedov A, Ovchinnikov M, Sidorova M, Pisarenko O. Protective Effects of a Novel Agonist of Galanin Receptors Against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Rats. *Cardiovascular Toxicology*. 2019;19(2):136-146. <https://doi.org/10.1007/s12012-018-9483-x>
16. Серебрякова Л.И., Палькеева М.Е., Студнева И.М., Овчинников М.В., Веселова О.М., Молокоедов А.С., Азьмуко А.А., Арзамасцев Е.В., Афанасьева Е.Ю., Терехова О.А., Сидорова М.В., Писаренко О.И. Кардиометаболическая эффективность и токсикологическая характеристика фармакологического агониста рецепторов галанина. *Биомедицинская химия*. 2019;65(3):231-238. Serebryakova LI, Pal'keeva ME, Studneva IM, Ovchinnikov MV, Veselova OM, Molokoedov AS, Az'muko AA, Arzamastsev EV, Afanasyeva EYu, Terekhova OA, Sidorova MV, Pisarenko OI. Cardiometabolic efficacy and toxicological evaluation of a pharmacological galanin receptor agonist. *Biomeditsinskaya khimiya*, 2019;65(3):231-238. (In Russ.). <https://doi.org/10.18097/PBMC20196503231>
17. Студнева И.М., Веселова О.М., Бахтин А.А., Коновалова Г.Г., Ланкин В.З., Писаренко О.И. Механизмы защиты сердца синтетическим агонистом рецепторов галанина при повреждении хроническим введением доксорубина. *Acta Naturae*. 2020;12(1):89-98. Studneva IM, Veselova OM, Bahtin AA, Konovalova GG, Lankin VZ, Pisarenko OI. Mechanisms of Cardiac Protection Using a Synthetic Agonist of Galanin Receptors during Chronic Administration of Doxorubicin. *Acta Naturae*. 2020;12(1):89-98. (In Russ.). <https://doi.org/10.32607/actanaturae.10945>
18. Шульженко В.С., Серебрякова Л.И., Студнева И.М., Пелогейкина Ю.А., Веселова О.М., Молокоедов А.С., Овчинников М.В., Палькеева М.Е., Сидорова М.В., Писаренко О.И. Способность n-концевого фрагмента нейропептида галанина уменьшать ишемическое и реперфузионное повреждение сердца крысы. *Кардиологический вестник*. 2016;11(3):12-21. Shulzhenko VS, Serebryakova LI, Studneva IM, Pelogeykina YuA, Veselova OM, Molokoedov AS, Ovchinnikov MV, Palkeeva ME, Sidorova MV, Pisarenko OI. Ability of n-terminal fragment of neuropeptide galanin to attenuate ischemia and reperfusion injury of rat heart. *Kardiologicheskij vestnik*. 2016;11(3):12-21. (In Russ.). <https://readera.org/14334787>
19. Palkeeva M, Studneva I, Molokoedov A, Serebryakova L, Veselova O, Ovchinnikov M, Sidorova M, Pisarenko O. Galanin/GalR1-3 system: A promising therapeutic target for myocardial ischemia reperfusion injury. *Bio-medicine and Pharmacotherapy*. 2019;109:1556-1562. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.09.182>
20. Serebryakova L, Pal'keeva M, Studneva I, Molokoedov A, Veselova O, Ovchinnikov M, Gataulin R, Sidorova M, Pisarenko O. Galanin and its N-terminal fragments reduce acute myocardial infarction in rats. *Peptides*. 2019;111:127-131. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.05.001>
21. Varricchi G, Galdiero MR, Tocchetti CG. Cardiac toxicity of immune checkpoint inhibitors: cardio-oncology meets immunology. *Circulation*. 2017;136(21):1989-1992. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029626>
22. Zhao L, Zhang B. Doxorubicin induces cardiotoxicity through upregulation of death receptors mediated apoptosis in cardiomyocytes. *Scientific Reports*. 2017;7:44735. <https://doi.org/10.1038/SREP44735>
23. Dhingra R, Margulets V, Chowdhury SR, Thliveris J, Jassal D, Fernyhough P, Dorn GW, Kirshenbaum LA. Bnip3 mediates doxorubicin-induced cardiac myocyte necrosis and mortality through changes in mitochondrial signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2014;111(51):5537-5544. <https://doi.org/10.1073/pnas.1414665111>
24. Venardos KM, Perkins A, Headrick J, Kaye DM. Myocardial ischemiareperfusion injury, antioxidant enzyme systems, and selenium. *Current Medicinal Chemistry*. 2007;14(14):1539-1549. <https://doi.org/10.2174/092986707780831078>
25. Indo HP, Yen HC, Nakanishi I, Matsumoto K, Tamura M, Nagano Y, Matsui H, Gusev O, Cornette R, Okuda T, Minamiyama Y, Ichikawa H, Suena-ga S, Oki M, Sato T, Ozawa T, Clair DK, Majima HJ. A mitochondrial superoxide theory for oxidative stress diseases and aging. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 2015;56(1):1-7. <https://doi.org/10.3164/jcbn.14-42>
26. Studneva I, Serebryakova L, Veselova O, Pal'keeva M, Molokoedov A, Ovchinnikov M, Konovalova G, Lankin V, Sidorova M, Pisarenko O. Galanin receptors activation modulates myocardial metabolic and antioxidant responses to ischaemia reperfusion stress. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2019;46(12):1174-1182. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13164>
27. Tokarska-Schlattner M, Wallimann T, Schlattner U. Alterations in myocardial energy metabolism induced by the anti-cancer drug doxorubicin. *Comptes Rendus Biologies*. 2006;329(9):657-668. <https://doi.org/10.1016/j.crv.2005.08.007>
28. Timotin A, Cinato M, Kramar S, Timotin A, Cinato M, Kramar S, Loy H, Merabishvili G, Boal F, Tronchere H, Kunduzova O. Galanin is a checkpoint regulator of mitochondrial biogenesis coordinating a pro-survival phenotype in post-infarct myocardial remodeling. *SSRN Electronic Journal*. 2019. Accessed May 25, 2021. <https://ssrn.com/abstract=3424189> <https://doi.org/10.2139/ssrn.3424189>
29. Timotin A, Pisarenko O, Sidorova M, Studneva I, Shulzhenko V, Palkeeva M, Serebryakova L, Molokoedov A, Veselova O, Cinato M, Tronchere H, Boal F, Kunduzova O. Myocardial protection from ischemia/reperfusion injury by exogenous galanin fragment. *Oncotarget*. 2017;8(13):21241-21252. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15071>
30. Power O, Jakeman P, FitzGerald RJ. Antioxidative peptides: enzymatic production, in vitro and in vivo antioxidant activity and potential applications of milk-derived antioxidative peptides. *Amino Acids*. 2013;44(3):797-820. <https://doi.org/10.1007/s00726-012-1393-9>
31. Доброхотов И.В., Веселова О.М., Любимов Р.О. Потенциальная роль галанина в терапии сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет*. 2020;23(4):368-373. Dobrokhoto IV, Veselova OM, Lyubimov RO. Potential role of galanin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Saharnyj diabet*. 2020;23(4):368-373. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM10195>
32. Fang P, Yu M, He B, Guo L, Huang X, Kong G, Shi M, Zhu Y, Bo P, Zhang Z. Central injection of GALR1 agonist M617 attenuates diabetic rat skeletal muscle insulin resistance through the Akt/AS160/GLUT4 pathway. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2017;162:122-128. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2016.03.013>
33. Bu L, Yao Q, Liu Z, Tang W, Zou J, Qu S. Combined galanin with insulin improves insulin sensitivity of diabetic rat muscles. *The Journal of Endocrinology*. 2014;221(1):157-165. <https://doi.org/10.1530/JOE-13-0444>
34. Kim A, Park T. Diet-induced obesity regulates the galanin-mediated signaling cascade in the adipose tissue of mice. *Molecular Nutrition and Food Research*. 2010;54(9):1361-1370. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200900317>
35. Kersten S, Desvergne B, Wahli W. Roles of PPARs in health and disease. *Nature*. 2000;405(6785):421-424. <https://doi.org/10.1038/35013000>
36. Thong FS, Bilan PJ, Klip A. The Rab GTPase-activating protein AS160 integrates Akt, protein kinase C, and AMP-activated protein kinase signals regulating GLUT4 traffic. *Diabetes*. 2007;56(2):414-423. <https://doi.org/10.2337/db06-0900>
37. Fang P, Yu M, Shi M, Bo P, Zhang Z. Galanin peptide family regulation of glucose metabolism. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2020;56:100801. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.100801>
38. Tian R, Abel E. Responses of GLUT4-deficient hearts to ischemia underscore the importance of glycolysis. *Circulation*. 2001;103(24):2961-2966. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.24.2961>
39. Runesson J. *Galanin Receptor Ligands*. Stockholm University; 2009. Accessed May 25, 2021. <https://su.diva-portal.org/smash/get/diva2:430469/FULLTEXT01.pdf>
40. Hausenloy DJ, Duchon MR, Yellon DM. Inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening at reperfusion protects against ischaemia-reperfusion injury. *Cardiovascular Research*. 2003;60(3):617-625. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2003.09.025>
41. Mollie A, Jun R. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Current Diabetes Reviews*. 2007;3(1):33-39. <https://doi.org/10.2174/157339907779802067>

Поступила 03.04.2021

Received 03.04.2021

Принята к печати 27.08.2021

Accepted 27.08.2021

Влияние гликозаминогликановых производных на функционирование гиалуронидазы. Теоретическое изучение взаимодействия биокатализатора с гликозаминогликановыми лигандами методами молекулярного докинга и молекулярной динамики

© А.В. МАКСИМЕНКО, Ю.С. САХАРОВА, Р.Ш. БИБИЛАШВИЛИ

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

Резюме

Методы вычислительной биохимии (молекулярный докинг и молекулярная динамика) предстали современным и своевременным подходом для теоретического изучения взаимодействия гиалуронидазы с гликозаминогликанами (ГАГ). Продемонстрировано стабилизирующее влияние на термоинактивацию фермента лигандов хондроитина. Оно вызывало укрепление молекулярной структуры биокатализатора, повышая температуру его термоденатурации на 10–15 градусов и препятствуя блокированию входа в активный центр фермента. Применение молекулярного докинга с последующим уточнением его данных методом молекулярной динамики зарекомендовало себя как продуктивный подход к изучению взаимодействий белок—ГАГ. Конкурентное воздействие тримеров хондроитинсульфата и тетрамеров гепарина на структуру гиалуронидазы способствовало регуляции эндогликозидазной активности фермента, изменяя его ингибируемость гепарином. Определенная в ходе исследований последовательность предпочтительного связывания ГАГ лигандов послужила обоснованием рекомендации по практической регуляции активности гиалуронидазы методами ее экспериментального химического модифицирования. Выполнение последней с тримерами хондроитинсульфата по центрам cs7 или cs7, cs1 и cs5 на молекулярной поверхности биокатализатора теоретически полностью защищает его от гепаринового ингибирования. Определению наилучших ГАГ-регуляторов эндогликозидазной активности гиалуронидазы служит планомерное проведение теоретического изучения взаимодействий, лимитирующих активность фермента, с компонентами микроокружения биокатализатора с их экспериментальной верификацией.

Ключевые слова: гиалуронидаза, гликозаминогликаны, лиганды, молекулярный докинг, молекулярная динамика, гепарин, хондроитин, хондроитинсульфат, 3D-структура фермента.

Информация об авторах:

Максименко А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7431-231X>; e-mail: alex.v.maks@mail.ru

Сахарова Ю.С. — <https://orcid.org/0000-0002-1584-9731>

Бибилашвили Р.Ш. — <https://orcid.org/0000-0002-3293-7071>

Автор, ответственный за переписку: Максименко А.В. — e-mail: alex.v.maks@mail.ru

Как цитировать:

Максименко А.В., Сахарова Ю.С., Бибилашвили Р.Ш. Влияние гликозаминогликановых производных на функционирование гиалуронидазы. Теоретическое изучение взаимодействия биокатализатора с гликозаминогликановыми лигандами методами молекулярного докинга и молекулярной динамики. *Кардиологический вестник*. 2021;16(4):17–25. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211604117>

Influence of glycosaminoglycan derivative on the function of hyaluronidase. Theoretical research of interaction between an enzyme and glycosaminoglycan ligands using molecular docking and molecular dynamics

© A.V. MAKSIMENKO, YU.S. SAKHAROVA, R.SH. BEABEALASHVILI

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Computational biochemistry methods (molecular docking and molecular dynamics) had become present-day and timely approaches for theoretical research of interaction between hyaluronidase and glycosaminoglycans (GAG). Stabilizing effect of chondroitin ligands on thermal inactivation of enzyme was demonstrated. This effect was followed by reinforcement of molecular structure of biocatalyst, increase of thermal denaturation temperature by 10–15 °C and inhibiting the blockade of enzyme active site entrance. Molecular docking with its subsequent elaboration by molecular dynamics method is a productive approach for research of protein-glycosaminoglycan interaction. Competitive reaction of chondroitin sulfate trimers and heparin tetramers with hyaluro-

nidase contributes to enzyme endoglycosidase activity regulation altering its heparin-mediated inhibition. The sequence of preferable GAG ligand binding determined in our study has underlined the guidelines for practical regulation of hyaluronidase activity via its experimental chemical modification. Modification with chondroitin sulfate trimers against cs7 or cs7, cs1 and cs5 centers on molecular surface of biocatalyst theoretically protects the enzyme from heparin-mediated inhibition. Determination of optimal GAG regulators of endoglycosidase activity of hyaluronidase is based on systematic theoretical research of limiting enzyme activity interactions with microenvironment components of biocatalyst with their subsequent experimental verification.

Keywords: hyaluronidase, glycosaminoglycans, ligands, molecular docking, molecular dynamics, heparin, chondroitin, chondroitin sulfate, 3D enzyme structure.

Information about the authors:

Maksimenco A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7431-231X>; e-mail: alex.v.maks@mail.ru

Sakharova Yu.S. — <https://orcid.org/0000-0002-1584-9731>

Beabealashvili R.Sh. — <https://orcid.org/0000-0002-3293-7071>

Corresponding author: Maksimenco A.V. — e-mail: alex.v.maks@mail.ru

To cite this article:

Maksimenco AV, Sakharova YuS, Beabealashvili RSh. Influence of glycosaminoglycan derivative on the function of hyaluronidase. Theoretical research of interaction between an enzyme and glycosaminoglycan ligands using molecular docking and molecular dynamics. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(4):17–25. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211604117>

Введение

Проведение компьютерного моделирования структур гликозаминогликанов (ГАГ) оказывается целесообразным и необходимым благодаря повторяющемуся характеру их цепных звеньев и молекулярной гибкости в растворе [1]. Гетерогенность ГАГ по длине, составу, последовательности [2] обуславливает к тому же труднодостижимость получения надежных данных с препаратами ГАГ, что осложняет экспериментальное исследование их 3D-конформаций и молекулярной динамики [3]. Методы вычислительной химии порой оказываются единственным приемом получения исчерпывающего понимания ГАГ-взаимодействий [4], для этого используются приемы квантовой механики, молекулярного докинга, молекулярной динамики, рассмотрения и анализа исследуемых структурных изменений на длинных шкалах времени [3]. Расчетным инструментом предсказания и моделирования (компьютерной симуляции) предпочтительной ориентации ГАГ (и/или их фрагментов) и белковых молекул выступают методы молекулярного докинга и динамики [2]. Следует отметить растущее в настоящее время конкурентное влияние на применение методов вычислительного анализа и компьютерного моделирования (как самих белковых молекул, так и их комплексов с лигандами) подходов томографической криогенной электронной микроскопии с атомарным разрешением [5]. Развитие отмеченных выше методов с ростом их распространенности и увеличением доступности для использования может способствовать возможной базовой ориентации приемов *in silico* для проектирования еще несуществующих лигандов с целью рационального обоснования выбора путей их синтеза.

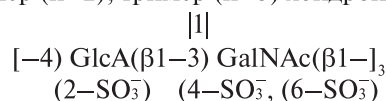
Теоретическое влияние лигандов хондроитина на стабильность гиалуронидазы

С помощью методов молекулярного докинга и молекулярной динамики мы провели теоретическое изучение взаимодействия ГАГ лигандов с построенной нами ранее 3D-моделью бычьей тестикулярной гиалуронидазы (по прототипу установленной пространственной структуры гиалуронидазы человека методом молекулярного гомологичного

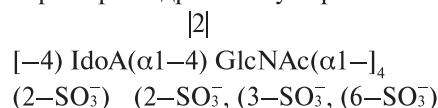
моделирования) [6]. Как ГАГ лиганды использованы димеры и тримеры хондроитина, тримеры хондроитинсульфата и тетрамеры гепарина (рис. 1). В отсутствие ГАГ лигандов обнаружена инактивирующая деформация структуры нативной гиалуронидазы (уже при 37 °C/310 К и выше), конформационно осуществляемая развитием притяжения отрицательно заряженной области молекулы биокатализатора около остатка Glu-105 к положительно заряженным участкам вокруг остатков Arg-59, Arg-96 (рис. 2, а, б) [7]. Такие конформационные изменения приводили к сужению и блокированию входа в полость активного центра гиалуронидазы. Структурные изменения фермента оказались необратимыми, и сни-



Димер (n=2), тример (n=3) хондроитина



тример хондроитинсульфата



тетрамер гепарина



Рис. 1. Схематический состав выбранных и использованных для молекулярного докинга и динамики гликозаминогликановых лигандов.

[1] — димер и тример хондроитина (n=2 или 3 соответственно); [2] — тример хондроитинсульфата; [3] — тетрамер гепарина. Обозначения вида (4-SO₃⁻, 6-SO₃⁻) показывают возможные позиции сульфатирования в лигандах [1–3].

Fig. 1. Schematic composition of glycosaminoglycan ligands for molecular docking and dynamics.

[1] — chondroitin dimer and trimer (n=2 or 3, respectively); [2] — chondroitin sulfate trimer; [3] — heparin tetramer. Designations (4-SO₃⁻, 6-SO₃⁻) show possible positions of sulfates in ligands [1–3].

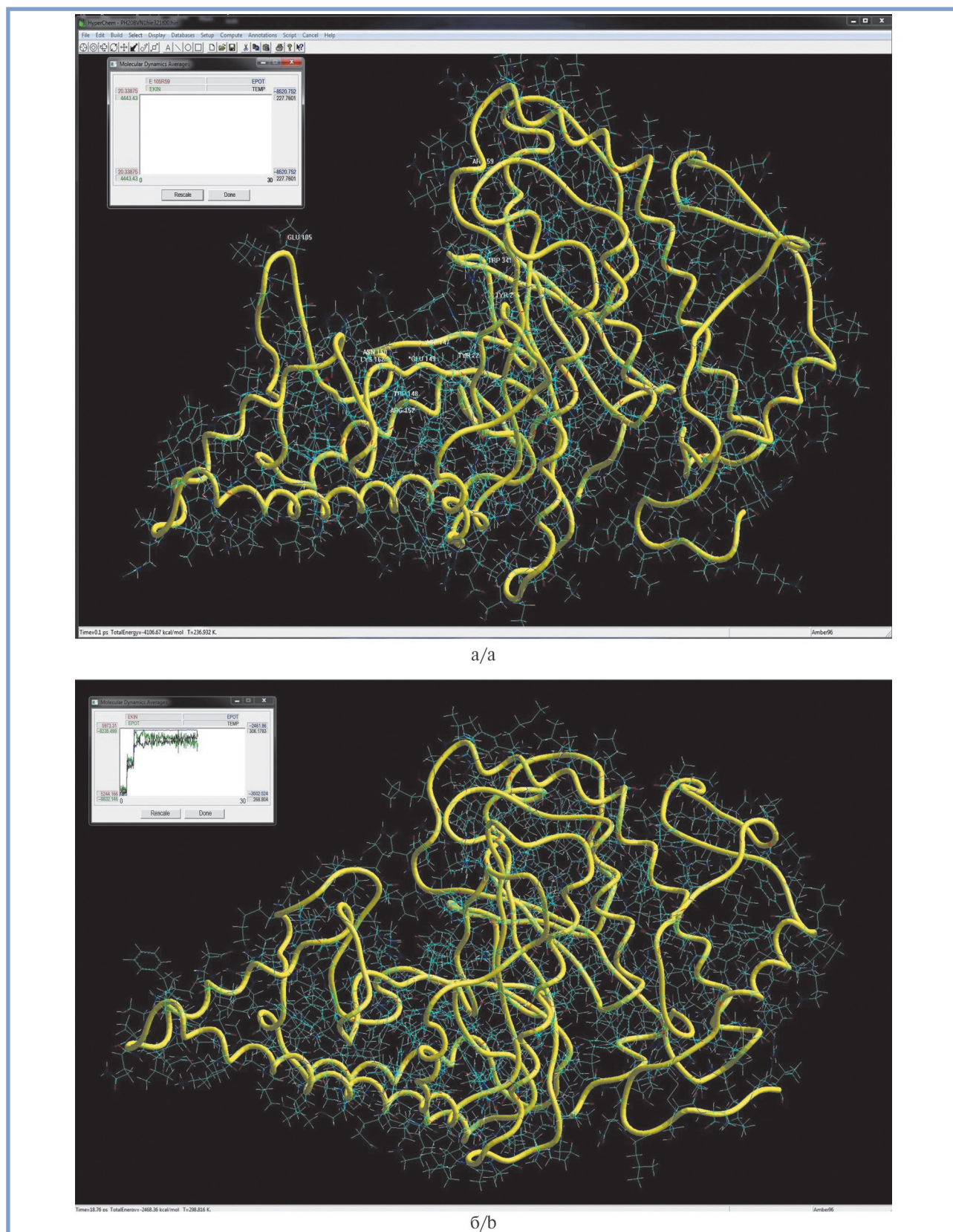


Рис. 2. Изменения 3D-структуры бычьей тестикулярной гиалуронидазы (без лигандов) при 320 К в ходе термоинактивации фермента на момент расчетного времени наблюдения.
а — 0,1 пс; б — 15 пс. Сравнение изображений указывает сужение входа в активный центр биокатализатора (б) по сравнению с начальным моментом расчетного термостатирования (а).

Fig. 2. 3D structural changes of bovine testicular hyaluronidase (without ligands) at 320 K during thermal inactivation of enzyme at various time points.
a — 0.1 ps; b — 15 ps. Narrowing of biocatalyst active center entrance (b) compared to initial moment of thermostatting (a).

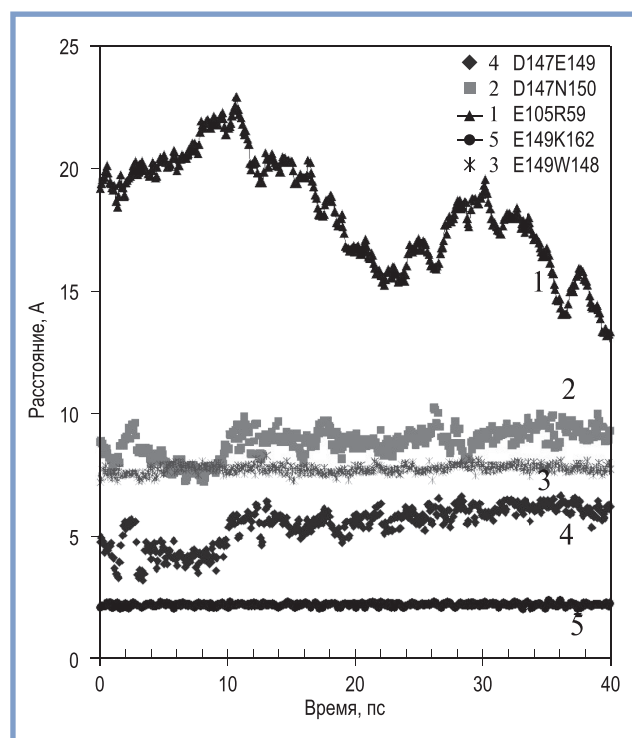


Рис. 3. Изменение расстояний между аминокислотными остатками нативной бычьей тестикулярной гиалуронидазы. Glu105 и Arg59 (1), Asp147 и Asn150 (2), Glu149 и Trp148 (3), Asp147 и Glu149 (4), Glu149 и Lys162 (5) в зависимости от времени (пс) расчетного наблюдения при 320 К. Номера кривых отображены на врезке рисунка.

Fig. 3. Changes in distances between amino acid residues of native bovine testicular hyaluronidase/ Glu105 and Arg59 (1), Asp147 and Asn150 (2), Glu149 and Trp148 (3), Asp147 and Glu149 (4), Glu149 and Lys162 (5) depending on time (ps) of follow-up at 320 K. Curve numbers are shown in the inset of the figure.

жение температуры не приводило к восстановлению исходного молекулярного вида биокатализатора, фермент инактивировался. Наблюдаемая термоинактивация гиалуронидазы сопровождалась изменением расстояний между определенными аминокислотными остатками 3D-структуры фермента. Наиболее заметным было перемещение между позициями Glu-105 и Arg-59, демонстрируя важный начальный этап денатурации биокатализатора (**рис. 3**).

Выполнение молекулярного докинга бычьей тестикулярной гиалуронидазы с хондроитиновыми лигандами (**см. рис. 1, [1]**) свидетельствовало об их стабилизирующем действии на 3D-структуру фермента при 310, 320 (**рис. 4, а, б** по сравнению с **рис. 2, а, б** для нативной гиалуронидазы без лигандов хондроитина), 330 и 340 К, наблюдаемое и зарегистрированное в течение 35—50 пс. Присоединение лиганда хондроитина на молекулярной поверхности биокатализатора происходило по центрам, обозначенным ch6, ch3 и ch1 (имеющим наибольший исследовательский и практический интерес), и повышало температуру инактивации фермента примерно на 10—15 градусов [7]. В основе взаимодействия 3D-модели бычьей тестикулярной гиалуронидазы с лигандами хондроитина лежат электростатические силы. Двухэтапный процесс с выполнением молекулярного докинга и его последующим уточнением методом молекулярной динамики показал себя продуктивным подходом для создания и изучения теоретических моделей взаимодействий белок—ГАГ [3].

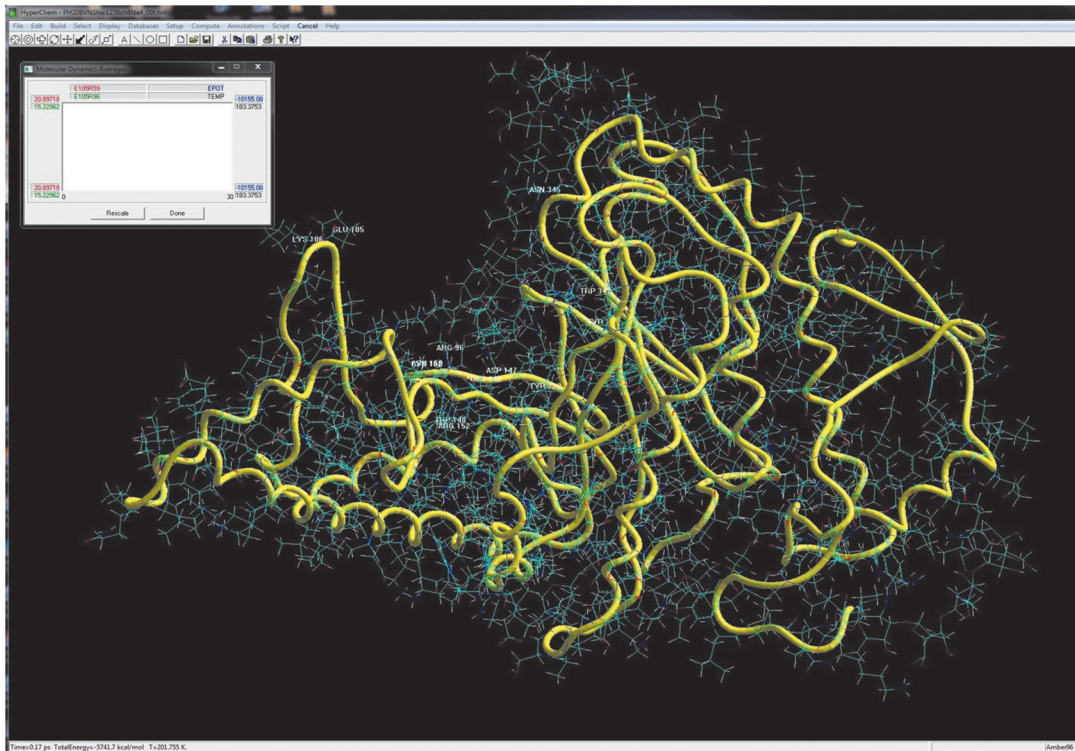
Конкурентное воздействие лигандов гепарина и хондроитинсульфата при выполнении молекулярного докинга с гиалуронидазой

Проведение молекулярного докинга гиалуронидазы с сульфатированными ГАГ лигандами (тримером хондроитинсульфата и тетрамером гепарина, **см. рис. 1, [2], [3]**) продемонстрировало их конкурентное воздействие на структуру фермента, приводящее к его инактивации при взаимодействии с гепариновым лигандом и защитному эффекту хондроитинсульфатных лигандов, присоединяющихся по восьми поверхностным центрам молекулы биокатализатора (**рис. 5, а**) [8]. Действительно, необратимая деформация структуры гиалуронидазы наблюдается при вхождении тетрамера гепарина в долину активного центра фермента с присоединенными лигандами хондроитинсульфата по позициям cs1, cs3, cs6 и cs7 (удаление всех лигандов не восстанавливает исходной структуры нативного биокатализатора). Осуществление докинга с поочередным исключением по одному или по два лиганда хондроитинсульфата с поверхности молекулы гиалуронидазы показывает, что наиболее критичными для стабилизации ферментной структуры оказываются такие центры (из восьми выявленных), как cs2, cs4, cs7 и cs8 (**см. рис. 5**) или cs1, cs2, cs4, cs7 и cs8.

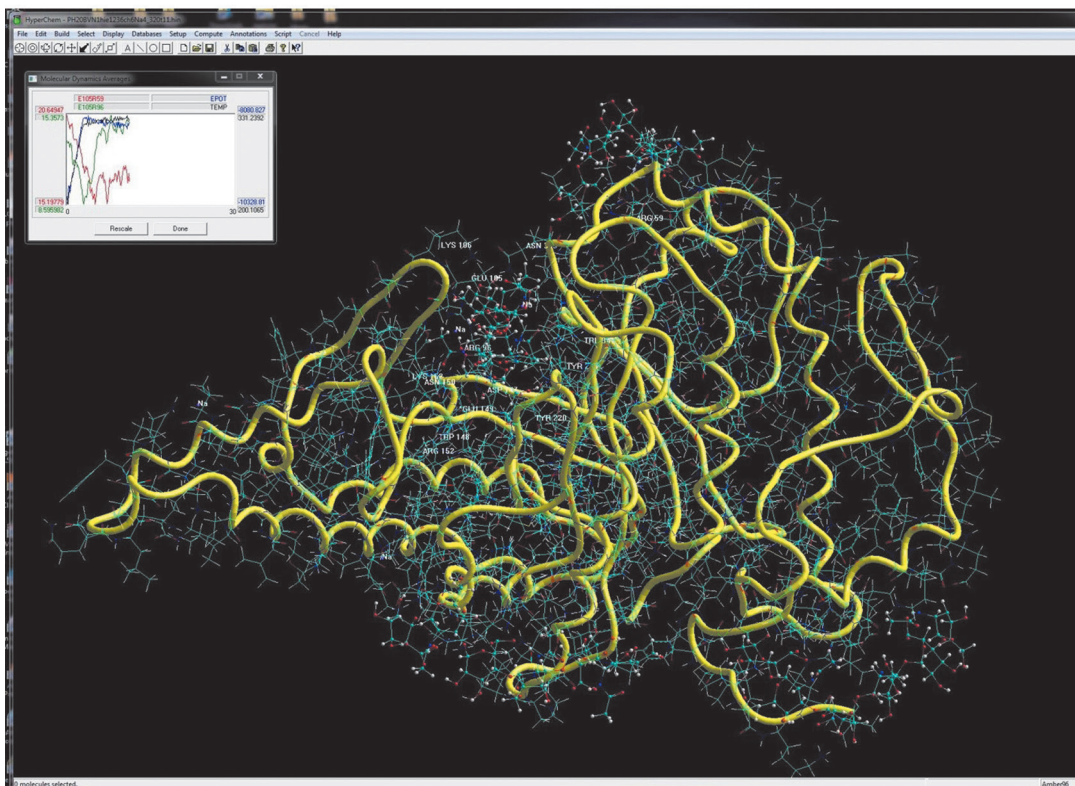
Нековалентное электростатическое связывание с ними лигандов хондроитинсульфата оказывается достаточным для предупреждения необратимой инактивации молекулы фермента при введении лиганда гепарина в зону активного центра. Однако определенная при этом последовательность предпочтительного связывания ГАГ лигандов на молекулярной поверхности гиалуронидазы указывает порядок присоединения тримеров хондроитинсульфата по позициям cs8>cs3>cs1>cs4>cs2>cs7>>cs5 в отсутствие субстрата в активном центре биокатализатора. Отмеченная последовательность свидетельствует об экспериментальной недостижимости указанного теоретического расположения тримеров хондроитинсульфата по центрам cs2, cs4, cs7 и cs8 (**см. рис. 5, б**), поскольку определенный порядок предпочтительного связывания предполагает занятость при этом также центров cs3 и cs1. Вместе с тем выявление на молекулярной поверхности гиалуронидазы «точек стабилизации» биокатализатора поддерживает важность их дальнейшего поиска и определения, когда доминирующим фактором устойчивости структуры фермента оказывается эффективное расположение на его глобуле ГАГ лигандов, а не их количество [8].

Специфичность и перспективы ковалентной модификации гиалуронидазы лигандами

Из восьми центров связывания ГАГ лигандов на гиалуронидазе (в том числе тримеров хондроитинсульфата) шесть — cs1, cs2, cs4, cs5, cs7 и cs8 — оказываются содержащими остатки лизина и пригодны для ковалентного присоединения по ним лигандов хондроитинсульфата (после их бензохиноновой активации) [8]. Установленная последовательность предпочтительного ковалентного связывания по лизиновым остаткам гиалуронидазы тримеров хондроитинсульфата cs7>cs1>cs5>>cs2,cs8,cs4 имеет иной порядок, отличный от такового для электростатического присоединения ГАГ лигандов, приведенный выше (и ранее) для фермента без субстрата. Разное количество и степень протонированности остатков лизина в непосредственной близости от центров связывания лигандов обуславливает отмеченные различия. Четыре остатка лизина (Lys187, Lys190,



a/a



б/б

Рис. 4. Вид молекулы бычьей тестикулярной гиалуронидазы при связывании с четырьмя лигандами хондроитина (по центрам ch1, ch2, ch3 и ch6) на поверхности глобулы биокатализатора при 320 К в момент времени расчетного наблюдения: а — 0,17 пс; б — 11 пс.

Fig. 4. Bovine testicular hyaluronidase molecule after binding with four chondroitin ligands (ch1, ch2, ch3 and ch6 centers) on the surface of biocatalyst globule at 320 K at various time points: a — 0.17 ps; b — 11 ps.

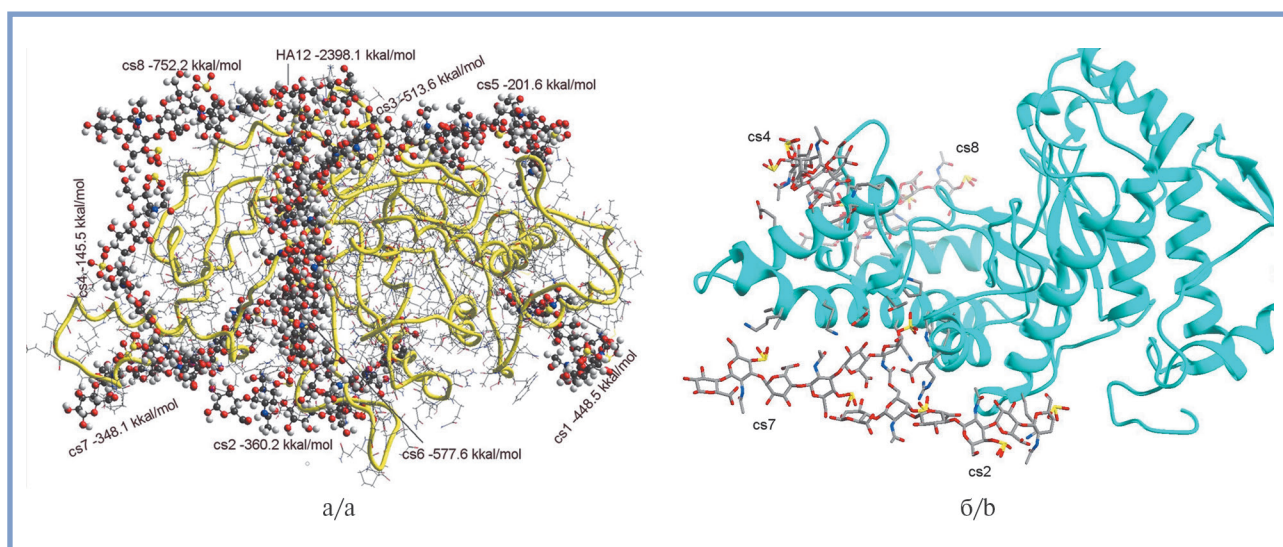


Рис. 5. Расположение восьми центров связывания лигандов хондроитинсульфата (обозначенных по центрам их присоединения cs1, cs2, cs3 и т.д.) на 3D-модели бычьей тестикулярной гиалуронидазы (белковая цепь окрашена в желтый/серый цвет).

а — указаны величины свободных энергий связывания при 0 К. Проекция образована осями инерции додекасахаридного фрагмента субстрата — гиалуронана (HA12, приведен в центре иллюстрации, ось направлена по вертикали) и структурной модели фермента (ось направлена по горизонтали); б — изображение 3D-модели бычьей тестикулярной гиалуронидазы с электростатически связанными тримерами хондроитинсульфата по ее центрам cs2, cs4, cs7 и cs8, теоретически стабилизирующими структуру биокатализатора против ингибирующего действия тетрамера гепарина в активном центре фермента.

Fig. 5. Location of eight chondroitin sulfate ligand binding sites (indicated by their attachment centers cs1, cs2, cs3, etc.) on the 3D model of bovine testicular hyaluronidase (protein chain is colored yellow/gray).

a — free binding energies at 0 K are indicated. Projection is formed by the axes of inertia of dodecasaccharide fragment of substrate — hyaluronan (HA12 shown in center of image, the axis is directed vertically) and structural model of enzyme (the axis is directed horizontally); b — 3D model of bovine testicular hyaluronidase with electrostatically bound chondroitin sulfate trimers at its centers cs2, cs4, cs7 and cs8, theoretically stabilizing the biocatalyst against inhibitory effect of heparin tetramer in active center of enzyme.

Lys198 и Lys206) [6] вблизи центра cs7 гиалуронидазы превращают его в наиболее пригодный для ковалентной модификации по аминокетонам фермента [8]. Действительно, ковалентная иммобилизация тримеров хондроитинсульфата по центрам cs7 или cs7, cs1, cs5 (в соответствии с установленной последовательностью предпочтительного ковалентного связывания) полностью защищает гиалуронидазу от ингибирования гепарином. Модельная ковалентная модификация по центрам cs1 и cs2 тримерами хондроитинсульфата не ведет к защите биокатализатора от ингибирования, подчеркивая важность ковалентного присоединения к гиалуронидазе тримеров хондроитинсульфата именно по центрам cs7 или cs7, cs1, cs5 [8].

Ковалентная модификация ферментов позволила превратить некоторые из них в современные лекарственные средства. Пэгиллированная форма рекомбинантной гиалуронидазы человека (под наименованием pegvorhyaluronidase alfa) оказалась успешной в клинических испытаниях по лечению рака поджелудочной железы [9]. Перспективна оценка терапии с применением этой гиалуронидазы для случаев других плотных раковых опухолей, характеризующихся накоплением гиалуронана (рак желчного тракта, рак молочной железы и др.). Ведутся исследования и разработки ферментных конъюгатов для противодействия развитию сердечно-сосудистых нарушений (защита сосудистого эндотелия, гликокаликса, блокирование окислительного стресса и прочее) [10]. Для расширения арсенала лекарственных средств на основе полимер-белковых конъюгатов [11] интенсивно исследуются и предлагаются полисахариды [12]. Предполагается, что для достижения весьма низкой и контролируемой гетерогенности получаемого продукта, регулярно воспроизводимого по своим параметрам

и достоверно охарактеризованного, возможно, следует вести его построение/получение с использованием единственного центра присоединения модификатора на белковой молекуле. Откроет ли поддержание такого жесткого ограничения перспективный путь получения лекарственных биоконъюгатов, пока неясно, и на многие вопросы ответ придет со временем.

Регуляторное влияние лигандов, выявленное методами молекулярного докинга и молекулярной динамики гиалуронидазы

Обобщая данные молекулярного докинга и динамики гиалуронидазы с ГАГ лигандами, следует отметить теоретически подтвержденное стабилизирующее 3D-структуру биокатализатора действие тримеров хондроитина. Оно проявляется в термостабилизации фермента благодаря электростатическому присоединению к его структуре лигандов хондроитина (см. рис. 2, а, б; рис. 4, а, б), повышающему температуру денатурации биокатализатора [7]. Ужестчающее структуру ГАГ сульфатирование демонстрировало конкурентное влияние на активность гиалуронидазы тетрамеров гепарина и тримеров хондроитинсульфата, когда действие первого вело к ингибированию фермента, а присоединение второго (по центрам cs2, cs4, cs7 и cs8 или cs1, cs2, cs4, cs7 и cs8) предупреждало его. Подтверждению медицинской значимости и перспективности расчетных методов (раскрывающих механизм связывания белка с лигандом) служат данные многоцентрового изучения метопролола [13]. На модели миокардиального поражения (посредством ишемии/реперфузии (45 минут/24 часа) у мышей обнаружено, что метопролол статистически значимо снижал размер поражения миокарда, тогда как другие β-блокаторы (ате-

нолол, пропранолол) не проявляли кардиопротективного эффекта. Метопролол предстал единственным изученным β -блокатором, ослабляющим миграцию и инфильтрацию нейтрофилов в ходе воспалительного обострения. Воздействие метопролола на динамику нейтрофилов (известных медиаторов реперфузионного поражения) способствовало формированию и развитию защитного эффекта. Изучение *in silico* продемонстрировало, что связывание метопролола с β -1 адренергическим рецептором (β 1AR) вызывает значимые конформационные изменения его внутриклеточного домена, чего не наблюдается с атенололом и пропранололом [13]. Анализ данных *in silico* предполагает, что связывание белка с лигандом через G_{sa} белковую субъединицу в комплекс метопролол- β 1AR вызывает специфические конформационные изменения β 1AR, которые влияют на его внутриклеточные взаимодействия, экспонирование Ser461–462 центров фосфорилирования и возможные изменения его связывания с множественными внутриклеточными эффекторами, как связанные с G-белком рецепторные киназы (GRKs). Кардиопротективный эффект метопролола опосредовался через β 1AR без вовлечения во взаимодействие β 2AR. Результаты исследования *in vivo* и *in silico* способствуют обоснованию проведения клинических испытаний с адекватными дозами и своевременным внутривенным введением метопролола (а не других β -блокаторов) для оценки клинической эффективности этой стратегии у гемодинамически стабильных пациентов с подъемом сегмента ST на ЭКГ при инфаркте миокарда (STEMI) [13]. Выявленная в исследовании последовательность предпочтительного связывания на молекулярной поверхности гиалуронидазы ГАГ лигандов [8] способствует формированию обоснованных рекомендаций для экспериментальной регуляции эндогликозидазной активности биокатализатора. Для этой цели вполне применима ковалентная модификация гиалуронидазы тримерами хондроитинсульфата по центрам cs7 или cs7, cs1, и cs5. Определенная нами теоретически последовательность предпочтительного связывания ГАГ лигандов с ферментом объясняет достижение наибольшего уменьшения его ингибирования гепарином при наибольшей (почти предельной) степени модификации аминокислотных групп гиалуронидазы декстраном (96–98%) [14] из-за затрудненного доступа модифицирующего агента/лиганда к аминокислотным остаткам, лимитирующим влияние на 3D структуру биокатализатора. Более того, взаимодействие по центрам («точкам чувствительности») на молекулярной поверхности гиалуронидазы может достигаться при достаточно высоких степенях модификации фермента, вызывая существенное снижение его остаточной эндогликозидазной активности, как при воздействии смеси дисахаридов, и, наоборот, способствуя сохранению активности биокатализатора на вполне высоком уровне, как у конъюгата гиалуронидаза—хондроитинсульфат. Возможность и реализация такой регуляции активности фермента подчеркивают актуальность определения отмеченных «точек чувствительности» на его молекулярной поверхности. Как инструктивный вывод следует отметить, что перспективные улучшения инструментария молекулярного докинга ассоциируются с устранением современных ограничений, таких как рассмотрение белковой молекулы в большинстве случаев в качестве жесткой структуры и частичное или полное игнорирование влияния десольватации (весьма значимой в докинге высокомолекулярных лигандов, сходных с олигосахаридами) [15]. Заметным и весомым вызовом раз-

витию молекулярного докинга становится представление гибкости структуры ферментов методом молекулярной динамики с моделированием всех степеней свободы в комплексе биокатализатор—лиганд. Исследования такого рода [13, 15] направлены на выяснение механизма действия изучаемых агентов в биологических системах и обоснование продуктивных способов получения высокоэффективных лекарственных средств ферментной природы.

Заключение

Увеличивающийся исследовательский интерес и рост научных публикаций об изучении взаимодействия гликозаминогликанов с белками способствовали накоплению экспериментальных данных и обоснованию вопросов, обусловленных полученными результатами. Одной из задач указанного направления предстало исследование взаимодействия гиалуронидазы с гликозаминогликанами или их фрагментами. Оно актуально с позиций определения механизма регуляции активности этого фермента в биосистемах, как и его влияния на состояние сосудистой стенки. Последнее выступает весьма важным в отношении многих медицинских аспектов, в том числе дизайна лекарственных производных нового поколения. Экспериментальные результаты в течение долгого периода демонстрировали, что различие во взаимодействии гиалуронидазы с полимерными и сополимерными гликозаминогликанами связано с воздействием на ферментную глобулу: C-5 эпимеров, остатков L-IdoA (IdoA — идуроновая кислота) и D-GlcA (GlcA — глюкуроновая кислота); гликозидных связей α (1-4) и α (1-3) по сравнению с β (1-4) и β (1-3) в составе гликозаминогликанов (гепарин, дерматансульфат по отношению к хондроитинсульфату, гиалуронану) и дисахаридов (мальтозы — Mal по сравнению с целлобиозой — Cel); C-4 эпимеров, глюкозы (Glc) по сравнению с галактозой (Gal); особо следует выделить значение достижения многообразного микроокружения молекулы биокатализатора (как при его взаимодействии со смесью дисахаридов). Собранные данные подчеркивали необходимость рассмотрения структурных изменений при взаимодействии гиалуронидазы с гликозаминогликанами или их фрагментами с применением новых исследовательских методов, позволяющих вполне детально и полно следить за конформационными переходами реагирующих друг с другом агентов.

В этой ситуации продуктивным оказалось использование методов вычислительной биохимии. На первом этапе изучения вполне целесообразным было применение методов молекулярного докинга и молекулярной динамики гиалуронидазы с гликозаминогликанами и их лигандами. Результаты этой стадии работы демонстрировали эффект стабилизации структуры нативной гиалуронидазы под воздействием лигандов димеров и тримеров хондроитина (от одного по центру взаимодействия ch6 до трех по центрам ch6, ch3, ch1 и более) при термоинактивации фермента. Заметно и конкурентное взаимодействие лигандов тримеров хондроитинсульфата и тетрамеров гепарина с гиалуронидазой, проявляющееся в регуляции ингибирования биокатализатора. Выявленная нами последовательность предпочтительного связывания гликозаминогликановых лигандов с гиалуронидазой конкретизирует обоснованность рекомендаций для экспериментальной верификации модификации исследуемого фермента. Такой подход демонстрирует значимость ковалентной модификации биоката-

тализатора по его центрам cs7 или cs7, cs1, cs5 тримерами хондроитинсульфата для получения стабилизированных форм фермента. Будет ли этот метод лучшим — пока неясно, поскольку требуется составление более полной картины молекулярного докинга и динамики гиалуронидазы с гликозаминогликановыми лигандами, включая возможное проведение докинга фермента с тримером гиалуронана, его воздействием на биокатализатор одновременно с тетрамером гепарина, эффектами одновременного присутствия тримеров хондроитина и гепаринового тетрамера. Исследование призвано определить, будет ли конъюгирование гиалуронидазы по ее определенному, возможно, даже единственному, центру присоединения модификатора оптимального вида наиболее эффективным или тому имеется альтернатива, последовательно установленная методами компьютерного моделирования 3D-структуры бычьей тестикулярной гиалуронидазы.

В целом последовательное проведение вычислительного изучения ориентирует исследовательский поиск на выяснение лимитирующей активности гиалуронидазы взаимодействий этого биокатализатора с гликозаминогликановыми лигандами и обоснованное формирование рекомендаций/рекомендаций по экспериментальному модифицированию фермента для практических задач сосудистой биологии и медицины. Следует отметить возможное изменение очередности применения экспериментальных и теоретических/расчетных подходов. Если традиционно последние использовались для уточнения первоначально полученных экспериментальных результатов, то наши данные предполагают реализацию обратной последовательности, когда теоретически обоснованные рекомендации по регуляции активности биокатализаторов верифицируются затем в экспериментальных изучениях, способствуя их дальнейшему развитию и практическому воплощению.

Вычислительные подходы исследования

В качестве исследуемой белковой структуры для выполнения вычислительного докинга с ГАГ лигандами использована построенная нами ранее 3D-модель бычьей тестикулярной гиалуронидазы [6].

Расчеты молекулярного докинга проводили с применением программ UCSF Chimera и DOCK [7, 8]. Выполнению докинга низкомолекулярной молекулы со статичной макромолекулой фермента служила программа DOCK. Для построения рисунков использовали программу UCSF

Chimera или Swiss-Pdb Viewer. Проведение молекулярного докинга осуществляли, размещая низкомолекулярный ГАГ лиганд в различных положениях на ферментной макромолекуле на расстоянии половины ее поперечного размера. Докинг выполняли со свободной молекулой белка (ненагруженной ГАГ лигандами) и с присоединенными к молекулярным центрам гиалуронидазы (с наибольшей энергией связывания) ГАГ лигандами [7, 8]. Молекулярную динамику молекулы фермента со связанными ГАГ лигандами проводили с сохранением всех ковалентных связей в биокатализаторе, в том числе и дисульфидных, используя программу NAMD. После изменения структуры гиалуронидазы под действием ГАГ лигандов осуществляли их полное удаление и наблюдали, происходит ли возвращение к исходной конформации белка за определенный интервал времени (50—100 пс). Если конформация восстанавливалась — изменения обратимы, если нет — необратимы. Следует указать, что отсутствие изменений структуры фермента при выполнении его молекулярного докинга с ГАГ лигандами в течение 50—100 пс означало, что биокатализатор стабилен (т.е. не изменяется с точностью до колебаний конформаций, вызванных тепловым движением).

Выбор ГАГ лигандов выполняли с базы данных Pubchem.ncbi.nlm.nih.gov [7, 8]. Для докинга выбрали димер и тример хондроитина [7], тример хондроитинсульфата и тетрамер гепарина [8]. Длина выбранных ГАГ молекулярных лигандов в вытянутом состоянии соответствует поперечному размеру молекулы бычьей тестикулярной гиалуронидазы. При термоинактивации фермента (300, 310, 320, 330 и 340 К) обратную динамику его 3D-структуры вычисляли/рассчитывали после снижения температуры (от указанных выше величин) до 295 К [7].

Финансовая поддержка

Настоящее исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации и Российского фонда фундаментальных исследований (грант 18-015-00056).

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания выполненных авторами исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Максименко А.В., Сахарова Ю.С., Бибилашвили Р.Ш. Влияние гликозаминогликановых производных на функционирование гиалуронидазы. Экспериментальное исследование воздействия на нативный и модифицированный фермент. *Кардиологический вестник*. 2021;16(3):13-20. Maksimenko AV, Sakharova YS, Beabelashvili RS. Influence of glycosaminoglycan derivative on hyaluronidase function. Experimental study of effect on native and modified enzyme. *Kardiologicheskij vestnik*. 2021;16(3):13-20. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211603113>
2. Yang J, Chi L. Characterization of structural motifs for interactions between glycosaminoglycans and protein. *Carbohydrate Research*. 2017;452:54-63. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2017.10.008>
3. Almond A. Multiscale modeling of glycosaminoglycan structure and dynamics: current methods and challenges. *Current Opinion in Structural Biology*. 2018;50:58-64. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2017.11.008>
4. Sankaranarayanan NJ, Nagarajan B, Desai UR. So you think computational approaches to understanding glycosaminoglycan-protein interactions are too dry and too rigid? Think again! *Current Opinion in Structural Biology*. 2018;50:91-100. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2017.12.004>
5. Walls AC, Tortorici MA, Snijder J, Xiong X, Bosch BJ, Rey FA, Veerles D. Tectonic conformational changes of a coronavirus spike glycoprotein promote membrane fusion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2017;114(42):11157-11162. <https://doi.org/10.1073/pnas.1708727114>

6. Максименко А.В., Турашев А.Д., Бибилашвили Р.Ш. Стратификация центров присоединения хондроитинсульфата к ферменту на 3D-модели бычьей тестикулярной гиалуронидазы и эффективный размер гликозаминогликановой оболочки модифицированного белка. *Биохимия*. 2015;80(3):348-357.
Maksimenko AV, Turashev AD, Beabealashvili RS. Stratification of chondroitin sulfate binding sites in 3D-model of bovine testicular hyaluronidase and effective size of glycosaminoglycan coat of the modified protein. *Biohimiya*. 2015;80(3):284-295. (In Russ.).
7. Максименко А.В., Бибилашвили Р.Ш. Димеры и тримеры хондроитина в молекулярном докинге с бычьей тестикулярной гиалуронидазой. *Биоорганическая химия*. 2020;46(2):151-157.
Maksimenko AV, Beabealashvili RS. Dimers and trimers of chondroitin in molecular docking of bovine testicular hyaluronidase. *Bioorganicheskaya himiya*. 2020;46(2):151-157. (In Russ.).
<https://doi.org/10.31857/S0132342320020153>
8. Максименко А.В., Бибилашвили Р.Ш. Конформационные переходы на 3D-модели бычьей тестикулярной гиалуронидазы при молекулярном докинге с гликозаминогликановыми лигандами. *Биоорганическая химия*. 2018;44(2):147-157.
Maksimenko AV, Beabealashvili RS. Conformational alterations of bovine testicular hyaluronidase 3D-model during molecular docking with glycosaminoglycan ligands. *Bioorganicheskaya himiya*. 2018;44(2):147-157. (In Russ.).
<https://doi.org/10.7868/S0132342318020057>
9. Maneval DC, Caster CL, Derunes C, Locke KW, Muhsin M, Sauter S, Sekulovich RE, Thompson CB, LaBarre MJ. Pegvorhyaluronidase alfa: a PEGylated recombinant human hyaluronidase PH20 for the treatment of cancers that accumulate hyaluronan. In: *Polymer-Protein Conjugates*. 1st Edition. Pasut G, Zalipsky S, eds. Elsevier; 2019;175-204.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64081-9.00009-7>
10. Maksimenko AV. Results and achievements in the engineering of pharmacological enzymes for clinical application. *Medical Research Archives*. 2018;6(1):1-13.
11. Zaghmi A, Greschner AA, Gauthier MA. *In vivo* properties of therapeutic bioconjugates composed of proteins and architecturally/functionally complex polymers. In: *Polymer-Protein Conjugates*. 1st Edition. Pasut G, Zalipsky S, eds. Elsevier; 2019;389-406.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64081-9.00017->
12. Ferguson EL, Varache M, Stokniene J, Thomas DW. *Polysaccharides for protein and peptide conjugation*. In: *Polymer-Protein Conjugates*. 1st Edition. Pasut G, Zalipsky S, eds. Elsevier; 2019;421-453.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64081-9.00019-X>
13. Clemente-Moragon A, Gomez M, Villena-Gutierrez R, Lalama DV, Garcia-Prieto J, Martinez F, Sanchez-Cabo F, Fuster V, Oliver E, Ibanez B. Metoprolol exerts a non-class effect against ischemia-reperfusion injury by abrogating exacerbated inflammation. *European Heart Journal*. 2020;41(46):4425-4440.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa733>
14. Maksimenko AV, Petrova ML, Tischenko EG, Schechilina YV. Chemical modification of hyaluronidase regulates its inhibition by heparin. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2001;51(1):33-38.
[https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(00\)00136-3](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(00)00136-3)
15. Maksimenko A. Theoretical research of interactions between glycosidases and glycosaminoglycan ligands with molecular docking and molecular dynamics methods. *Cardiology and Cardiovascular Research*. 2020;4(4):220-230.
<https://doi.org/10.11648/j.ccr.20200404.19>

Поступила 23.03.2021

Received 23.03.2021

Принята к печати 25.04.2021

Accepted 25.04.2021

Атеросклероз и депрессия. Связи очевидные и неочевидные. Часть I

© М.Д. СМЕРНОВА, О.Н. СВИРИДА, З.Н. БЛАНКОВА, Ф.Т. АГЕЕВ

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

Резюме

Обзор литературы посвящен поиску новых факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, дополняющих «классические». В ходе многочисленных эпидемиологических и клинических исследований доказана тесная связь депрессивных расстройств и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Хроническое системное воспаление рассматривается как общее звено патогенеза ССЗ и депрессии, что служит одним из объяснений частого сочетания этих заболеваний. Депрессивные расстройства и хронический стресс могут быть предикторами системного воспаления. Гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы признана важной детерминантой системного воспаления, а также депрессивных расстройств и патологических реакций на стресс, что подтверждено целым рядом экспериментальных работ. Частичное перекрытие патогенетических путей атеросклероза и психических расстройств может послужить развитию новых терапевтических стратегий для лечения этих заболеваний.

Ключевые слова: депрессия, тревога, атеросклероз, воспаление, фактор риска, сердечно-сосудистые заболевания.

Информация об авторах:

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

Свирида О.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-1317-036X>; e-mail: olgasvirida@yandex.ru

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

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

Автор, ответственный за переписку: Свирида О.Н. — e-mail: olgasvirida@yandex.ru

Как цитировать:

Смирнова М.Д., Свирида О.Н., Бланкова З.Н., Агеев Ф.Т. Атеросклероз и депрессия. Связи очевидные и неочевидные. Часть I. *Кардиологический вестник*. 2021;16(4):26–34. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211604126>

Atherosclerosis and depression. Obvious and non-obvious relationships. Part I

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

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

This review is devoted to searching for new cardiovascular risk factors in addition to classical ones. Numerous epidemiological and clinical studies confirmed a close relationship between de-pressive disorders and cardiovascular diseases (CVD). Chronic systemic inflammation is considered as a common link in pathogenesis of CVD and depression that is one of the explanations for common combination of these diseases. Depressive disorders and chronic stress can be predictors of systemic inflammation. Hyperactivation of the renin-angiotensin-aldosterone system is considered as an important determinant of systemic inflammation, depressive disorders and abnormal reactions to stress. These findings were confirmed in various experimental studies. Partial overlapping of atherosclerosis and mental disorder pathways can underlie new therapeutic strategies for the treatment of these diseases.

Keywords: depression, anxiety, atherosclerosis, inflammation, risk factor, cardiovascular diseases.

Information about the authors:

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

Svirida O.N. — <https://orcid.org/0000-0003-1317-036X>; e-mail: olgasvirida@yandex.ru

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

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

Corresponding author: Svirida O.N. — e-mail: olgasvirida@yandex.ru

To cite this article:

Smirnova MD, Svirida ON, Blankova ZN, Ageev FT. Atherosclerosis and depression. Obvious and non-obvious relationships. Part I. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(4):26–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211604126>

Введение

Связь психосоциальных факторов и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) интуитивно понятна людям с глубиной древности. С годами факты, подтверждающие это положение, постепенно накапливались, структурировались и в последние десятилетия приобрели очертания строгих научных доказательств. Особенно велико влияние аффективных расстройств, таких как депрессия.

Эпидемиологические данные

Неоднократно доказано, что при развитии депрессии можно прогнозировать большую вероятность развития ССЗ, а также заболеваний и смертей, связанных с сердечно-сосудистыми событиями даже в отсутствие сердечной патологии в анамнезе. Например, R. Carney и соавт. (2002) подсчитали, что примерно у 50% пациентов, находящихся в депрессии на момент первоначального диагноза ССЗ, зарегистрированы один или несколько предшествующих депрессивных эпизодов [1]. В.W.J.H. Penninx и соавт. (2001) показали, что не только большая, но и так называемая малая депрессия повышают риск смерти от сердечно-сосудистых причин, у пациентов без ССЗ на момент включения в исследование [2]. Однако повышенный риск смерти был в 2 раза выше у пациентов с большой депрессией по сравнению с малой. Ретроспективные исследования показали, что симптомы депрессии средней и тяжелой степени предсказывают увеличение числа фатальных и нефатальных ССЗ у пациентов без кардиальной патологии в анамнезе, независимо от образования, семейного положения, физической активности и курения [3]. В дальнейшем роль депрессии как независимого фактора риска сердечно-сосудистых осложнений (ФР ССО) подтверждена целым рядом проспективных исследований различной продолжительности и мощности. Длительность некоторых составляла 30 лет и даже более [4–7]. Исследование INTERHEART, объединившее данные больных из 52 стран мира, показало, что именно психосоциальные факторы (включая тревогу и депрессию) обусловили 32,5% случаев острого инфаркта миокарда (ОИМ) [4]. Значимость их не уступала значимости таких «классических» ФР, как курение, превосходила значимость артериальной гипертензии и сахарного диабета. Выявление при включении в исследование симптомов депрессии ассоциировалось с увеличением риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) от 1,5 до 4,5 раза независимо от «классических» ФР. Эффект был «дозозависимым», то есть риск развития ИБС положительно коррелировал с уровнем депрессии, определяемым по специальным шкалам [7]. Влияние даже однократного депрессивного эпизода прослеживалось до сорока лет и более [6]. У мужчин среднего возраста симптомы депрессии увеличивали сердечно-сосудистый риск (ССР) в 2,9 раза по сравнению с расчетным по шкале SCORE и в 2,2 раза по сравнению с Фрамингеймской шкалой. Для женщин увеличение ССР составило 1,4 и 1,3 соответственно [8]. В другом популяционном исследовании на фоне депрессии увеличивался относительный 10-летний риск смерти мужчин 44–45 лет как от всех причин, так и от ССЗ на 52% ($p < 0,01$). Вклад депрессии выше, чем ожирения и дислипидемии, хотя и ниже, чем артериальной гипертензии, сахарного диабета и курения [9]. В опубликованной в 2020 г. работе описана попытка «перекалибровки» шкалы SCORE путем добавления к ней семи поведенческих и психосоциальных

параметров: образования, занятости, семейного положения, депрессии, индекса массы тела, физической активности и использования гипотензивных препаратов. Эта модель позволила улучшить прогнозирование развития ССО, при этом преимущества реклассификации оказались наибольшими, как и ожидалось, у лиц с низким и умеренным риском развития ССО, у которых этот риск, как выяснилось, недооценивали [10]. В нашем небольшом исследовании наличие депрессии, даже субклинической, увеличивало 10-летний риск развития ССО у больных с низким и умеренным риском по шкале SCORE почти в 3 раза, а сочетание нарушения двух и более параметров, например, липидного спектра, систолического артериального давления больше 130 мм рт.ст. и субклинической депрессии или тревоги — более, чем в 7 раз [11]. В масштабном исследовании, объединившем 563 255 участников в 22 когортах, исходные депрессивные симптомы положительно коррелировали с частотой развития ССЗ. Что особенно важно, такая же взаимосвязь прослеживалась и при субклинической депрессии, хотя, как выразились авторы, в этом случае ассоциации выглядели «скромными» [10]. В результате наблюдения за 162 тыс. пациентами (73% женщины, средний возраст 63 года) сроком 9,5 лет выявлена линейная логарифмическая зависимость между выраженностью симптомов депрессии и частотой развития ССО. Увеличение на 1 балл выраженности депрессии по шкале CES-D приводило к увеличению риска развития ИБС (ОР 1,07; 95% ДИ: 1,03–1,11), инсульта (ОР 1,05) и ССЗ (совокупность) (ОР 1,06). Соответствующие показатели заболеваемости на 10 тыс. человеко-лет наблюдения в самом высоком и самом низком квинтиле оценки CES-D (средняя геометрическая оценка CES-D, 19 по сравнению с 1) составили 36,3 по сравнению с 29,0 для случаев ИБС, 28,0 по сравнению с 24,7 для случаев инсульта и 62,8 по сравнению с 53,5 для случаев ССЗ [10]. Среди 401 219 лиц, чьи данные имелись в британском биобанке (55% — женщины, средний возраст исходно 56 лет), при увеличении значений по шкале для оценки ДРНQ на 1 балл риск развития ИБС увеличился на 11%, инсульта и ССЗ на 10%. Соответствующие показатели заболеваемости на 10 тыс. человеко-лет наблюдения среди лиц с баллами РНQ-2 4 или выше по сравнению с 0 составили 20,9 по сравнению с 14,2 для случаев ИБС, 15,3 по сравнению с 10,2 для случаев инсульта и 36,2 по сравнению с 24,5 для случаев ССЗ. Статистическая значимость полученных ассоциаций существенно не изменилась после корректировки на «классические» ФР [10].

Что касается тревожности, то сведения о ее влиянии на возникновение и течение ССЗ не столь однозначны. Так, в одном из исследований риск развития ОИМ оказался выше у пациентов не только с депрессией (ОШ 1,39), но и с паническими атаками (ОШ 1,43), «неуточненными тревожными расстройствами» (ОШ 1,34) и посттравматическим расстройством (ОШ 1,25) без клинической симптоматики депрессии [12]. В большом когортном исследовании с участием 50 тыс. юношей призывного возраста, длившемся почти 40 лет [9], показано, что наличие тревожной симптоматики повышало риск развития ИБС и ОИМ более чем в 2 раза, независимо от наличия или отсутствия всех «классических» ФР. В других, столь же масштабных исследованиях, вклад тревожности нивелировался при включении в статистическую модель «классических» ФР [13]. Помимо этого, есть работы, в которых тревога показала себя как позитивный фактор. Например, текущее

тревожное расстройство уменьшало 10-летний риск развития ССЗ у лиц очень высокого ССР на 42%, тогда как депрессия ожидаемо увеличивала его на 57% [14]. Эти результаты не столь парадоксальны, как кажутся на первый взгляд. Их можно объяснить большим вниманием к своему здоровью, ранней и частой обращаемостью к врачам, большей приверженностью терапии больных с тревожными расстройствами [15].

В отличие от депрессивной и тревожной симптоматики, которая, как правило, преходяща, тип личности D («distressed» — страдающий) — это постоянная склонность испытывать широкий спектр отрицательных эмоций (негативная аффективность) и подавлять самовыражение по отношению к другим (социальное подавление). Этот тип личности рассматривается как независимый предиктор неблагоприятного прогноза у пациентов с ССЗ (ОШ 3,7) даже после учета собственно депрессии, гнева и уровня стресса [16]. Тип личности D ассоциируется с низким качеством жизни и большим риском развития заболеваний и смерти кардиологических больных [16].

Можно ли диагностировать депрессию по пульсу?

Что еще показывает связь депрессии и ССЗ? Последние годы в научной литературе, посвященной вопросам психиатрии, обсуждается связь частоты и вариабельности сердечного ритма (ВСР) и наличия и глубины депрессии. Причем работы носят отнюдь не описательный характер. Эти параметры предполагается рассматривать как способ диагностики Д и оценки реакции на лечение. У пациентов с Д часто обнаруживаются более низкая ВСР и более высокая частота сердечных сокращений (ЧСС). Так, анализируя данные о ЧСС и ВСР во сне у 174 человек с жалобами на инсомнию, команда исследователей выявила людей с депрессией с точностью 80% (чувствительность 82,8; 95% ДИ (0,73—0,89), специфичность 77,0; 95% ДИ (0,67—0,85). Алгоритм оставался высокочувствительным в подгруппах, стратифицированных по возрасту, полу, тяжести депрессии, сопутствующим психическим заболеваниям, ССЗ и статусу курения [17]. Еще в одном исследовании была цель — определить, могут ли ЧСС и ВСР быть использованы в качестве маркеров, отличающих пациентов с большим депрессивным расстройством (БДР) от здоровых людей, и могут ли они выступать в качестве маркеров ответа на лечение антидепрессантами. В ходе исследования 16 пациентов с БДР и 16 здоровых лиц контрольной группы, сопоставимых по возрасту и полу, носили портативное устройство для мониторинга электрокардиограммы (ЭКГ) в течение 4 дней и 3 ночей подряд. Затем участники получали однократную инфузию быстродействующего антидепрессанта кетамина. После ожидания в течение 1 часа пациенты возобновили запись ЭКГ еще на 4 дня, причем изменения настроения оценивались с помощью шкалы оценки депрессии Гамильтона (НАМ-D). Результаты показали, что по сравнению с контрольной группой пациенты с БДР имели значительно более высокую среднесуточную ЧСС ($p < 0,001$) и значительно более низкую ВРС ($p < 0,001$). В среднем у пациентов с депрессией ЧСС была примерно на 10—15 ударов в минуту выше, чем у здоровых людей. Исследователи также обнаружили снижение циркадных колебаний ЧСС, особенно в ночное время. Анализ ЧСС и ВРС помог идентифицировать людей с БДР с точностью 90,6%. После лечения ЧСС значительно снизилась в группе БДР ($p < 0,001$), но не произошло никаких существенных изменений ВРС. Выявлена значи-

мая положительная связь между исходной ЧСС и ответом на лечение по шкале НАМ-D ($r = 0,55$, $p = 0,046$), что предполагало лучшие результаты у пациентов с более высокой ЧСС. Интересно, что в то время как ЧСС положительно коррелировала с тяжестью депрессии до лечения ($r = 0,59$, $p = 0,03$), после лечения эта связь исчезла [18]. Механизм этой взаимосвязи в настоящий момент до конца не изучен. По всей видимости, причина кроется в дисбалансе вегетативной нервной системы с преобладанием симпатических влияний [19]. Тесная связь ЧСС и депрессии, возможно, является одной из причин прогностического значения повышенной ЧСС в покое как предиктора развития ССО, как у больных ССЗ, так и в общей популяции [20].

Выявлена связь депрессии не только с частотой и вариабельностью синусового ритма, но и с развитием желудочковых аритмий, в том числе жизнеугрожающих. В одном из исследований проанализированы данные 103 больных ИБС, которым проводили 24-часовое мониторирование ЭКГ и анкетирование для выявления депрессии. У 20% выявлена большая или малая депрессия. Больные с депрессией и без нее не различались ни по тяжести поражения коронарного русла, ни по фракции выброса левого желудочка. У 5 (23,8%) пациентов с депрессией и у 3 (3,7%) пациентов без нее наблюдались эпизоды желудочковой тахикардии в течение 24 ч мониторинга ($p < 0,008$) [21]. Но все описанное — только одна сторона медали. ССЗ с их влиянием на гомеостатические и нейроэндокринные функции организма сами становятся важным ФР развития аффективных состояний [22].

Депрессия и сердечно-сосудистые заболевания: общие механизмы

Таким образом, двунаправленная связь депрессии и ССЗ несомненна. Однако изучение механизмов, лежащих в ее основе, только начинается. В основе, по всей видимости, лежат нейробиологические процессы и медиаторы, которые являются общими для патогенеза ССЗ и аффективных расстройств [19].

В качестве таковых рассматриваются:

1. Дисфункция центральной нейромедиаторной системы, включая дофамин, норадреналин и серотонин.
2. Нейрогуморальные изменения, связанные с дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГН) и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Эндокринные изменения, связанные с депрессией, включая активацию ГГН оси и аномальную обратную связь в этой системе, аналогичны физиологическим реакциям организма на внешние стрессовые агенты и прямо или косвенно связаны с сердечно-сосудистой регуляцией. У больных с депрессией выявлены нарушения обратной связи на всех уровнях ГГН оси. В частности, нарушены ответы адренортикотропного гормона (АКТГ) на кортикотропин-рилизинг-фактор (CRF), а глюкокортикоидов (ГКС) — на АКТГ. В результате у больных депрессией отмечается повышение уровня циркулирующего кортизола и отсутствует адекватное подавление уровня кортизола в ответ на дексаметазон. В эксперименте на нескольких валидированных моделях депрессии у животных выявлены аналогичные изменения, а также повышенная экспрессия мРНК и увеличение плотности сайтов связывания ГКС в гиппокампе, коре и некоторых других отделах головного мозга [19].

3. Вегетативная дисфункция, включающая усиление симпатического влияния, снижение парасимпатического

тонуса, а также изменение рефлекторной функции барорецепторов.

4. Иммунные нарушения, в том числе активация провоспалительных механизмов [19].

5. Изменения в поведении, включая отсутствие физической активности, нарушение аппетита, курение, употребление алкоголя.

6. Фармакологические манипуляции, влияющие на центральную серотонинергическую систему, баланс жидкости и натрия в организме и прочее.

В нашем обзоре мы решили сконцентрировать внимание на хроническом воспалении как на наименее изученном из всех представленных механизмов.

Атеросклероз и воспаление

Острое воспаление — эволюционно обусловленная физиологическая защитная реакция организма. Оно развивается как ответ на стимуляцию рецепторов иммунокомпетентных клеток либо специфическими паттернами, ассоциированными с микробными патогенами и располагающимися на их поверхности (PAMPs), либо неспецифическими молекулярными паттернами, ассоциированными с повреждением собственных тканей организма (DAMPs). Острое воспаление сопровождается быстрым и мощным выбросом в системный кровоток провоспалительных медиаторов. Важно, что оно ограничено во времени, как правило, завершается элиминацией патогенного агента и репарацией с восстановлением функций вовлеченных в процесс тканей. В противоположность острому, хроническое системное воспаление низкой степени активности (вялотекущее воспаление) — это длительно существующая активация провоспалительных иммунных механизмов с сохраняющейся секрецией провоспалительных медиаторов (С-реактивного белка, интерлейкинов и фактора некроза опухоли α (TNF- α)). Хроническое воспаление ассоциировано с риском развития целого ряда хронических неинфекционных заболеваний (атеросклероза, аутоиммунных, нейродегенеративных, ряда онкологических заболеваний, метаболического синдрома, неалкогольной жировой болезни печени, сахарного диабета 2-го типа, хронической болезни почек), а следовательно, и преждевременной смерти. Завершение («разрешение») воспаления — активный процесс, во время которого происходит постепенная смена цитокинового (провоспалительного) профиля на противовоспалительный. Этот процесс может быть нарушен как вследствие влияния патогенных факторов, так и вследствие особенностей самого организма, например, преждевременного клеточного старения. К эндогенным факторам, провоцирующим преждевременное клеточное старение, относят дисфункцию теломер, которая проявляется нарушением клеточной пролиферации, накоплением старых неделящихся клеток и их повышенным апоптозом. К наиболее значимым экзогенным факторам, поддерживающим хроническое воспаление, относятся хронический стресс, особенности питания, а также изменения в составе кишечной микробиоты и нарушение целостности эпителиального слоя кишечника.

Согласно современным представлениям, хроническое воспаление играет существенную роль в патогенезе атеросклероза: как в процессе формирования атеросклеротической бляшки, так и повреждения стабильной атеромы с последующим тромбообразованием и развитием ССО. Причем родилась эта гипотеза еще в XIX веке. Впервые

на взаимосвязь атеросклероза и воспаления указал Pierre François Olive Rayer в 1825 г. Позже Рудольф Вирхов (1856 г.) разработал теорию атеросклероза, базирующуюся именно на воспалении [23]. Последующие научные поиски подтвердили правомочность данной гипотезы. На сегодняшний день довольно подробно изучены механизмы воспаления при формировании атеросклеротического поражения. Стало очевидно, что атеросклероз — это активный процесс, опосредованный клеточным и гуморальным механизмами, свойственными хроническому воспалению и репарации стенок артерий. Считается, что воспаление при атеросклерозе начинается и развивается в ответ на накопление богатых холестерином липопротеинов в интиме средних и крупных сосудов. Клетки эндотелия активируются на самых ранних стадиях атеросклероза, привлекая в сосудистую стенку воспалительные клетки. В итоге стенки артерий становятся буквально инфильтрированными клетками воспаления и липидами. Происходящие изменения изначально носят адаптивный характер, представляя собой ответ на воздействие неблагоприятных физических и биохимических факторов на артериальную стенку [24]. При формировании атеросклероза частицы липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) благодаря действию протеогликанов прочно удерживаются в интиме и под воздействием активных форм кислорода и воспалительных клеток претерпевают окислительные модификации [25]. При этом их провоспалительная активность растет, как и способность к активации эндотелия. В норме эндотелий представляет собой неадгезивную поверхность. Активированные эндотелиальные клетки начинают экспрессировать молекулы адгезии: селектины и молекулы суперсемейства иммуноглобулинов (ICAM): (ICAM)-1, (VCAM)-1, благодаря чему моноциты и Т-лимфоциты прикрепляются к эндотелию, покрывая находящиеся в нем липиды, и начинают выделять провоспалительные цитокины. Присоединившись к эндотелию моноциты передвигаются между клетками эндотелия за счет градиента концентрации хемоаттрактантов (TNF- α , хемотаксический белок моноцитов (MCP-1), интерлейкин IL-1, макрофагальный колониестимулирующий фактор). Моноциты, мигрировавшие в ткани, превращаются в тканевые макрофаги. Макрофаги поглощают окисленные ЛПНП с помощью рецепторов-скавенджеров (чистильщиков), трансформируясь при накоплении в их цитоплазме липидов в пенистые клетки. Пенистые клетки выделяют провоспалительные молекулы и играют важную роль в разрушении коллагена и матрикса, что в итоге приводит к разрыву бляшек и развитию острого коронарного синдрома [26]. Макрофаги относят к основным клеткам в развитии атеросклероза, поскольку они присутствуют на всех его стадиях и являются главным источником клеточных медиаторов воспаления [27].

Чрезвычайно важную роль в воспалительном процессе играют активированные Т-лимфоциты, в первую очередь Т-хелперные клетки-1 (Th1), которые довольно рано накапливаются в атеросклеротически пораженных участках. Окисленные ЛПНП воспринимаются ими как антигены, поэтому Th1 начинают продуцировать провоспалительные медиаторы: интерферон-гамма (IFN- γ) и TNF- α [28]. IFN- γ относят к основным проатерогенным цитокинам. Он способствует локальной экспрессии молекул адгезии, цитокинов и хемокинов (CXCL9, CXCL10 и CXCL11) и их основного рецептора CXCR3 макрофагами и эндотелием. Передача сигналов хемокинов через CXCR3 способствует

привлечению активных Th1 [29]. Показано, что CXCR3 и его лиганды играют ключевую роль в развитии атеросклероза [30].

Воспаление и атеросклероз зависят от одних и тех же функциональных реакций. И в том, и в другом случае происходит адгезия моноцитов и нейтрофилов к поверхности эндотелия, а гибель фагоцитов активирует хемотаксис и продукцию ИЛ. При атеросклерозе, как и при любом воспалении, в ответ на секрецию ИЛ-6 увеличивается синтез острофазовых белков (С-реактивный белок, фибриноген, гаптоглобин, сывороточный амилоид, $\alpha 1$ -ингибитор протеиназы, липопротеин α [31]. Однако в отличие от острых воспалительных явлений, которые обычно проходят самостоятельно, атеросклероз является незавершающимся хроническим воспалительным заболеванием, которому не достает типичной фазы разрешения [32].

Сохранение воспалительного процесса и активность металлопротеиназы способствуют нарушению целостности коллагенового матрикса, делают покрывку бляшки склонной к разрыву с последующей активацией факторов свертывания и тромбоцитов, развитием тромбоза и острого сосудистого события. Процесс прогрессирования и дестабилизации атеросклеротической бляшки в настоящее время пытаются активно контролировать с помощью статинов, однако даже их плейотропные противовоспалительные эффекты не могут гарантированно спасти от развития сердечно-сосудистого события, сохраняя остаточный риск, например, у пациентов с повышенным уровнем С-реактивного белка [33], с генетическими мутациями, кодирующими лекарственные мишени [34].

Депрессия и воспаление

Теперь рассмотрим, какие патофизиологические процессы прямо или косвенно связанные с хроническим воспалением, происходят при депрессии. R. Smith (1991) предложил макрофагальную теорию депрессии, предполагая, что чрезмерная секреция монокинов, таких как ИЛ-1, TNF- α и интерферон, участвует в ее патогенезе [35]. Эта теория впоследствии нашла подтверждение. TNF- α и α -интерферон, вводимые людям, вызывают симптомы депрессии, такие как усталость, недомогание, вялость, раздражительность, ангедония и анорексия [19]. Алогичные изменения наблюдались после введения ИЛ-1 β . Сообщалось, что интерфероны и интерлейкины, такие как ИЛ-1 β и ИЛ-6, повышаются в плазме крови некоторых пациентов с депрессией, однако эти изменения наблюдались не во всех исследованиях. Периферические цитокины влияют на высвобождение и метаболизм нескольких нейротрансмиттеров центральной нервной системы, включая дофамин, норадреналин. Эти нейромедиаторы участвуют как в регуляции сердечно-сосудистой системы, так и в патогенезе депрессии. Макрофаги секретируют АКТГ и могут влиять на функцию оси ГГН. Кроме того, ИЛ-1, который вырабатывается макрофагами, непосредственно влияет на гипоталамус и гипофиз, регулируя секрецию CRF и АКТГ. ИЛ-6 и экзогенный интерферон- γ также активируют ось ГГН [19].

Вместе с тем установлено, что экспериментальная хроническая сердечная недостаточность (ХСН) по сравнению с процедурами фиктивной окклюзии у крыс также приводила к значительному увеличению уровня циркулирующего TNF- α . Кроме того, экспериментальная ХСН привела к значительному снижению реакции на электрическую стимуляцию мозга в латеральном гипоталамусе, что свидетель-

ствует об ангедонии. Когда уровни TNF- α в плазме крови были снижены с помощью антагониста TNF- α этанерцепта, поведенческая реакция на вознаграждение восстановилась до исходных значений, что указывает на реверсирование ангедонии, несмотря на сохраняющуюся ХСН [19].

Рецепторы к TNF- α , а также ИЛ-1, ИЛ-2 и ИЛ-6 обнаружены в гиппокампе и гипоталамусе. Механизм воздействия на них цитокинов еще не изучен. Возможно, цитокины, продуцируемые на периферии, могут получить доступ к центральной нервной системе через гематоэнцефалический барьер с помощью селективных насыщаемых транспортных систем, воздействующих на периваскулярные клетки мозга или через нейроопосредованные механизмы, включающие висцеральные сенсорные нервы. TNF- α может действовать прямо или косвенно, влияя на нейромедиаторы, которые участвуют в механизмах проявления депрессивных признаков, включая дофамин [19].

Наиболее доступный, хотя и не самый надежный, способ выявить взаимосвязь депрессии и воспаления — клинический анализ крови. Его показатели, такие как количество лейкоцитов, моноцитов, нейтрофилов и лимфоцитов, а также соотношение нейтрофилов/лимфоцитов, соотношение тромбоцитов/лимфоцитов, соотношение моноцитов/лимфоцитов и системный индекс воспаления, просты и чувствительны к воспалительным изменениям в организме. Например, M. Shafiee и соавт. в своей работе показали, что более высокие баллы депрессии коррелировали с повышением уровня лейкоцитов [36]. Кроме того, F. Euteneuer и соавт. (2017) продемонстрировали, что количество моноцитов и нейтрофилов у пациентов с БДР выше, чем у пациентов контрольной группы [37]. В исследовании L. Zhou [38] и соавт. включены жители Китая в возрасте от 30 до 74 лет без тяжелых соматических заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых и цереброваскулярных. С БДР было 454 человека, 458 составляло группу контроля. У пациентов с БДР выявлено повышение количества тромбоцитов ($p < 0,001$) и моноцитов ($p < 0,001$), высокое соотношение тромбоцитов/лимфоцитов ($p = 0,003$) и соотношение моноцитов/лимфоцитов ($p < 0,001$), а также повышение системного индекса воспаления ($p = 0,002$) по сравнению с показателями у пациентов группы контроля, что свидетельствовало о вялотекущем воспалении. Количество моноцитов оказалось единственным фактором, статистически значимо связанным с риском развития ИБС по Фрамингемской шкале у пациентов с БДР (OR=7,521, 95% ДИ: 3,409—11,633, $p < 0,001$).

Интересное исследование проведено V. Vaccarino и соавт. в 2008 г. [39]. Обследовали 178 монозиготных и дизиготных пар близнецов мужского пола среднего возраста. У одного близнеца из пары диагностирована депрессия с помощью Структурированного клинического интервью для DSM-IV. В качестве маркеров воспаления изучены уровень миелопероксидазы (МПО), ИЛ-6, количество лейкоцитов, уровень С-реактивного белка, TNF- α , растворимого рецептора II TNF- α и фибриногена. Анализ проведен в общей выборке и среди 67 пар близнецов, диссонирующих по БДР. Близнецы с БДР в анамнезе имели на 32% более высокий уровень МПО ($p < 0,0001$); эта разница сохранялась после корректировки на другие факторы риска. Среди дизиготных пар близнецов с диссонансом близнецы с БДР имели на 77% более высокий уровень МПО, чем их братья без БДР, после корректировки на другие факторы ($p < 0,0001$). Напротив, у монозиготных близнецов не обнаружена

статистически значимая ассоциация ($p=0,13$). Аналогичные, но более слабые ассоциации обнаружены между БДР и другими изучаемыми биомаркерами воспаления.

Новые данные получены в ходе пандемии COVID-19. Базовый индекс системного иммунного воспаления (SII), который отражает иммунный ответ и системное воспаление на основе количества периферических лимфоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов, был положительно связан с показателями депрессии и тревоги у пациентов, перенесших COVID-19 в легкой или среднетяжелой форме [40]. В исследовании, проведенном в КНР, сравнивали психический статус и маркеры воспаления 103 пациентов, которые при госпитализации с легкими симптомами имели положительный ПЦР-тест на COVID-19 и 103 с отрицательным тестом (группа контроля). Результаты исследования показали, что у 19 пациентов наблюдались более высокие уровни депрессии ($p<0,001$), тревожности ($p<0,001$) и посттравматической стрессовой симптоматики по сравнению с больными контрольной группы. Уровень С-реактивного белка положительно коррелировал с общим количеством баллов по шкале PHQ-9 ($r=0,37$, $p=0,003$, корреляция Спирмена) у пациентов с симптомами депрессии. Более того, снижение уровня С-реактивного белка обратно коррелировало с общим количеством баллов PHQ-9 ($r=-0,31$, $p=0,002$), что свидетельствовало об уменьшении депрессивных симптомов по мере уменьшения системного воспаления. Качественный анализ показал аналогичные результаты в отношении сообщений пациентов о негативных чувствах, включая страх, чувство вины и беспомощность.

Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы как общего патогенетического механизма сердечно-сосудистых заболеваний, депрессии и хронического воспаления

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система, как известно, играет одну из ключевых ролей в патогенезе ССЗ. Ее активация сопровождается высокими уровнями циркулирующего ангиотензина II и альдостерона. Ангиотензин, наравне с провоспалительными цитокинами, активирует ось ГГН, что в свою очередь приводит к увеличению циркулирующих ГКС и катехоламинов [41]. Эти две гуморальные системы, связанные со стрессом, взаимодействуют в головном мозге, где альдостерон стимулирует повышение уровня циркулирующего TNF- α и на периферии, где цитокины предотвращают обратное ингибирование высвобождения ренина циркулирующим ангиотензином II [42]. Примечательно, что иммунная система и РААС аналогичным образом активируются в аффективных состояниях и условиях стресса в отсутствие ССЗ [41]. Например, обнаружено, что уровень циркулирующего альдостерона повышен в выборке пациентов, которые соответствовали формальным критериям большой или малой депрессии, по сравнению с пациентами контрольных групп, сопоставимыми по возрасту и полу; уровни ренина в плазме крови также показали тенденцию к повышению в выборке пациентов с депрессией [43]. Есть мнение, что повышенный уровень альдостерона может быть чувствительным маркером депрессии. Взаимодействие альдостерона с минералокортикоидными рецепторами в головном мозге и на периферии может привести к развитию сердечно-сосудистой патологии у больных депрессией. Альдостерон может стимулировать повышение симпатической активности и активацию провоспалительных цитокинов, способствуя повреждению сосудов, эндо-

телиальной дисфункции, некрозу миокарда, высвобождению катехоламинов, сердечной недостаточности и аритмии. Кроме того, провоспалительные эффекты циркулирующего альдостерона могут быть частично результатом прямой активации клеток паренхимы головного мозга [44]. Блокада минералокортикоидных рецепторов спиронолактоном снижала симпатическое возбуждение, уровень циркулирующего TNF- α у крыс с экспериментальной ХСН [45], смертность среди людей с тяжелой ХСН [46] и улучшала сердечно-сосудистый статус у пациентов с легкими симптомами ХСН [47]. Эти данные свидетельствуют о потенциальной патофизиологической роли центральных минералокортикоидных рецепторов в опосредовании как вегетативной и сердечно-сосудистой дисфункции, так и аффективных расстройств. Таким образом, альдостерон является одним из основных провоспалительных факторов в периферических тканях и головном мозге.

В относительно недавнем исследовании, включавшем модель депрессии CMS, авторы экспериментально подтвердили гипотезы нейроэндокринной и иммунной дисфункции при депрессии [19]. Изучена экспериментальная модель депрессии CMS: воздействие на взрослых крыс самцов в течение 4 нед мягких и непредсказуемых стрессоров, таких как стробоскопический свет, белый шум и влажные постельные принадлежности индуцировало экспериментальную ангедонию (снижение потребления сахарозы), а также привело к дисфункции оси ГГН, активации РААС и провоспалительных цитокинов. Например, активность циркулирующего кортизола, альдостерона и ренина плазмы была выше в группе CMS по сравнению с контрольной группой крыс. Провоспалительные цитокины TNF- α и IL-1 β также оказались повышенными как в плазме, так и в центральной нервной системе крыс CMS. Интересно, что уровни цитокинов коррелировали со степенью ангедонии у крыс CMS; то есть более высокая степень ангедонии (более низкий уровень потребления сахарозы) коррелировала с более высокими уровнями TNF- α и IL-1 β .

В настоящее время в литературе обсуждается гипотеза, рассматривающая гиперактивацию рецептора к ангиотензину II (АТ II) 1-го типа (АТ1) как важную детерминанту системного воспаления [48] и патологических реакций на стресс [49]. Согласно экспериментальным данным, рецепторы АТ1 мозга участвуют в физиологическом контроле воспаления, цереброваскулярной функции и стресса. В головном мозге АТ II стимулирует рецепторы АТ1. Эти рецепторы широко распространены в эндотелии сосудов головного мозга и перивентрикулярной области, где они доступны циркулирующему периферическому АТ II. Их активность влияет на церебральный кровоток и, следовательно, на общую функцию мозга. С другой стороны, рецепторы, расположенные в паренхиме головного мозга, экспрессируемые в специфических нейронах, участвующих в вегетативной, гормональной, сенсорной, цереброваскулярной и поведенческой регуляции, могут стимулироваться рецепторами к АТ II, образующимися непосредственно в головном мозге [19]. Астроциты содержат значительное количество рецепторов к АТ1 [50], и эти клетки являются основным источником ангиотензиногена в головном мозге [51].

Сообщалось о рецепторах АТ1 в культивируемой микроглии [49]. Рецепторы АТ1 головного мозга участвуют в физиологическом контроле воспаления головного мозга, функций сосудов головного мозга и реакции организма на стресс [49, 52, 53]. Повышенная экспрессия рецептора

АТ1 в мозге связана с чрезмерным периферическим и центральным воспалением, приводящим к повреждению нейронов [53, 54], хроническим цереброваскулярным воспалением у генетически и экспериментально гипертензивных крыс [55, 56], а также с массивной острой воспалительной реакцией после инсульта [57].

Экспериментальные работы показали, что блокаторы РАС (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина, БРА) обладают нейропротективным эффектом. Блокада рецепторов АТ1 после системного лечения БРА продемонстрировала патогенетическую роль повышенной активации рецепторов АТ1. Введение БРА значительно уменьшило пространственное церебральное воспаление, которое следует за системным введением липополисахарида эндотоксина бактерий (ЛПС) [54], связанное с гипертензией цереброваскулярное воспаление [56] и воспаление головного мозга после инсульта, кровоизлияния в мозг и черепно-мозговых травм [58].

АТ II участвует в регуляции всех аспектов стрессовой реакции, включая стимуляцию оси ГГН, в частности, в регуляции выработки и высвобождения CRF, а также вызванного стрессом повышения центральной и периферической симпатoadренальной активности [54]. Во многих моделях острого стресса увеличиваются как периферическая, так и мозговая продукция АТ II и экспрессия рецепторов АТ I, что приводит к усиленной активации оси ГГН и повышению интенсивности симпатoadренальных и гормональных реакций [54]. Поскольку вызванная стрессом активация оси ГГН и центральная симпатическая активация усиливаются комбинированным действием провоспалительных цитокинов и альдостерона, часть эффекта от введения БРА может быть косвенной за счет снижения продукции и высвобождения вызванных стрессом цитокинов и альдостерона. Так, исследования клеточных культур показали, что БРА оказывают прямое нейропротекторное действие. Исследования на животных моделях показывают, что эти соединения уменьшают ишемию мозга, тревогу, депрессию, связанные со стрессом расстройства и воспалением мозга. Системное введение кандесартана, БРА, который проникает через гематоэнцефалический барьер, блокировало гормональные реакции как на острый, так и на длительный стресс изоляции [49]. Кроме того, кандесартан благотворно влиял на поведение крыс, характеризующееся изоляцией, снижением социального взаимодействия и снижением аппетита, вызванных в эксперименте введением ЛПС (а значит и системным воспалением). Поведение,

вызванное ЛПС, является реакцией, свидетельствующей о тревоге и депрессии у грызунов [59]. Антидепрессантные эффекты также зарегистрированы после введения лозартана грызунам, подвергнутым тесту принудительного плавания, и крысам, подвергнутым модели выученной беспомощности. Снижение воспаления в результате лечения БРА может быть дополнительным важным механизмом, участвующим в антистрессовом, успокаивающем и антидепрессивном эффектах БРА на моделях грызунов. Механизмы, в этом задействованные, не могут быть связаны исключительно с блокадой рецепторов АТ и, по всей видимости, реализуются также через рецепторы активации пролиферации пероксисом (PPAR γ).

Клинические данные пока отрывочны, однако в ряде наблюдательных исследований и небольших рандомизированных клинических исследованиях отмечено, что лечение БРА или иАПФ улучшает качество жизни, уменьшает стресс, тревогу и депрессию, частично восстанавливает сниженные когнитивные функции, сексуальную активность и повышает эффективность антидепрессантов. Эти эффекты наблюдаются не только у больных с артериальной гипертензией, но и у нормотензивных лиц [60].

Заключение

В данном обзоре суммирована актуальная информация о связях атеросклероза с депрессией — самостоятельным, независимым фактором риска, не уступающим, а подчас и превосходящим по значимости «классические факторы риска». Важно, что депрессия оказывает свое влияние уже при субклинических ее формах, а также у лиц с низким и умеренным риском развития сердечно-сосудистых осложнений. При этом связь депрессии и сердечно-сосудистых заболеваний двунаправленная. Депрессию можно заподозрить уже при наличии тахикардии в покое, а в ее основе лежат нейробиологические процессы и медиаторы, которые являются общими для патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний и аффективных расстройств. Нейроэндокринная и иммунная дисфункция с активацией провоспалительных факторов, наблюдаемая при депрессии, может быть вовлечена в развитие атеросклероза. Таким образом, стратегия терапевтических воздействий на атеросклероз должна учитывать наличие или отсутствие депрессивной симптоматики.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Carney RM, Freedland KE, Miller GE, Jaffe AS. Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity: a review of potential mechanisms. *Journal of Psychosomatic Research*. 2002;53(4):897-902. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(02\)00311-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(02)00311-2)
2. Penninx BWJH, Beekman ATF, Honig A, Deeg DJH, Schoevers RA, van Eijk JTM, van Tilburg W. Depression and cardiac mortality: results from a community-based longitudinal study. *Archives of General Psychiatry*. 2001;58(3):221-227. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.3.221>
3. Anda R, Williamson D, Jones D, Macera C, Eaker E, Glassman A, Marks J. Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of U.S. adults. *Epidemiology*. 1993;4(4):285-294. <https://doi.org/10.1097/00001648-199307000-00003>
4. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9)
5. Погосова Г.В. Депрессия — фактор риска развития ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти: 10 лет научного поиска. *Кардиология*. 2012;52(12):4-11. Pogosova GV. Depression — a risk factor for coronary heart disease and predictor of coronary death: 10 years of scientific research. *Kardiologiya*. 2012;52(12):4-11. (In Russ.).

6. Ford DE, Mead LA, Chang PP, Cooper-Patrick L, Wang NY, Klag MJ. Depression is a risk factor for coronary artery disease in men: the precursors study. *Archives of Internal Medicine*. 1998;158(13):1422-1426. <https://doi.org/10.1001/archinte.158.13.1422>
7. Koponen H, Jokelainen J, Keinänen-Kiukkaanniemi S, Vanhala M. Depressive symptoms and 10-year risk for cardiovascular morbidity and mortality. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2010;11(6):834-839. <https://doi.org/10.3109/15622975.2010.486842>
8. Ladwig KH, Baumert J, Marten-Mittag B, Lukaschek K, Johar H, Fang X, Ronel J, Meisinger C, Peters A; KORA Investigators. Room for depressed and exhausted mood as a risk predictor for all-cause and cardiovascular mortality beyond the contribution of the classical somatic risk factors in men. *Atherosclerosis*. 2017;257:224-231. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.12.003>
9. Scherrer JF, Chrusciel T, Zeringue A, Garfield LD, Hauptman PJ, Lustman PJ, Freedland KE, Carney RM, Bucholz KK, Owen R, True WR. Anxiety disorders increase risk for incident myocardial infarction in depressed and nondepressed Veterans Administration patients. *American Heart Journal*. 2010;159(5):772-779. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.02.033>
10. Harshfield EL, Pennells L, Schwartz JE, Willeit P, Kaptoge S, Bell S, Shaffer JA, Bolton T, Spackman S, Wassertheil-Smoller S, Kee F, Amouyel P, Shea SJ, Kuller LH, Kauhanen J, van Zutphen EM, Blazer DG, Krumholz H, Nietert PJ, Kromhout D, Laughlin G, Berkman L, Wallace RB, Simons LA, Dennison EM, Barr ELM, Meyer HE, Wood AM, Danesh J, Di Angelantonio E, Davidson KW; Emerging Risk Factors Collaboration. Association between Depressive Symptoms and Incident Cardiovascular Diseases. *JAMA*. 2020;324(23):2396-2405. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.23068>
11. Смирнова М.Д., Фофанова Т.В., Свирида О.Н., Бланкова З.Н., Агеев Ф.Т. Психологический статус больных и развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией с низким и умеренным риском по данным десятилетнего наблюдения. *Кардиологический вестник*. 2020;15(2):57-62. Smirnova MD, Fofanova TV, Svirida ON, Blankova ZN, Ageev FT. Psychological status of patients and development of cardiovascular complications in patients with arterial hypertension with low and moderate risk by data of ten-year observation. *Kardiologicheskii vestnik*. 2020;15(2):57-62. (In Russ.). <https://doi.org/10.36396/MS.2020.10.34/008>
12. Janszky I, Ahnve S, Lundberg I, Hemmingsson T. Early-onset depression, anxiety, and risk of subsequent coronary heart disease: 37-year follow-up of 49,321 young Swedish men. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(1):31-37. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.033>
13. Meyer T, Buss U, Herrmann-Lingen C. Role of cardiac disease severity in the predictive value of anxiety for all-cause mortality. *Psychosomatic Medicine*. 2010;72(1):9-15. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e318c64fc0>
14. Агеев Ф.Т., Фофанова Т.В., Деев А.Д. Применение фелодипина в амбулаторной практике: оценка клинической эффективности и приверженности к лечению у больных с артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2009;49(1):30-33. Ageev FT, Fofanova TV, Deev AD. The Use of Felodipine in Ambulatory Practice: Assessment of Clinical Efficacy and Compliance in Patients with Arterial Hypertension. *Kardiologiya*. 2009;49(1):30-33. (In Russ.).
15. Tillmann T, Läll K, Dukes O, Veronesi G, Pikhart H, Peasey A, Kubinova R, Kozela M, Pajak A, Nikitin Y, Malyutina S, Metspalu A, Esko T, Fischer K, Kivimäki M, Bobak M. Development and validation of two SCORE-based cardiovascular risk prediction models for Eastern Europe: a multicohort study. *European Heart Journal*. 2020;41(35):3325-3333. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa571>
16. Denollet J, Schiffer AA, Spek V. A general propensity to psychological distress affects cardiovascular outcomes: Evidence from research on the Type-D (distressed) personality profile. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2010;3(5):546-557. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.109.934406>
17. Saad M, Ray LB, Bujaki B, Parvaresh A, Palamarchuk I, De Koninck J, Douglass A, Lee EK, Soucy LJ, Fogel S, Morin CM, Bastien C, Merali Z, Robillard R. Using heart rate profiles during sleep as a biomarker of depression. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):168. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2152-1>
18. Davenport L. *ECG Promising for Predicting Major Depression, Treatment Response*. Medscape—Sep 17, 2020. Accessed November 22, 2021. <https://www.medscape.com/viewarticle/937637>
19. Grippo AJ, Beltz TG, Weiss RM, Johnson AK. The effects of chronic fluoxetine treatment on chronic mild stress-induced cardiovascular changes and anhedonia. *Biological Psychiatry*. 2006;59(4):309-316. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.07.010>
20. Шальнова С.А., Деев Д.А., Белова О.А., Гринштейн Ю.И., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Индукаева Е.В., Кулакова Н.В., Либис Р.А., Недогода С.В., Ротарь О.П., Толпаров Г.В., Трубачева И.А., Черных Т.М., Шабунова А.А., Бойцов С.А. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Частота сердечных сокращений и ее ассоциации с основными факторами риска в популяции мужчин и женщин трудоспособного возраста. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(6):819-826. Shalnova SA, Deev AD, Belova OA, Grinshtein YI, Duplyakov DV, Efanov AY, Indukaeva EV, Kulakova NV, Libis RA, Nedogoda SV, Rotar OP, Tolparov GV, Trubacheva IA, Chernykh TM, Shabunova AA, Boytsov SA. on behalf of the participants of the ESSE-RF study. Heart Rate and its Association with the Main Risk Factors in the Population of Men and Women of Working Age. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2017;13(6):819-826. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-6-819-826>
21. Carney RM, Freedland KE, Rich MW, Smith LJ, Jaffe AS. Ventricular tachycardia and psychiatric depression in patients with coronary artery disease. *The American Journal of Medicine*. 1993;95(1):23-28. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(93\)90228-h](https://doi.org/10.1016/0002-9343(93)90228-h)
22. Freedland KE, Rich MW, Skala JA, Carney RM, Dávila-Román VG, Jaffe AS. Prevalence of depression in hospitalized patients with congestive heart failure. *Psychosomatic Medicine*. 2003;65(1):119-128. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000038938.67401.85>
23. Virchow R. Der atheromatoseprozess der arterien. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 1856;6:812-827.
24. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993;362(6423):801-809. <https://doi.org/10.1038/362801a0>
25. Buckley ML, Ramji DP. The influence of dysfunctional signaling and lipid homeostasis in mediating the inflammatory responses during atherosclerosis. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2015;1852(7):1498-1510. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.04.011>
26. Geovanini GR, Libby P. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates. *Clinical Science*. 2018;132(12):1243-1252. <https://doi.org/10.1042/cs20180306>
27. Morel DW, Hessler JR, Chisolm GM. Low density lipoprotein cytotoxicity induced by free radical peroxidation of lipid. *Journal of Lipid Research*. 1983;24(8):1070-1076.
28. Li J, Ley K. Lymphocyte migration into atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2015;35(1):40-49. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.114.303227>
29. Szentes V, Gazdag M, Szokodi I, Dézsi CA. The role of CXCR3 and associated chemokines in the development of atherosclerosis and during myocardial infarction. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:1932. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01932>
30. Altara R, Manca M, Brandão RD, Zeidan A, Booz GW, Zouein FA. Emerging importance of chemokine receptor CXCR3 and its ligands in cardiovascular diseases. *Clinical Science*. 2016;130(7):463-478. <https://doi.org/10.1042/CS20150666>
31. Титов В.Н. *Первичные и вторичный атеросклероз, атероматоз и атеротромбоз*. М.: Триада; 2008. Titov V.N. *Pervichnye i vtorichnyj ateroskleroz, ateromatoz i aterotromboz*. М.: Triada; 2008. (In Russ.).
32. Viola J, Soehnlein O. Atherosclerosis — a matter of unresolved inflammation. *Seminars in Immunology*. 2015;27(3):184-193. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2015.03.013>
33. Ruscica M, Tokgözoğlu L, Corsini A, Sirtori CR. PCSK9 inhibition and inflammation: A narrative review. *Atherosclerosis*. 2019;288:146-155. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.07.015>
34. Bertrand MJ, Dubé MP, Tardif JC. Pharmacogenomic approaches to lipid-regulating trials. *Current Opinion in Lipidology*. 2016;27(6):557-562. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000351>
35. Smith RS. The macrophage theory of depression. *Medical Hypotheses*. 1991;35(4):298-306. [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(91\)90272-Z](https://doi.org/10.1016/0306-9877(91)90272-Z)
36. Shafiee M, Tayefi M, Hassanian SM, Ghaneifar Z, Parizadeh MR, Avan A, Rahmani F, Khorasanchi Z, Azarpajouh MR, Safarian H, Moohebaty M, Heidari-Bakavoli A, Esmaeili H, Nematy M, Safarian M, Ebrahimi M, Ferns GA, Mokhter N, Ghayour-Mobarhan M. Depression and anxiety symptoms are associated with white blood cell count and red cell distri-

- bution width: A sex-stratified analysis in a population-based study. *Psycho-neuroendocrinology*. 2017;84:101-108.
https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.06.021
37. Euteneuer F, Dannehl K, Del Rey A, Engler H, Schedlowski M, Rief W. Immunological effects of behavioral activation with exercise in major depression: an exploratory randomized controlled trial. *Translational Psychiatry*. 2017;7(5):e1132.
https://doi.org/10.1038/tp.2017.76/
 38. Zhou L, Ma X, Wang W. Inflammation and Coronary Heart Disease Risk in Patients with Depression in China Mainland: A Cross-Sectional Study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2020;16:81-86.
https://doi.org/10.2147/NDT.S216389
 39. Vaccarino V, Brennan ML, Miller AH, Bremner JD, Ritchie JC, Lindau F, Veledar E, Su S, Murrah NV, Jones L, Jawed F, Dai J, Goldberg J, Hazen SL. Association of major depressive disorder with serum myeloperoxidase and other markers of inflammation: a twin study. *Biological Psychiatry*. 2008;64(6):476-483.
https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.04.023
 40. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, Poletti S, Vai B, Bollettini I, Melloni EMT, Furlan R, Ciceri F, Rovere-Querini P; COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study group, Benedetti F. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020;89:594-600.
https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.037
 41. Pollak Y, Yirmiya R. Cytokine-induced changes in mood and behaviour: implications for 'depression due to a general medical condition', immunotherapy and antidepressive treatment. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2002;5(4):389-399.
https://doi.org/10.1017/S1461145702003152
 42. Francis J, Weiss RM, Wei SG, Johnson AK, Beltz TG, Zimmerman K, Felder RB. Central mineralocorticoid receptor blockade improves volume regulation and reduces sympathetic drive in heart failure. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. 2001;281(5):2241-2251.
https://doi.org/10.1152/ajpheart.2001.281.5.H2241
 43. Murck H, Held K, Ziegenbein M, Künzel H, Koch K, Steiger A. The renin-angiotensin-aldosterone system in patients with depression compared to controls — a sleep endocrine study. *BMC Psychiatry*. 2003;3:15.
https://doi.org/10.1186/1471-244X-3-15
 44. Gomez-Sanchez EP. Mineralocorticoid receptors in the brain and cardiovascular regulation: minority rule? *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*. 2011;22(5):179-187.
https://doi.org/10.1016/j.tem.2011.02.001
 45. Francis J, Weiss RM, Johnson AK, Felder RB. Central mineralocorticoid receptor blockade decreases plasma TNF-alpha after coronary artery ligation in rats. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2003;284(2):328-335.
https://doi.org/10.1152/ajpregu.00376.2002
 46. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *The New England Journal of Medicine*. 1999;341(10):709-717.
https://doi.org/10.1056/NEJM199909023411001
 47. Baliga RR, Ranganna P, Pitt B, Koelling TM. Spironolactone treatment and clinical outcomes in patients with systolic dysfunction and mild heart failure symptoms: a retrospective analysis. *Journal of Cardiac Failure*. 2006;12(4):250-246.
https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2006.01.013
 48. Marvar PJ, Lob H, Vinh A, Zarreen F, Harrison DG. The central nervous system and inflammation in hypertension. *Current Opinion in Pharmacology*. 2011;11(2):156-161.
https://doi.org/10.1016/j.coph.2010.12.001
 49. Saavedra JM. Angiotensin II AT(1) receptor blockers ameliorate inflammatory stress: a beneficial effect for the treatment of brain disorders. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2012;32(5):667-681.
https://doi.org/10.1007/s10571-011-9754-6
 50. Lanz TV, Ding Z, Ho PP, Luo J, Agrawal AN, Srinagesh H, Axtell R, Zhang H, Platten M, Wyss-Coray T, Steinman L. Angiotensin II sustains brain inflammation in mice via TGF-beta. *Journal of Clinical Investigation*. 2010;120(8):2782-2794.
https://doi.org/10.1172/JCI41709
 51. O'Callaghan EL, Bassi JK, Porrello ER, Delbridge LM, Thomas WG, Allen AM. Regulation of angiotensinogen by angiotensin II in mouse primary astrocyte cultures. *Journal of Neurochemistry*. 2011;119(1):18-26.
https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07406.x
 52. Saavedra JM, Benicky J. Brain and peripheral angiotensin II play a major role in stress. *Stress*. 2007;10(2):185-293.
https://doi.org/10.1080/10253890701350735
 53. Sánchez-Lemus E, Benicky J, Pavel J, Saavedra JM. *In vivo* Angiotensin II AT1 receptor blockade selectively inhibits LPS-induced innate immune response and ACTH release in rat pituitary gland. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2009;23(7):945-957.
https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.04.012
 54. Benicky J, Sánchez-Lemus E, Honda M, Pang T, Orecna M, Wang J, Leng Y, Chuang DM, Saavedra JM. Angiotensin II AT1 receptor blockade ameliorates brain inflammation. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(4):857-870.
https://doi.org/10.1038/npp.2010.225
 55. Rodrigues SF, Granger DN. Cerebral microvascular inflammation in DOCA salt-induced hypertension: role of angiotensin II and mitochondrial superoxide. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2012;32(2):368-375.
https://doi.org/10.1038/jcbfm.2011.139
 56. Zhou J, Ando H, Macova M, Dou J, Saavedra JM. Angiotensin II AT1 receptor blockade abolishes brain microvascular inflammation and heat shock protein responses in hypertensive rats. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2005;25(7):878-886.
https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600082
 57. Iwanami J, Mogi M, Tsukuda K, Min LJ, Sakata A, Jing F, Iwai M, Horiuchi M. Low dose of telmisartan prevents ischemic brain damage with peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation in diabetic mice. *Journal of Hypertension*. 2010;28(8):1730-1737.
https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32833a551a
 58. Ando H, Zhou J, Macova M, Imboden H, Saavedra JM. Angiotensin II AT1 receptor blockade reverses pathological hypertrophy and inflammation in brain microvessels of spontaneously hypertensive rats. *Stroke*. 2004;35(7):1726-1731.
https://doi.org/10.1161/01.STR.0000129788.26346.18
 59. Swiergiel AH, Dunn AJ. Effects of interleukin-1beta and lipopolysaccharide on behavior of mice in the elevated plus-maze and open field tests. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*. 2007;86(4):651-659.
https://doi.org/10.1016/j.pbb.2007.02.010
 60. Nasr SJ, Crayton JW, Agarwal B, Wendt B, Kora R. Lower frequency of antidepressant use in patients on renin-angiotensin-aldosterone system modifying medications. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2011;31(4):615-618.
https://doi.org/10.1007/s10571-011-9656-7

Поступила 20.09.2021

Received 20.09.2021

Принята к печати 26.10.2021

Accepted 26.10.2021

Сравнительное исследование действия антиаритмических препаратов III класса на миокард в устьях легочных вен

© Ю.В. ЕГОРОВ

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

Резюме

Фибрилляция предсердий (ФП) — одна из наиболее распространенных форм суправентрикулярных нарушений ритма. Для лечения ФП чаще всего применяют антиаритмические препараты III класса. Их действие хорошо изучено и основано на увеличении длительности потенциала действия (ДПД) и, соответственно, на удлинении волны возбуждения.

Цель исследования. Изучить действие антиаритмических препаратов III класса на миокард в области устьев легочных вен.

Материал и методы. При помощи стандартной микроэлектродной техники исследовано действие Соталола и РЕФРАЛОНа на область устьев легочных вен крысы, места, в котором наиболее часто возникают проаритмические события, в том числе у человека.

Результаты. Мы выявили одинаковое увеличение функционального рефрактерного периода (ФРП) при максимальной терапевтической дозе обоих препаратов — с 44 ± 2 до 74 ± 5 мс ($p < 0,001$) при применении РЕФРАЛОНа и с 40 ± 1 до 72 ± 6 мс ($p < 0,001$) — при применении Соталола, а также статистически значимое более сильное увеличение ДПД под действием Соталола (с 75 ± 3 до 101 ± 5 мс; $p < 0,005$), чем под действием РЕФРАЛОНа (с 75 ± 1 до 85 ± 2 мс; $p < 0,005$) в исследуемой области. На основании этих данных подсчитано окно уязвимости (ДПД-ФРП) и показано его уменьшение под действием РЕФРАЛОНа (с 31 ± 1 до 26 ± 3 мс, 20 ± 4 мс ($p < 0,05$), 12 ± 5 мс ($p < 0,01$)), а также отмечена относительная неизменчивость под действием Соталола (с 35 ± 3 до 29 ± 5 мс, 25 ± 6 мс, 29 ± 7 мс).

Вывод. При одинаковом увеличении функционального рефрактерного периода важную роль играют уменьшение времени окна уязвимости и в меньшей степени его сдвиг, чем, по всей видимости, и может быть объяснена разница в эффективности действия между РЕФРАЛОНОМ и Соталолом.

Ключевые слова: РЕФРАЛОН, фибрилляция предсердий, потенциал действия, функциональный рефрактерный период.

Информация об авторе:

Егоров Ю.В. — e-mail: knowledge_spirit@mail.ru

Автор, ответственный за переписку: Егоров Ю.В. — e-mail: knowledge_spirit@mail.ru

Как цитировать:

Егоров Ю.В. Сравнительное исследование действия антиаритмических препаратов III класса на миокард в устьях легочных вен. *Кардиологический вестник*. 2021;16(4):35–40. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211604135>

Effect of class 3 antiarrhythmic agents on myocardium in pulmonary vein orifices

© YU.V. EGOROV

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To study the effect of class 3 antiarrhythmic agents on myocardium in pulmonary vein orifices.

Material and methods. The effect of sotalol and refralone on myocardium in pulmonary vein orifices was analyzed using standard microelectrode technique. Proarrhythmic events in humans most often occur within pulmonary vein orifices.

Results. We demonstrated similar augmentation of functional refractory period (FRP) at maximum therapeutic dose of both drugs (from 44 ± 2 to 74 ± 5 ms ($p < 0.001$) for refralone and from 40 ± 1 to 72 ± 6 ms ($p < 0.001$) for sotalol). Sotalol more significantly increase the action potential duration (from 75 ± 3 to 101 ± 5 ms, $p < 0.005$) compared to refralone (from 75 ± 1 to 85 ± 2 ms, $p < 0.005$) ($p < 0.05$). Considering these data, we determined the vulnerability window (APD-FRP) and its reduction under the action of refralone (from 31 ± 1 to 26 ± 3 ms, 20 ± 4 ms ($p < 0.05$), 12 ± 5 ms ($p < 0.01$)). There was APD-FRP invariability under the influence of sotalol (from 35 ± 3 to 29 ± 5 ms, 25 ± 6 ms, 29 ± 7 ms).

Conclusion. Decrease of vulnerability window and, to a lesser extent, its shift are essential in addition to FRP increase. Perhaps, these features explain the differences in effectiveness of refralone and sotalol.

Keywords: refralone, atrial fibrillation, action potential, functional refractory period.

Information about the author:

Egorov Yu.V. — e-mail: knowledge_spirit@mail.ru

Corresponding author: Egorov Yu.V. — e-mail: knowledge_spirit@mail.ru**To cite this article:**Egorov Yu.V. Effect of class 3 antiarrhythmic agents on myocardium in pulmonary vein orifices. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(4):35–40. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211604135>

Введение

Мерцание и трепетание предсердий встречаются у 2–3% населения, и с каждым годом число больных с такими нарушениями ритма возрастает [1, 2]. Общепризнано, что мерцание и трепетание предсердий обусловлены циркулирующими волнами возбуждения — re-entry [3, 4]. Для существования re-entry нужно, чтобы длина волны, определенная как произведение скорости проведения на величину функционального рефрактерного периода (ФРП) (Виннеровская длина волны), не превышала длины замкнутого контура, по которому циркулирует волна возбуждения. Соответственно для прекращения аритмии нужно увеличить длину волны, чтобы она превысила замкнутый контур [5, 6]. Поскольку скорость проведения мы не можем увеличить (она зависит от количества и проводимости натриевых каналов и коннексинов), то для этого увеличивают ФРП. Наиболее доступный способ увеличения ФРП — увеличение длительности потенциала действия (ДПД) за счет блокирования калиевых каналов, отвечающих за восстановление потенциала покоя.

Блокаторами калиевых токов или антиаритмическими веществами III класса являются такие лекарственные препараты, как Соталол, ибутилид, дофетилид, вернакалант и отечественные препараты Нибентан и Рефралон (ниферидил, РГ-2) [6–11]. Хотя все эти лекарственные средства являются антиаритмическими препаратами III класса, эффективность их сильно различается. Так, эффективность для снятия мерцательной аритмии для Соталола равна 10%, ибутилида — 35%, дофетилида — 28%, они не эффективны при трепетании предсердий и при хронических формах нарушений ритма [6]. Нескольким обособленно стоит вернакалант, он имеет высокую эффективность в первые дни возникновения мерцания предсердий, затем она резко падает, и через 7 дней его действие не отличается от эффекта плацебо. Нибентан и РЕФРАЛОН (ниферидил, РГ-2) эффективны соответственно в 76% [7] и 90% [8–11] случаев при мерцании предсердий независимо от времени возникновения, также эффективны при трепетании. Следует отметить, что трепетание, согласно теории циркулирующей волны, гораздо сложнее прекратить, так как имеется достаточно большой зазор неактивированной ткани предсердий между головой и хвостом волны возбуждения.

Показано, что и РЕФРАЛОН, и Соталол наиболее сильно подавляют быстрый компонент выходящего калиевого тока задержанного выпрямления [12, 13], но их эффективность существенно различается, что и подтверждено в рекомендациях по их применению [11].

Оба препарата не действуют на скорость проведения, поэтому в данной работе изучено влияние этих препаратов на параметры потенциала действия в области, в которой в 60–80% случаев возникают нарушения ритма (устья

легочных вен) [14]. Одной из задач исследования было выяснение причины, согласно которой можно было бы объяснить столь большое различие в эффективности данных препаратов с точки зрения концепции увеличения циркулирующей длины волны.

Цель исследования — изучить действие антиаритмических препаратов III класса на миокард в области устьев легочных вен.

Материал и методы

Опыты проводили на крысах линии вистар массой 300–400 г. Животных наркотизировали раствором уретана (внутрибрюшинно, 2 г на 1 кг массы тела), содержащим гепарин (0,2 ед.), после чего вскрывали грудную клетку, быстро извлекали сердце вместе с легкими и помещали в емкость с раствором Тироде комнатной температуры следующего состава (ммоль/л): NaCl — 118; KCl — 4,7; CaCl₂ — 1,8; MgCl₂ — 1,2; NaHCO₃ — 25, NaH₂PO₄ — 1,2; глюкоза — 11. Легкие отделяли, область левого предсердия и легочных вен освобождали от фасций, жировой ткани, после чего отпрепаровывали левое предсердие вместе с ушком и участками легочных вен, исключая межпредсердную перегородку. Препарат помещали в перфузионную камеру объемом 2,5 мл. После фиксации препарата раствор Тироде постепенно нагревали до 37 °С со скоростью 1 °С в минуту. Перфузионный раствор оксигенировали газовой смесью (95% O₂ и 5% CO₂), добиваясь уровня рН раствора 7,35±0,05. Участок легочных вен (ЛВ), прилегающий к левому предсердию, разрезали и разворачивали в перфузионной камере таким образом, чтобы внешняя сторона препарата была обращена ко дну камеры, а «эндокардиальная» сторона — к экспериментатору. В экспериментах в камере ушко, предсердие и центральную вену выделяли как цельный препарат, отрезая остальные ЛВ и ответвления от центральной ЛВ. После окончательной очистки ЛВ от фасций и фиксации ЛВ препарат начинали стимулировать в области ушка с периодом стимуляции S1—S1=300 мс. Перфузию осуществляли со скоростью 18 мл/мин раствором Тироде при температуре 37 °С.

Измерения электрофизиологических параметров

Измерения проводили не ранее чем через 30 мин после нагревания раствора Тироде до 37 °С. Потенциалы действия (ПД) регистрировали при помощи стеклянных микроэлектродов, заполненных 3М раствором KCl (сопротивление электродов от 10 до 40 МОм). Сигналы усиливали при помощи усилителя KS-701 (W-P Instruments). Все сигналы записывали в цифровой форме (частота оцифровки — 5кГц) на компьютер с помощью АЦП (E-154, L-Card). Для записи и обработки сигналов использовали программу L-Graph. ПД отводили с эндокардиальной стороны. Электрод устанавливали в устье ЛВ.

Протокол исследования

После окончания адаптации проводили запись ПД при периоде стимуляции 300 мс в течение 1 минуты. Потом увеличивали частоту стимуляции и снова записывали ПД в течение минуты. Увеличение частоты стимуляции проводили до тех пор, пока навязывался ритм (стимул—ответ) 1:1 в устье ЛВ. Периоды стимуляции составляли: 300, 200, 150, 120, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40 и 30 мс. После определения минимально-навязываемой частоты стимуляции период стимуляции восстанавливали до 300 мс и давали в течение 30 мин следующую дозу исследуемого препарата, после чего повторяли частотный протокол.

Для Сотолола ($n=5$) измерения проводили при дозах 0 мг/100 мл раствора — контроль, 250 мкг/100 мл раствора — первая доза, 500 мкг/100 мл раствора — вторая доза, 1,5 мг/100 мл раствора — третья доза (что в пересчете на массу живого организма составляло 0 мг на 1 кг массы те-

ла, 250 мкг на 1 кг массы тела, 500 мкг на 1 кг массы тела, 1,5 мг на 1 кг массы тела соответственно).

Для РЕФРАЛОНА ($n=5$) измерения проводили при дозах 0 мг/100 мл раствора — контроль, 10 мкг/100 мл раствора — первая доза, 20 мкг/100 мл раствора — вторая доза, 30 мкг/100 мл раствора — третья доза (что в пересчете на массу живого организма будет составляло 0 мг на 1 кг массы тела, 10 мкг на 1 кг массы тела, 20 мкг на 1 кг массы тела, 30 мкг на 1 кг массы тела соответственно).

Статистический анализ

Все величины, указанные в работе, представлены как средние значения, а их ошибки — стандартными ошибками среднего. Изменения в группе оценивали с помощью парного t -теста Стьюдента, различия между группами — при помощи t -теста Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

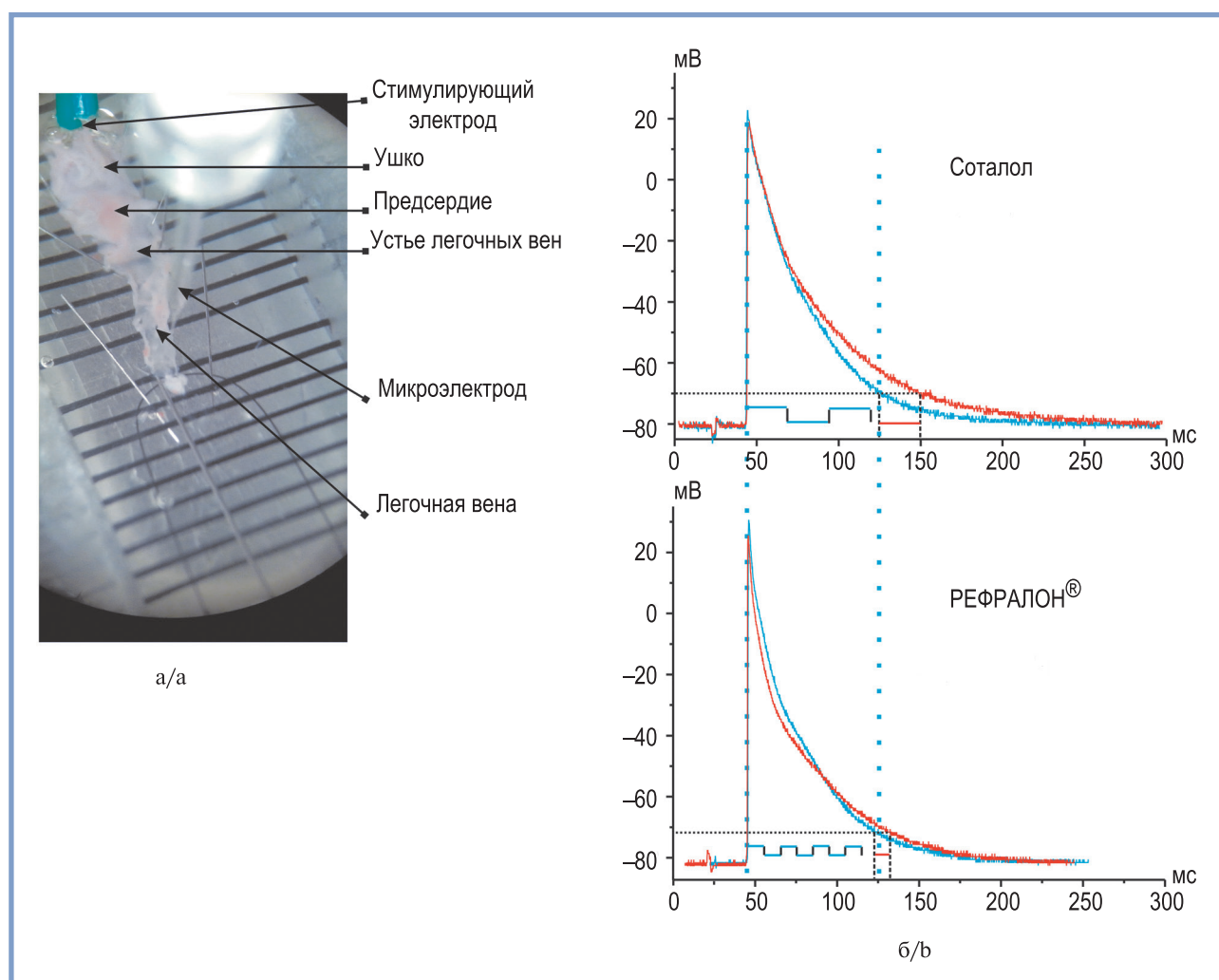


Рис. 1. Фотография легочной вены и примеры отведенных потенциалов действия.

а — препарат предсердия—легочных вен крысы, подготовленный для микроэлектродных отведений; б — пример действия Сотолола и РЕФРАЛОНА на потенциал действия из устьев легочных вен крысы. Синим цветом выделена контрольная запись потенциала действия, красным — под действием препаратов. Синими точками отмечена контрольная длительность потенциала действия в примере с Сотололом. Красным отрезком внизу отмечена разница в изменении длительности потенциала действия в результате воздействия препаратов. Синими отрезками показано соотношение увеличения длительности потенциала действия к контрольному значению.

Fig. 1. Pulmonary vein and examples of action potentials.

a — atrial specimen — rat pulmonary veins prepared for microelectrode leads; b — effect of sotalol (above) and refralone (below) on action potential from rat pulmonary vein orifices. Control record of action potential — blue, action potential under the influence of drugs — red. The blue dots mark control APD in example with sotalol. The red line marks difference in APD changes under the effect of drugs. The blue bars mark the ratio of APD increase to the control value.

Результаты

На рис. 1, а показан подготовленный к измерениям препарат предсердие—легочная вена и обозначены соответствующие участки миокардиальной ткани. Справа (рис. 1, б) показаны примеры потенциалов действия в норме (период стимуляции 300 мс, нормальный раствор Тироде) (синий цвет) и при действии 30 мкг/100 мл раствора РЕФРАЛОНА и 1,5 мг/100 мл раствора Соталола (выделено красным цветом). На рис. 1, б показано пунктирными линиями увеличение ДПД при 90% реполяризации под действием обоих препаратов, интервал выделен красным. Синими линиями показано, сколько таких же полных интервалов помещается в контрольном потенциале действия. Из рис. 1, б видно, что ДПД под действием Соталола увеличивается значительно больше (~33% ДПД), чем под действием РЕФРАЛОНА (~15% ДПД). На рис. 2, а показано увеличение ДПД в зависимости от концентрации Соталола и РЕФРАЛОНА при периоде стимуляции 300 мс. Как видно из графика, первая же доза РЕФРАЛОНА увеличивает ДПД до достижимого при помощи РЕФРАЛОНА максимума (с 75 ± 1 до 85 ± 4 мс ($p < 0,005$), 86 ± 2 мс ($p < 0,005$), 85 ± 2 мс ($p < 0,005$)), и две оставшиеся до-

зы «очерчивают» плато (максимальное увеличение ДПД). В цифрах изменение ДПД представлено в таблице. Соталол, несмотря на то что его минимально действующая концентрация превосходит максимальную дозу РЕФРАЛОНА в 8 раз, не демонстрирует выход на плато, и ДПД продолжает расти с повышением концентрации Соталола (с 75 ± 3 до 80 ± 3 мс ($p < 0,01$), 90 ± 3 мс ($p < 0,005$), 101 ± 5 мс ($p < 0,005$)). При третьей дозе Соталола ДПД статистически значимо и существенно превосходит ДПД под действием РЕФРАЛОНА (85 ± 2 мс по сравнению с 101 ± 5 мс ($p < 0,05$)). В противоположность ДПД максимальный ФРП, который и определяет длину волны возбуждения, под действием РЕФРАЛОНА, и Соталола статистически значимо не отличался (74 ± 5 и 72 ± 7 мс) (рис. 2, б). Следует отметить, что, как и ДПД, ФРП увеличивался до максимального значения при введении первой дозы РЕФРАЛОНА, после чего статистически значимо не изменялся (с 44 ± 2 до 66 ± 4 мс ($p < 0,001$), 68 ± 4 мс ($p < 0,001$), 74 ± 5 мс ($p < 0,001$)). Под действием Соталола ФРП увеличивался уже при второй дозе до значений, статистически значимо не отличающихся от действия РЕФРАЛОНА (66 ± 4 и 65 ± 4 мс), после чего также статистически значимо не отличался — выходил на плато (с 40 ± 1 до 51 ± 3 мс ($p < 0,001$), 65 ± 4 мс ($p < 0,001$),

Дозозависимые изменения характеристик потенциала действия при периоде стимуляции 300 мс

Dose-dependent changes in characteristics of action potential at stimulation period of 300 ms

Доза	Соталол				РЕФРАЛОН			
	ПП (мВ)	АПД (мВ)	ДПД 90% (мс)	угол наклона	ПП (мВ)	АПД (мВ)	ДПД 90% (мс)	угол наклона
Контроль	82 ± 1	107 ± 1	75 ± 3	38 ± 2	81 ± 1	106 ± 1	75 ± 1	45 ± 6
1-я доза	81 ± 1	105 ± 1	80 ± 3	47 ± 3	80 ± 1	105 ± 2	$85 \pm 4^*$	$33 \pm 4^*$
2-я доза	83 ± 1	102 ± 1	$86 \pm 5^*$	37 ± 6	80 ± 1	101 ± 1	$86 \pm 2^{**}$	$33 \pm 7^*$
3-я доза	83 ± 1	98 ± 3	$101 \pm 6^{**}$	31 ± 7	81 ± 1	99 ± 1	$85 \pm 2^{**}$	$27 \pm 7^*$

Примечание. ПП — потенциал покоя; АПД — амплитуда потенциала действия; ДПД 90% — длительность потенциала действия при 90% реполяризации; угол наклона — угол наклона кривой зависимости длительности потенциала действия от времени отдыха; * — статистически значимые различия между контролем и действием препарата, $p < 0,05$; ** — статистически значимые различия между контролем и действием препарата, $p < 0,01$.

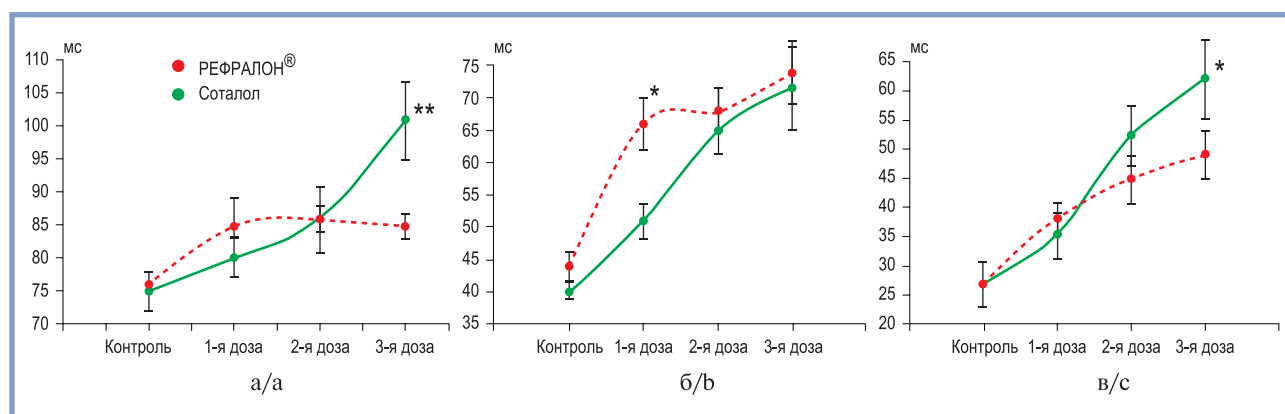


Рис. 2. Дозозависимые изменения параметров потенциала действия.

а — дозозависимое изменение длительности потенциала действия под действием Соталола (светлые точки) и РЕФРАЛОНА (темные точки) при периоде стимуляции 300 мс. Звездочками обозначены статистически значимые различия между двумя препаратами при одной и той же дозе; б — дозозависимое изменение функционального рефрактерного периода под действием Соталола (светлые точки) и РЕФРАЛОНА (темные точки). Звездочками обозначены статистически значимые различия между двумя препаратами при одной и той же дозе; в — дозозависимое изменение длительности потенциала под действием Соталола (светлые точки) и РЕФРАЛОНА (темные точки) при периоде стимуляции равном функциональному рефрактерному периоду. Звездочками обозначены статистически значимые различия между двумя препаратами при одной и той же дозе: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Fig. 2. Dose-dependent changes in action potential parameters..

a — dose-dependent APD change under the influence of sotalol (light points) and rebralone (dark points) at stimulation period of 300 ms. The asterisks indicate significance between two drugs at the same dose; б — dose-dependent FRP change under the influence of sotalol (light points) and rebralone (dark points). The asterisks indicate significance between two drugs at the same dose; в — dose-dependent APD change under the influence of sotalol (light points) and rebralony (dark points) at stimulation period equal to functional refractory period. The asterisks indicate significance between two drugs at the same dose. The asterisks indicate significance between the action of rebralone and sotalol. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

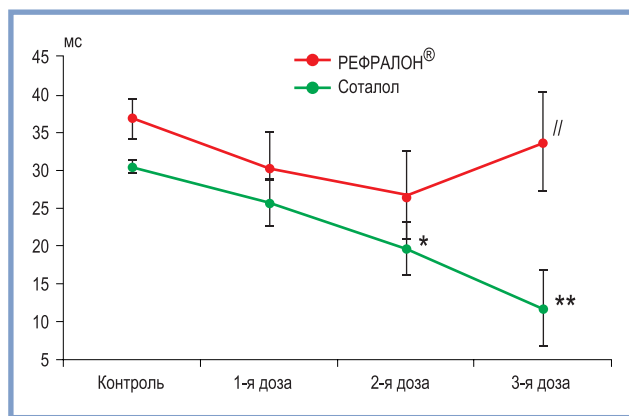


Рис. 3. Дозозависимая разница между длительностью потенциала действия и функциональным рефрактерным периодом.

Звездочками обозначена статистически значимая разница между контролем и действием препарата: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$; двойной слэш — статистически значимые различия между РЕФРАЛОНОМ и Соталолом, $p < 0,05$.

Fig. 3. Dose-dependent difference between APD and FRP (APD-FRP).

The asterisks indicate significance between the control and drug-induced values. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, double slash — significance between refralone and sotalol ($p < 0,05$).

72 ± 6 мс ($p < 0,001$)). Таким образом, происходил разрыв корреляции между ДПД при периоде стимуляции 300 мс и ФРП.

Хотя ФРП под действием РЕФРАЛОНА, и Соталола показывал признаки выхода на плато, ДПД под действием Соталола продолжала статистически значимо увеличиваться (рис. 2, в). В то же время ДПД при стимуляции препарата с периодом, равным ФРП после первой дозы РЕФРАЛОНА, статистически значимо не изменялась. На рис. 3 показана разница между ДПД и ФРП. Видно, что при действии РЕФРАЛОНА длительность ФРП приближается к ДПД (с 31 ± 1 до 26 ± 3 мс, 20 ± 4 мс ($p < 0,05$)), 12 ± 5 мс ($p < 0,01$), в то же время у Соталола такой эффект не наблюдался (с 35 ± 3 до 29 ± 5 мс, 25 ± 6 мс, 29 ± 7 мс).

Следует отметить, что значение потенциала покоя и под действием Соталола, и при действии РЕФРАЛОНА статистически значимо не изменялось ($\sim(-)82$ мВ) (см. таблицу). Амплитуда ПД несколько уменьшалась при обоих воздействиях, хотя данные изменения были статистически незначимые (см. таблицу) и, скорее всего, связаны с длительным (2 часа) удержанием электрода внутри клетки. В последнем столбце таблицы показано изменение угла наклона кривой восстановления ДПД (зависимость ДПД от времени отдыха ткани). В некоторых работах отмечено, что данный показатель может определять вероятность чередования коротких и длинных ПД при высоких частотах возбуждения ПД, и в итоге влиять на длину волны возбуждения. Несмотря на некоторые различия угла при малых дозах препаратов, при максимальных исследуемых концентрациях РЕФРАЛОНА (с 45 ± 6 мс до 33 ± 4 , 33 ± 4 , 27 ± 7 градусов) и Соталола (с 38 ± 2 до 47 ± 3 , 37 ± 6 , 31 ± 7 градусов) статистически значимых различий не было.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *International Journal of Cardiology*. 2013;167(5):1807-1824. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.12.093>
- Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH, Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Worldwide epidemiology

Обсуждение

Как описано во введении, ФРП является основным параметром, на который можно эффективно влиять для того, чтобы увеличить длину волны возбуждения и тем самым прекратить циркуляцию волны возбуждения. Однако ФРП является интегральным показателем. Использование антиаритмических препаратов III класса приводит к увеличению ДПД [6]. Увеличение ДПД поддерживает деполяризацию потенциала покоя, из-за чего потенциал-чувствительные натриевые токи, обуславливающие фронт в нормальном миокарде предсердий, остаются инактивированными, и ПД не развивается. Таким образом, увеличение ДПД приводит к увеличению ФРП. В наших экспериментах (см. рис. 2, а, б) показано, что ДПД под действием Соталола статистически значимо больше, чем под действием РЕФРАЛОНА, а ФРП статистически значимо не отличался.

Из этого можно сделать предположение, что ФРП зависит от ДПД не прямо пропорционально, а имеет какую-то более сложную зависимость, а сам ФРП не является достаточным показателем, чтобы судить об эффективности препаратов. В то же время эффективность антиаритмических препаратов при мерцании и трепетании предсердий также не прямо пропорциональна ФРП, иначе невозможно объяснить, как два препарата, имеющие примерно равные показатели по влиянию на ФРП, имеют столь различную эффективность при мерцании и трепетании предсердий. Об этом же говорят и данные, полученные на ЛВ: ФРП от ушка к предсердию и дальше по ЛВ растет.

Таким образом, с одной стороны, получается, что область, в которой возникает от 60 до 80% предсердных аритмий, имеет наибольший ФРП в наджелудочковой части сердца [15, 16]. С другой стороны, мы видим, что Соталол примерно пропорционально увеличивает и ДПД, и ФРП, в то время как РЕФРАЛОН сближает эти показатели (см. рис. 3), что может говорить о том, что РЕФРАЛОН, в первую очередь, уменьшает окно уязвимости — интервал времени, когда ПД еще не реполяризовался до конца, но при этом уже можно вновь вызвать следующий ПД, а Соталол его сдвигает.

Вывод

При одинаковом увеличении функционального рефрактерного периода важную роль играет сокращение времени окна уязвимости и в меньшей степени его сдвиг, чем, по всей видимости, и может быть объяснена разница в эффективности действия РЕФРАЛОНА и Соталола.

Работа выполнена в рамках НИОКТР-121031300188-6.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declare no conflicts of interest.

- of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837-847. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119>
3. Wijesurendra RS, Casadei B. Mechanisms of atrial fibrillation. *Heart*. 2019;105(24):1860-1867. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314267>
 4. Cosío FG. Atrial Flutter, Typical and Atypical: A Review. *Arrhythmia and Electrophysiology Review*. 2017;6(2):55-62. <https://doi.org/10.15420/aer.2017.5.2>
 5. Ludhwani D, Wieters JS. *Paroxysmal Atrial Fibrillation*. In: StatPearls [Internet]. Accessed May 25, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535439/>
 6. Peyronnet R, Ravens U. Atria-selective antiarrhythmic drugs in need of alliance partners. *Pharmacological Research*. 2019;145:104262. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104262>
 7. Глушков Р.Г., Голицын С.П., Дородникова Е.В., Майков Е.Б., Машковский М.Д., Меркулова И.Н., Розенштраух Л.В., Руда М.Я., Скачилова С.Я., Чазов Е.И., Южаков С.Д. Первый оригинальный отечественный антиаритмик III класса Нибентан. *Вестник Российской Академии медицинских наук*. 1998;11:38-41. Glushkov RG, Golitsyn SP, Dorodnikova EV, Maikov EB, Mashkovskii MD, Merkulova IN, Rozenshtaukh LV, Ruda MA, Skachilova SI, Chazov EI, Iuzhakov SD. The first original Russian class-III antiarrhythmic niben-tan. *Vestnik Rossijskoj Akademii medicinskih nauk*. 1998;11:38-41. (In Russ.).
 8. Майков ЕВ, Юричева ЮА, Мironov NY, Sokolov SF, Golitsyn SP, Rosen-shtraukh LV, Chazov EI. Efficacy of a new class III drug niferidil in conversion of persistent atrial fibrillation and flutter. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2014;64(3):247-55. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000112>
 9. Миронов Н.Ю., Лайович Л.Ю., Миронова Е.С., Шарф Т.В., Апарина О.П., Миронова Н.А., Стукалова О.В., Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Новиков И.А., Майков Е.Б., Певзнер А.В., Голицын С.П. Новые достижения в диагностике и лечении фибрилляции предсердий: от экспериментальных исследований до повседневной клинической практики. *Терапевтический архив*. 2019;91(6):11-18. Mironov NY, Laiovich LY, Mironova ES, Sharf TV, Aparina OP, Mironova NA, Stukalova OV, Yuricheva YuA, Sokolov SF, Novikov IA, Majkov EB, Pevzner AV, Golitsyn SP. New advances in the diagnosis and treatment of atrial fibrillation: from experimental studies to everyday clinical practice. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(6):11-18. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.06.000295>
 10. Дзаурова Х.М., Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Влодзяновский В.В., Гяглоева Д.А., Лайович Л.Ю., Малкина Т.А., Зинченко Л.В., Соколов С.Ф., Голицын С.П. Эффективность и безопасность модифицированного протокола кардиоверсии фибрилляции предсердий с использованием отечественного антиаритмического препарата Рефралон. Первые результаты клинического применения. *Кардиологический вестник*. 2021;16(1):49-55. Dzaurova KhM, Mironov NYu, Yuricheva YuA, Vlodzyanovskiy VV, Gagloeva DA, Laiovich LYu, Malkina TA, Zinchenko LV, Sokolov SF, Golitsyn SP. Efficiency and safety of the modified protocol for cardioversion of atrial fibrillation using domestic antiarrhythmic drug Refralon. Initial clinical results. *Kardiologicheskij vestnik*. 2021;16(1):49-55. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211601149>
 11. Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Влодзяновский В.В., Соколов С.Ф., Дзаурова Х.М., Голицын С.П., Шубик Ю.В., Берман М.В., Медведев М.М., Ривин А.Е., Пархомчук Д.С., Барыбин А.Е., Баландин Д.А., Баталов Р.Е., Терехов Д.С., Евстифеев И.В., Кильдеев И.Р., Пятаева О.В., Зенин С.А. Опыт клинического применения отечественного антиаритмического препарата III класса для медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий: результаты многоцентрового исследования. Часть I: методология исследования и оценка эффективности. *Рациональная фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(2):193-199. Mironov NYu, Yuricheva YuA, Vlodzyanovskiy VV, Sokolov SF, Dzaurova KhM, Golitsyn SP, Shubik YuV, Berman MV, Medvedev MM, Rivin AE, Parkhomchuk DS, Barybin AE, Balandin DA, Batalov RE, Terekhov DS, Evstifeev IV, Kildeev IR, Pyataeva OV, Zenin SA. Safety and Effectiveness of Pharmacologic Conversion of Atrial Fibrillation and Flutter: Results of Multicenter Trial. Part I: Study Rationale, Design and Assessment of Effectiveness. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2021;17(2):193-199. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-03-05>
 12. Краеых JA Jr, Wharton JM. Sotalol. *Cardiac Electrophysiology Clinics*. 2016;8(2):437-52. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2016.02.007>
 13. Abramochkin DV, Kuzmin VS, Rosenshtaukh LV. A New Class III Antiarrhythmic Drug Niferidil Prolongs Action Potentials in Guinea Pig Atrial Myocardium via Inhibition of Rapid Delayed Rectifier. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2017;31(5-6):525-533. <https://doi.org/10.1007/s10557-017-6762-x>
 14. Haïssaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *The New England Journal of Medicine*. 1998;339(10):659-666. <https://doi.org/10.1056/NEJM199809033391003>
 15. Egorov YV, Lang D, Tyan L, Turner D, Lim E, Piro ZD, Hernandez JJ, Lordin R, Wang R, Schmuck EG, Raval AN, Ralphe CJ, Kamp TJ, Rosenshtaukh LV, Glukhov AV. Caveolae-Mediated Activation of Mechanosensitive Chloride Channels in Pulmonary Veins Triggers Atrial Arrhythmogenesis. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(20):e012748. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012748>
 16. Egorov YV, Kuz'min VS, Glukhov AV, Rosenshtaukh LV. Electrophysiological Characteristics, Rhythm, Disturbances and Conduction Discontinuities under Autonomic Stimulation in the Rat Pulmonary Vein Myocardium. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2015;26(10):1130-1139. <https://doi.org/10.1111/jce.12738>

Поступила 31.03.2021

Received 31.03.2021

Принята к печати 05.11.2021

Accepted 05.11.2021

Влияние параметров интраоперационной флоуметрии на клинические и ангиографические результаты коронарного шунтирования при диффузном поражении коронарных артерий

© Ш.Д. МУКИМОВ, В.Ю. ЗАЙКОВСКИЙ, А.В. АНДРЕЕВ, Д.М. ГАЛЯУТДИНОВ, Э.Е. ВЛАСОВА, В.П. ВАСИЛЬЕВ, А.А. ШИРЯЕВ

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

Резюме

Цель исследования. Оценить влияние параметров интраоперационной флоуметрии на клинические и ангиографические результаты коронарного шунтирования при диффузном поражении коронарных артерий в течение первого года после операции.

Материал и методы. Проведено проспективное исследование с включением 150 пациентов, перенесших коронарное шунтирование с интраоперационной оценкой кровотока по шунтам методом ультразвуковой флоуметрии, в период 2018—2020 гг. Выполнен анализ следующих параметров флоуметрии: индекс пульсативности (PI), диастолическая составляющая (DF) и объемная скорость кровотока по шунту (MGF). Сформировано 2 группы: в 1-ю группу включены пациенты с оптимальными параметрами флоуметрии ко всем шунтам ($n=121$), во 2-ю группу — пациенты с субоптимальными значениями флоуметрии как минимум одного из шунтов ($n=29$). Проведен телефонный опрос через 1 год после операции, ответили 146 пациентов (97,3%), для групп — 118 и 28 пациентов соответственно. Изучены частота возврата ангинозных болей, развития инфаркта миокарда, повторной реваскуляризации и количество летальных исходов, а также данные шунтографии у больных с диагностированным рецидивом стенокардии. Медиана наблюдения составила 15 мес (13; 18).

Результаты. При оценке клинико-демографических параметров выявлены статистически значимые различия показателей частоты выявления сахарного диабета (22,0 и 42,9% в 1-й и 2-й группах соответственно, $p=0,024$). Отмечена более высокая частота выявления малого диаметра (≤ 1 мм) целевых коронарных артерий у пациентов 2-й группы (18,3 и 30,9% для групп соответственно, $p=0,007$). Госпитальные результаты не различались, в том числе по показателю 30-дневной летальности (0 и 3,6%, $p=0,192$). Возврат стенокардии диагностирован у 17 (11,9%) пациентов обеих групп, чаще у пациентов 2-й группы (9,5% по сравнению с 22,2%, $p=0,065$). Частота развития инфаркта миокарда (1,7 и 3,7%) и повторной реваскуляризации (6,0 и 7,4%) статистически значимо не различалась. За время наблюдения зарегистрировано 2 летальных исхода (пациенты 1-й группы), причины не уточнены. Анализ данных шунтографии позволил выявить основные факторы риска окклюзии шунтов: субоптимальные параметры флоуметрии (ОШ 4,3; 95% ДИ: 0,96—19,1, $p=0,045$) и сужение диаметра целевой артерии менее 1 мм (ОШ 3,3; 95% ДИ: 0,9—12,2, $p=0,06$).

Заключение. Субоптимальные параметры интраоперационной флоуметрии в одном и более шунтов ассоциированы с более тяжелым поражением коронарных артерий и сопровождаются увеличением частоты рецидива стенокардии, а также окклюзии шунтов в течение первого года после операции.

Ключевые слова: коронарное шунтирование, интраоперационная ультразвуковая флоуметрия, диффузное поражение коронарных артерий.

Информация об авторах:

Мукимов Ш.Д. — <https://orcid.org/0000-0001-6191-5210>; e-mail: shohruh mukimov@mail.ru

Зайковский В.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-3312-9447>

Андреев А.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7759-049X>

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

Власова Э.Е. — <https://orcid.org/0000-0003-2925-244X>

Васильев В.П. — <https://orcid.org/0000-0002-2297-6026>

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

Автор, ответственный за переписку: Мукимов Ш.Д. — e-mail: shohruh mukimov@mail.ru

Как цитировать:

Мукимов Ш.Д., Зайковский В.Ю., Андреев А.В., Галяутдинов Д.М., Власова Э.Е., Васильев В.П., Ширяев А.А. Влияние параметров интраоперационной флоуметрии на клинические и ангиографические результаты коронарного шунтирования при диффузном поражении коронарных артерий. *Кардиологический вестник*. 2021;16(4):41–48. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211604141>

Impact of intraoperative flowmetry data on clinical and angiographic outcomes after coronary artery bypass grafting in patients with diffuse coronary atherosclerosis

© SH.D. MUKIMOV, V.Y. ZAIKOVSKII, A.V. ANDREEV, D.M. GALYAUTDINOV, E.E. VLASOVA, V.P. VASILIEV, A.A. SHIRYAEV

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To evaluate the impact of transit-time flow measurement (TTFM) parameters on clinical and angiographic outcomes in patients with diffuse coronary atherosclerosis within 1 year after coronary artery bypass grafting (CABG).

Material and methods. A prospective study included 150 patients after CABG with intraoperative flowmetry for the period 2018—2020. We analyzed pulsatility index (PI), diastolic filling (DF) and mean graft flow (MGF). All patients were divided into 2 groups. The first group included patients with optimal flowmetry parameters ($n=121$); others formed the second group with suboptimal values of flowmetry ($n=29$). Follow-up data were collected by phone calls in 146 (97.3%) patients (118 and 28 ones in both groups, respectively). Recurrence of angina, myocardial infarction, repeated revascularization, all-cause mortality and angiography data in patients with verified angina were analyzed. The median follow-up was 15 (13; 18) months.

Results. Clinical and demographic characteristics demonstrated significant difference in the incidence of diabetes mellitus (22.0% vs 42.9%, $p=0.024$). Coronary arteries of small diameter (≤ 1 mm) were more common in the 2nd group (18.3% vs 30.9%, $p=0.007$). In-hospital outcomes including 30-day mortality (0 vs 3.6%, $p=0.192$) were comparable. Angina recurrence was diagnosed in 17 patients (11.9%) in both group (9.5% vs 22.2%, $p=0.065$). Incidence of myocardial infarction (1.7% vs 3.7%) and repeated revascularization (6.0% vs 7.4%) were similar in both groups. Two patients died throughout the entire follow-up period. Causes of mortality were unclear. Angiography data demonstrated the main risk factors of graft dysfunction: suboptimal parameters of flowmetry (HR=4.3, 95% CI: 0.96—19.1, $p=0.045$) and coronary artery diameter < 1 mm (HR=3.3, 95% CI: 0.9—12.2, $p=0.06$).

Conclusion. Suboptimal parameters of intraoperative flowmetry of ≥ 1 coronary grafts are associated with more severe coronary atherosclerosis and higher incidence of angina recurrence, as well graft dysfunction within 1 year after surgery.

Keywords: coronary artery bypass grafting, intraoperative flowmetry, diffuse coronary atherosclerosis.

Information about the authors:

Mukimov Sh.D. — <https://orcid.org/0000-0001-6191-5210>; e-mail: shohruhukimov@mail.ru

Zaikovskii V.Y. — <https://orcid.org/0000-0002-3312-9447>

Andreev A.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7759-049X>

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

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

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

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

Corresponding author: Mukimov Sh.D. — e-mail: shohruhukimov@mail.ru

To cite this article:

Mukimov ShD, Zaikovskii VY, Andreev AV, Galyautdinov DM, Vlasova EE, Vasiliev VP, Shiryayev AA. Impact of intraoperative flowmetry data on clinical and angiographic outcomes after coronary artery bypass grafting in patients with diffuse coronary atherosclerosis.

Russian Cardiology Bulletin. 2021;16(4):41–48. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211604141>

Введение

Ранняя дисфункция шунтов на госпитальном этапе после операции коронарного шунтирования достигает 3—5% для трансплантатов из внутренней грудной артерии и 20% для аутоген [1]. При этом состоятельность трансплантата является важным аспектом эффективности реваскуляризации миокарда. Наиболее частой причиной окклюзии шунтов в течение первого месяца становится тромбоз в месте анастомоза, тогда как причины более поздней дисфункции — гиперплазия интимы (в течение первого года) и прогрессирующий атеросклероз (более 1 года). Ранний тромбоз шунта в основном связан с анатомическими и техническими особенностями — плохим периферическим руслом коронарной артерии и необходимостью проведения коронарной эндартерэктомии при диффузном атеросклерозе или кальцинозе целевой коронарной артерии, что существенно увеличивает риск развития тромбоза *in situ* и, как

следствие, инфаркта миокарда в интраоперационном или послеоперационном периоде [2—3]. Среди других технических особенностей, увеличивающих риск дисфункции шунта, можно выделить изгиб или перекрут трансплантата, а также стеноз в участке дистального анастомоза, что также более характерно для диффузного поражения целевых артерий с сужением диаметра нативного русла.

Для коррекции результатов шунтирования, профилактики дисфункции шунтов и потенциального снижения смертности и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в настоящее время рекомендована интраоперационная оценка гемодинамических параметров шунта (класс рекомендаций IIА, уровень доказательности В) [4]. Наиболее распространенным методом является интраоперационная ультразвуковая флоуметрия (ИУФ), среди доступных методов она обладает самой высокой специфичностью, при этом чувствительность может быть низкой. Чрезвычайно важной является стандартизация параметров системного

артериального давления и стояния датчика для получения высокой чувствительности метода [5]. Основными параметрами ИУФ являются индекс пульсативности (PI), оценивающий сопротивление кровотоку, диастолическая составляющая (DF) с оценкой кровотока в диастолу и объемная скорость кровотока по шунту (MGF). Оптимальные значения флоуметрии не описаны в текущих рекомендациях, в литературе в качестве приемлемых используют значения MGF более 15—20 мл/мин, PI менее 3—5 ед., DF более 50—60% [6, 7]. В наиболее крупном метаанализе, выполненном D. Thuijs и соавт., в качестве критериев оптимальных значений флоуметрии взяты значения MGF 20 и более мл/мин для аутовен и 15 и более мл/мин для аутоартерий, PI менее 5 ед. и DF более 50% [8].

Диффузный коронарный атеросклероз является наиболее сложным морфологическим вариантом поражения коронарных артерий и расценивается как фактор риска ранней дисфункции шунта, а также худших клинических результатов коронарного шунтирования. Негативный эффект диффузного поражения заключается в технической сложности формирования дистального анастомоза и преимущественно реализуется в ранние сроки после коронарного шунтирования, в виде высокого риска раннего тромбоза шунта и развития инфаркта миокарда в интраоперационном и послеоперационном периоде. Поэтому использование ИУФ с целью оценки гемодинамической эффективности шунтирования коронарных артерий и исключения технических ошибок у больных данной группы представляется актуальным. В источниках литературы продемонстрированы потенциальные возможности использования ИУФ в клинической практике у больных без диффузного поражения коронарных артерий, исследования влияния ИУФ на результаты коронарного шунтирования при диффузном поражении ограничены, в нескольких работах показана прямая корреляция между диаметром целевых коронарных артерий и параметрами флоуметрии [8, 9].

Цель исследования — оценить влияние параметров интраоперационной флоуметрии на клинические и ангиографические результаты коронарного шунтирования при диффузном поражении коронарных артерий в течение первого года после операции.

Материал и методы

Выполнено открытое проспективное исследование на базе отделения сердечно-сосудистой хирургии института клинической кардиологии им А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

В исследование включено 150 пациентов, которым в период с 2018 по 2020 г. выполнена операция коронарного шунтирования с интраоперационной оценкой кровотока в шунтах и использованием метода ультразвуковой флоуметрии. В исследование включались пациенты с многососудистым поражением коронарных артерий, наличием диффузного поражения и высоким показателем анатомического поражения по шкале SYNTAX score (более 32 баллов), которым выполнены плановые операции коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения (ИК). Из исследования исключены пациенты с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 35%, больные, оперированные без ИК, пациенты с сопутствующими гемодинамически значимыми клапанными поражениями, пациенты с перенесенным инфарктом миокарда в срок менее

1,5 мес до вмешательства, пациенты с тяжелыми формами хронической обструктивной болезни легких, почечной недостаточности, а также больные, которые ранее подвергались открытым операциям на сердце и коронарных артериях. Всем пациентам проведено стандартное клиническое обследование с общим и биохимическим анализами крови, анализами липидного профиля и коагулограммы, выполнением электрокардиографии (ЭКГ), суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру, эхокардиографии, коронарографии и томографических исследований при необходимости.

ИУФ выполняли после формирования шунтов и завершения ИК. Подбирали ультразвуковой датчик калибра, который соответствует шунту. Датчик устанавливали в дистальном сегменте шунта. В качестве оптимальных показателей флоуметрии использованы значения MGF 20 и более мл/мин для аутовен и 15 и более мл/мин для аутоартерий, а также критерий PI менее 5 ед. и DF 50% и более [8]. Состояние шунта расценивали как оптимальное при достижении целевых значений для трех упомянутых параметров. Артериальные кондуиты, такие как внутренняя грудная артерия, освобождали от окружающих тканей в области измерения по соответствующей ширине датчика, что составляло 1—2 см. При комбинированном и секвенциальном шунтировании последовательно оценивали каждый участок кондуита перед анастомозами. Операции у пациентов с диффузным поражением коронарного русла и диаметром коронарных сосудов менее 1,5 мм выполнялись под операционным микроскопом с использованием нити 8/0 и иглы 6,5 мм для дистальных анастомозов. Коронарную эндартеректомию проводили при невозможности формирования анастомоза другим способом. Диаметр коронарных артерий определяли на уровне планируемого анастомоза по данным ангиографии и верифицировали интраоперационно градуированными зондами. Оценку показателей флоуметрии осуществляли у всех исследуемых больных. Сформировано две группы пациентов: в 1-ю группу включены пациенты с оптимальными параметрами флоуметрии во всех шунтах ($n=121$), во 2-ю группу — пациенты с субоптимальными значениями флоуметрии, как минимум, одного из шунтов ($n=29$). Изучены госпитальные результаты. Проведен телефонный опрос в среднем через 1 год после операции, не ответили или оказались недоступны 4 (2,7%) пациента. Таким образом, в исследование включено 146 пациентов, для групп 1 и 2 — 118 и 28 пациентов соответственно. В качестве конечных точек изучена частота возврата стенокардии, развития инфаркта миокарда, повторной реваскуляризации и количество летальных исходов. Медиана наблюдения составила 15 мес (13—18 мес).

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Пациенты, включенные в исследование, подписали информированное добровольное согласие на участие.

Методы статистического анализа данных. Статистическую обработку проводили при помощи статистического пакета прикладных программ SPSS 26.0 (IBM, США) и MS Excel 2010 (Microsoft, США). Перед началом анализа количественных данных проведена их проверка на нормальность распределения (визуальный анализ гистограммы, критерий Колмогорова—Смирнова). При распределении, близком к нормальному, переменные представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения

(SD), а при существенном отклонении от нормального распределения использовали медиану (Me) и интерквартильный размах (Q1; Q3). Для клинически значимых эффектов рассчитывали отношение шансов с его 95% доверительным интервалом (ДИ). При сравнении двух независимых групп использовали непараметрический критерий Манна—Уитни или параметрический критерий Стьюдента. Для сравнения долей в двух и более независимых группах использовали критерий χ^2 или точный критерий Фишера. Для изучения корреляционных связей применяли методы Пирсона и тау-в Кендалла. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Выполнен анализ исходных клинико-демографических параметров (табл. 1). Большинство исследуемых представлено мужчинами, средний возраст которых составил 62 года. Основные исходные характеристики сопоставимы, за исключением сахарного диабета, который встречался статистически значимо чаще у больных группы с субоптимальными параметрами флоуметрии (22,0% по сравнению с 42,9%, $p = 0,024$).

Изучены интраоперационные данные, проанализированы особенности хирургического вмешательства. При оценке средних параметров флоуметрии получены статистически значимые различия в 1-й и 2-й группах по уровню PI — 2,3 ед. (1,8; 2,8) по сравнению с 2,8 ед.

(2,1; 5,1), $p < 0,001$; MGF — 37 мл/мин (26; 54) по сравнению с 30 мл/мин (20; 43), $p < 0,001$; DF — 65% (59; 72) по сравнению с 64% (56; 69), $p = 0,012$. Важными представляются различия в показателях частоты выявления коронарных артерий малого (1 мм и менее) диаметра (18,3% по сравнению с 30,9%, $p = 0,007$), что, по-видимому, явилось главным фактором худших параметров флоуметрии. Корреляционный анализ демонстрирует статистически значимую взаимосвязь между параметрами флоуметрии и диаметром целевой коронарной артерии (табл. 2). Уменьшение диаметра коронарной артерии сопровождается уменьшением MGF, DF и увеличением PI, что выражается в положительной и отрицательной корреляции соответственно.

Тяжелое поражение коронарного русла у пациентов 2-й группы также обуславливало разницу в количестве дистальных анастомозов ($3,6 \pm 0,9$ по сравнению с $4,0 \pm 0,7$, $p < 0,001$), частоте использования сложных коронарных реконструкций (45,6% по сравнению с 63,4%, $p < 0,001$), разница достигнута большей частотой проведения коронарных шунтопластик (42,8% по сравнению с 60,7%, $p < 0,001$), коронарная эндартерэктомия проводилась редко пациентам обеих групп (2,9 и 2,7%, $p = 0,923$). Интраоперационные данные приведены в табл. 3.

Субоптимальные параметры флоуметрии отмечены для 7,9% шунтов ($n = 42$). Ревизия шунта не проводилась при диаметре целевой артерии 1 мм и менее ($n = 14$; 33,3%). В остальных случаях решение принимали интраоперационно, суммарно выполнено 8 ревизий шунтов, их доля

Таблица 1. Исходные клинико-демографические параметры обследованных пациентов

Table 1. Baseline clinical and demographic parameters

Характеристика	1-я группа, $n = 118$	2-я группа, $n = 28$	p
Возраст, лет	$62,4 \pm 7,4$	$62,8 \pm 7,2$	0,772
Мужчины, n (%)	93 (78,8)	19 (67,9)	0,218
ИМТ, кг/м ²	$28,5 \pm 3,7$	$28,8 \pm 3,8$	0,722
Курение в анамнезе, n (%)	43 (36,4)	6 (21,4)	0,130
Артериальная гипертензия, n (%)	112 (94,9)	27 (96,4)	0,737
Сахарный диабет, n (%)	26 (22,0)	12 (42,9)	0,024
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	55 (46,6)	16 (57,1)	0,316
ЧКВ в анамнезе, n (%)	27 (22,9)	7 (25,0)	0,812
ФВ ЛЖ (%)	60 (55; 60)	60 (53; 60)	0,363
Уровень креатинина при поступлении, мкмоль/л	83 (67; 96)	83 (68,5; 91)	0,895
ХОБЛ, n (%)	11 (9,3)	5 (17,9)	0,194
Мультифокальный атеросклероз, n (%)	34 (28,8)	9 (32,1)	0,728
НМК в анамнезе, n (%)	8 (6,8)	3 (10,7)	0,479
ХСН, n (%)	12 (10,2)	5 (17,9)	0,255

Примечание. Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения $M \pm SD$, медианы (Q1; Q3), абсолютных и относительных (%) частот. ИМТ — индекс массы тела; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; НМК — нарушение мозгового кровообращения, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2. Корреляционный анализ взаимосвязи параметров интраоперационной ультразвуковой флоуметрии и диаметра коронарных артерий

Table 2. Correlation of flowmetry parameters and coronary artery diameter

Параметры флоуметрии	Коэффициент корреляции			
	Пирсона	p	Тау-в Кендалла	p
Для MGF	0,228	$< 0,001$	0,166	$< 0,001$
Для PI	-0,110	0,011	-0,084	0,015
Для DF	0,139	0,001	0,103	0,003

Примечание. MGF — поток по шунту; PI — индекс пульсативности; DF — диастолическое объемное наполнение (%).

по отношению к общему числу шунтов с субоптимальными параметрами гемодинамики составила 28,6% (с учетом исключения артерий малого диаметра). В 6 случаях выполнена коррекция расположения шунта, в 2 — перешивание дистального анастомоза. Выполнен анализ параметров флоуметрии после ревизии — существенного прироста кровотока по шунту не было (табл. 4).

Выполнен анализ госпитальных результатов (на момент выписки), частота развития нефатальных сердечно-сосудистых событий сопоставима в обеих группах. В одном слу-

чае развился периоперационный инфаркт миокарда с летальным исходом — у пациента 2-й группы, летальных исходов среди пациентов 1-й группы не было. Клинические результаты отражены в табл. 5.

В послеоперационном периоде клинические результаты оценены у выживших на момент опроса. Частота развития рецидива стенокардии через 1 год была выше в 2,7 раз (95% ДИ: 0,9—8,2) у пациентов с субоптимальными параметрами флоуметрии (9,5% по сравнению с 22,2%, $p=0,065$). Выполнена коррекция медикаментозной терапии

Таблица 3. Интраоперационная характеристика пациентов

Table 3. Intraoperative characteristics of patients

Показатель	1-я группа, n=118	2-я группа, n=28	p
Общие параметры:			
Всего дистальных анастомозов, n	421	112	—
Среднее количество дистальных анастомозов, n	3,6±0,9	4,0±0,7	<0,001
Артерии малого диаметра (≤1 мм), n (% от общего числа целевых артерий)	77 (18,3)	34 (30,4)	0,006
Использование СКР, n (% от общего числа анастомозов)	192 (45,6)	71 (63,4)	<0,001
Ревизия анастомозов, n (% от общего числа анастомозов)	0	8 (7,1)	—
Рестернотомия, n (%)	4 (3,4)	2 (7,1)	0,369
Длительность ИК,	102,9±31,2	92,9±28,2	0,472
Длительность ишемии, мин	62,5±22,3	69,1±21,6	0,924
Значения флоуметрии:			
MGF, мл/мин	32 (24; 48)	30 (21; 43)	<0,001
PI, ед	2,3 (1,8; 2,8)	2,8 (2,1; 5,1)	<0,001
DF, %	66 (59; 72)	64 (56; 69)	0,012

Примечание. Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения $M\pm SD$, медианы (Q1; Q3), абсолютных и относительных (%) частот. СКР — сложные коронарные реконструкции; ИК — искусственное кровообращение; MGF — поток по шунту; PI — индекс пульсативности; DF — процент диастолического объемного наполнения.

Таблица 4. Динамика параметров флоуметрии после ревизии для целевых артерий диаметром более 1 мм

Table 4. Flowmetry parameters after revision for target arteries >1 mm

Параметры флоуметрии	До ревизии, n=8	После ревизии, n=8	p
MGF, мл/мин	14 (9,5; 16)	13 (11,3; 17,8)	0,561
PI, ед	5,5 (2,0; 7,7)	5,5 (2,0; 7,4)	0,834
DF, %	57,5 (41; 66)	55,5 (47; 65,5)	0,958

Примечание. Данные представлены в виде медианы (Q1; Q3). MGF — поток по шунту; PI — пульсативный индекс; DF — диастолическое объемное наполнение (%).

Таблица 5. Клинические результаты

Table 5. Clinical outcomes

Показатель	1-я группа, n=118	2-я группа, n=28	p
Госпитальные результаты:			
30-дневная летальность	0	1 (3,6)	0,192
Периоперационный ИМ	1 (0,8)	1 (3,6)	0,348
Периоперационное НМК	1 (0,8)	0	0,808
Острая почечная недостаточность	2 (1,9)	1 (3,6)	0,475
Впервые выявленный пароксизм ФП	16 (13,6)	5 (17,9)	0,561
Годичные результаты:			
Общая смертность	2 (1,7)	0	0,488
Рецидив стенокардии	11 (9,5)*	6 (22,2)*	0,065
Инфаркт миокарда	2 (1,7)*	1 (3,7)*	0,469
Повторная реваскуляризация	7 (6,0)*	2 (7,4)*	0,678

Примечание. Данные представлены в виде абсолютных и относительных (%) частот. ИМ — инфаркт миокарда; НМК — нарушение мозгового кровообращения; ФП — фибрилляция предсердий; * — для выживших.

с использованием антиангинальных препаратов второго ряда, повторная реваскуляризация проведена большинству больных с клиникой стенокардии II ФК и выше 1-й группы ($n=9$ из 11) и меньшему числу больных 2-й группы ($n=2$ из 6). Другие изученные клинические исходы статистически значимо не различались. Сердечно-сосудистые события у пациентов обеих групп выявлены при обследовании, пациенты самостоятельно за медицинской помощью не обращались. В 1-й группе отмечено 2 летальных исхода, установить причины не удалось.

Шунтография проведена 14 больным с возвратом стенокардии, получены данные о функции 62 шунтов: 14 аутоартериальных из внутренней грудной артерии и 48 аутовенозных (к артериям менее 1 мм 16 шунтов, к артериям большего диаметра 46 шунтов). Частота окклюзии шунтов составила 21% ($n=13$). Среди факторов риска развития дисфункции шунтов наибольшее значение имеют субоптимальные параметры флоуметрии (ОШ 4,3; 95% ДИ: 0,96—19,1, $p=0,045$), сужение диаметра коронарной артерии менее 1 мм не сопровождалось статистически значимым увеличением риска окклюзии шунтов (ОШ 3,3; 95% ДИ: 0,9—12,2, $p=0,060$).

Обсуждение

Важнейшим ограничением для использования ИУФ в клинической практике является низкая чувствительность метода, обуславливающая высокий риск получения ложноотрицательного (оптимальные значения флоуметрии при неадекватной функции шунта) и ложноположительного (субоптимальные значения флоуметрии при адекватной функции шунта) результатов. В основе ложноотрицательного результата можно рассматривать ретроградный кровоток из шунта по нативному руслу на фоне сужения просвета в «носке» дистального анастомоза. Пережатие целевой артерии выше анастомоза (петлевая проба) либо коррекция дистального анастомоза позволяет исключить ложноотрицательный результат и получить «истинный» положительный результат флоуметрии и верифицировать субоптимальную функцию шунта. Ложноположительный результат является следствием неадекватной оценки параметров флоуметрии, более частой причиной является спазм шунта, что характерно для аутоартериальных трансплантатов. Для получения «истинного» результата используют спазмолитики (орошение папаверином), нормализация параметров гемодинамики позволяет верифицировать спазм шунта. По мнению отдельных авторов, ложноположительный результат является настоящей «ахиллесовой пятой» ИУФ, так как заставляет хирурга выполнять ревизию шунта в отсутствие ее необходимости [6]. В литературе подробно описаны возможности эхокардиального ультразвукового исследования (ЭпиУЗИ) для исключения ложных результатов [10, 11]. Совместное использование ИУФ и ЭпиУЗИ в некоторых исследованиях показало увеличение чувствительности в отношении выявления субоптимального кровотока по шунтам и существенно снижает необходимость ревизии [6].

В нашем исследовании ЭпиУЗИ не анализировали, так как отмечена выраженная оператор-зависимость метода. Важно, что инструментальные методы не являются замкнутой визуальной и мануальной оценки функционирования шунта. Решение о ревизии анастомоза принимается хирургом на основании комплекса данных с учетом состояния

дистального русла коронарной артерии. Выраженный диффузный атеросклероз или кальциноз целевой артерии является ограничивающим фактором, но в отсутствие лучшей альтернативы для формирования дистального анастомоза служит веским доводом в пользу ревизии шунта. В одной из работ авторы предложили алгоритм принятия решения на основании значения PI с учетом диффузного поражения целевого русла. Они предлагают «оставить шунт», если PI составляет менее 3 ед., и рассмотреть ревизию при PI более 5 ед. В случае значения PI 3—5 ед. наличие диффузного поражения принято рассматривать как критерий, ограничивающий проведение ревизии шунта [12]. При этом данный алгоритм не учитывает диаметр целевой артерии, что существенно влияет на параметры флоуметрии, кроме того, результаты использования алгоритма в клинической практике не описаны. В нашей работе ревизию шунтов к артериям диаметром менее 1 мм не проводили. Учитывая техническую сложность формирования анастомоза, высокий риск развития осложнений при повторном вмешательстве, а также вероятность ложноположительных результатов флоуметрии, проведение ревизии при клинически стабильном состоянии у больных с диффузным поражением и наличии кровотока более 10 мл/мин считаем нецелесообразным. Возможности ревизии шунта при диффузном поражении коронарных артерий ограничены, в литературе нет данных о тактике хирургического лечения при получении субоптимальных результатов гемодинамики по шунту у больных с артериями малого диаметра.

В среднем количество шунтов с субоптимальными значениями ИУФ составляет 2%, при этом из них лишь четверть подвергается ревизии [8]. В то же время значения флоуметрии при диффузном поражении коронарного русла малоизучены, нами найдена лишь одна работа с описанием ИУФ при малом диаметре. А. Jalal обнаружил высокую степень корреляции между параметрами флоуметрии и диаметром коронарных артерий, среднее значение MGF при диаметре коронарной артерии 1 и менее мм составило 18,9 мл/мин, а PI — 4,3 ед. [9]. В нашем исследовании субоптимальные значения флоуметрии получены в 7,9% случаев, в большинстве из них мы отказались от ревизии шунта с учетом диаметра целевой коронарной артерии (1 мм и менее). Необходимость ревизии шунтов к целевым артериям более 2 мм не превышала 2,5%, что сопоставимо с данными литературы. В нашем исследовании получены более высокие значения флоуметрии при малом диаметре целевого русла, что можно объяснить высокой частотой использования коронарных реконструктивных вмешательств и прецизионностью анастомозов. Всего выполнена ревизия 8 шунтов к коронарным артериям диаметром более 1 мм, существенный прирост параметров флоуметрии не получен, во всех случаях осложнения не отмечены.

В литературе продемонстрированы противоречивые данные относительно клинической эффективности использования ИУФ, при этом большинство исследований показывают высокую прогностическую значимость метода для оценки риска развития дисфункции шунтов [8]. Наиболее важное значение придают показателю PI, в качестве удовлетворительного принимают PI менее 3 ед., прогностически неблагоприятным называют значение более 5 ед. [12, 13]. В нашем исследовании также получены результаты, доказывающие статистически значимые различия в частоте дисфункции шунтов в случае субоптимальных параметров флоуметрии. Кроме того, важная роль отмечена во влиянии

малого диаметра на частоту окклюзии шунтов, при этом малый диаметр также ассоциировался с субоптимальными параметрами флоуметрии.

Большинство исследований по оценке влияния ИУФ изучают клинические результаты в зависимости от выполнения интраоперационной оценки гемодинамики шунтов. В нашей работе различий по частоте развития сердечно-сосудистых событий как на госпитальном этапе, так и в послеоперационном периоде не получено. Важным результатом явилась высокая частота рецидива стенокардии, выявленная в группе больных с субоптимальными значениями флоуметрии. Среди других потенциальных причин увеличения частоты рецидива стенокардии у пациентов данной группы обращает на себя внимание исходная разница в частоте выявления сахарного диабета, что могло быть как причиной более тяжелого поражения коронарного русла исходно, так и прогрессирования атеросклероза в послеоперационном периоде. Следует отметить, что результаты других изучаемых исходов, в частности ключевых показателей госпитальной и годичной летальности, статистически значимо не различались. В целом результаты коронарного шунтирования, полученные в настоящем исследовании, оказались сопоставимы с результатами хирургического лечения, представленными в наших предыдущих публикациях и исследованиях других авторов [14–17]. Полученные данные демонстрируют возможность успешного коронарного шунтирования у больных с диффузным поражением коронарных сосудов. Использование дополнительных хирургических методов и микрохирургической техники позволяет получить результаты, сопоставимые с реваскуляризацией миокарда при локальном поражении коронарного русла.

Несмотря на противоречивость прогностического значения ИУФ в отношении клинической эффективности, использование этого метода для интраоперационной оценки шунта является наименее инвазивным способом выявления ранней дисфункции и профилактики неблагоприятных коронарных событий. Сниженные значения флоуметрии коррелируют с тяжестью коронарного атеросклероза, диаметром коронарных артерий и диффузным характером процесса, что продемонстрировано в нашей работе. Субоптимальный кровоток по шунтам к диффузно пораженным коронарным артериям определяет высокий риск рецидива стенокардии у больных после операции коронарного шунтирования. Учитывая полученные данные, наличие диффузного коронарного атеросклероза и малый диаметр коронарных артерий следует считать самостоятельным фактором,

обусловливающим высокий риск субоптимальной гемодинамики по шунту. Использование этих знаний в клинической практике важно для решения вопроса о необходимости ревизии шунта при тяжелом поражении коронарных артерий. Их учет в интерпретации параметров ИУФ позволит хирургу принимать оптимальное решение об отказе от ревизии шунта, так как в настоящее время нет общепризнанных алгоритмов с учетом диаметра целевого русла. В отделе сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России разработана и используется шкала для оценки тяжести атеросклероза целевых коронарных артерий, получившая название индекс диффузного поражения (ИДП). Она учитывает распространенность коронарного атеросклероза и оценивает дистальное русло от 0 баллов — при нормальных показателях и до 9 баллов — при крайне выраженном поражении, диаметре целевой коронарной артерии 1 мм и менее и кальцинозе. В исследованиях, опубликованных ранее, продемонстрированы возможности оценки риска ранней дисфункции шунтов с использованием шкалы ИДП [18]. Мы предполагаем, что дополнение методов оценки сосудов позволит разработать алгоритм решения вопроса о ревизии шунта у больных этой группы и улучшить результаты хирургического лечения. Общепринятый алгоритм ускорит поиск новых методов коронарного шунтирования с широким применением аутоартерий для получения оптимальных параметров флоуметрии.

Заключение

Использование интраоперационной ультразвуковой флоуметрии при диффузном поражении коронарных артерий позволяет выявить больных высокого риска рецидива стенокардии и окклюзии шунтов при субоптимальных параметрах флоуметрии. При этом ключевые показатели хирургического лечения — госпитальная и годичная летальность — статистически значимо не различались у пациентов обеих групп. Ревизия шунта при диффузном поражении представляется целесообразной только в случае регистрации «нулевого» потока или близкого к нему. Оценка целесообразности ревизии шунта при субоптимальных значениях интраоперационной ультразвуковой флоуметрии у больных с диффузным поражением коронарных артерий служит основанием для проведения крупных исследований.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Balacumaraswami L, Taggart DP. Intraoperative imaging techniques to assess coronary artery bypass graft patency. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2007;83(6):2251–2257. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.12.025>
- Gaudino M, Antoniadis C, Benedetto U, Deb S, Di Franco A, Di Giammarco G, Fremes S, Glineur D, Grau J, He GW, Marinelli D, Ohmes LB, Patrono C, Puskas J, Tranbaugh R, Girardi LN, Taggart DP, ATLANTIC (Arterial Grafting International Consortium) Alliance. Mechanisms, Consequences, and Prevention of Coronary Graft Failure. *Circulation*. 2017;136(18):1749–1764. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027597>
- Soyley E, Harling L, Ashrafian H, Casula R, Kokotsakis J, Athanasiou T. Adjunct coronary endarterectomy increases myocardial infarction and early mortality after coronary artery bypass grafting: a meta-analysis. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2014;19(3):462–473. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivv157>
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization [published correction appears in *European Heart Journal*. 2019;40(37):3096]. *European Heart Journal*. 2019;40(2):87–165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>

5. Nicolaus L. Techniques and standards in intraoperative graft verification by transit time flow measurement after coronary artery bypass graft surgery: a critical review. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2017;51(1):26-33. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw203>
6. Akhrass R, Bakaeen FG. Intraoperative graft patency validation: Friend or foe? *JTCVS Techniques*. 2021;7:131-137. <https://doi.org/10.1016/j.jtc.2020.12.040>
7. Gaudino M, Sandner S, Di Giammarco G, Di Franco A, Arai H, Asai T, Bakaeen F, Doenst T, Fremes SE, Glineur D, Kieser TM, Lawton JS, Lorusso R, Patel N, Puskas JD, Tatoulis J, Taggart DP, Vallely M, Ruel M. The Use of Intraoperative Transit Time Flow Measurement for Coronary Artery Bypass Surgery: Systematic Review of the Evidence and Expert Opinion Statements. *Circulation*. 2021;144(14):1160-1171. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054311>
8. Thuijs D, Bekker M, Taggart DP, Kappetein AP, Kieser TM, Wendt D, Di Giammarco G, Trachiotis GD, Puskas JD, Head SJ. Improving coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis on the impact of adopting transit-time flow measurement. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2019;56(4):654-663. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezz075>
9. Jalal A. An objective method for grading of distal disease in the grafted coronary arteries. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2007;6(4):451-455. <https://doi.org/10.1510/icvts.2007.156273>
10. Di Giammarco G, Canosa C, Foschi M, Rabozzi R, Marinelli D, Masuyama S, Ibrahim BM, Ranalletta RA, Penco M, Di Mauro M. Intraoperative graft verification in coronary surgery: increased diagnostic accuracy adding high-resolution epicardial ultrasonography to transit-time flow measurement. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2014;45(3):41-45. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezt580>
11. Kieser TM, Taggart DP. The use of intraoperative graft assessment in guiding graft revision. *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2018;7(5):652-662. <https://doi.org/10.21037/acs.2018.07.06>
12. Kieser TM, Rose S, Kowalewski R, Belenkie I. Transit-time flow predicts outcomes in coronary artery bypass graft patients: a series of 1000 consecutive arterial grafts. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2010;38(2):155-162. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.01.026>
13. Singh SK, Desai ND, Chikazawa G, Tsuneyoshi H, Vincent J, Zagorski BM, Pen V, Moussa F, Cohen GN, Christakis GT, Fremes SE. The Graft Imaging to Improve Patency (GRIIP) clinical trial results. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2010;139(2):294-301.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.09.048>
14. Shehada SE, Mourad F, Balaj I, El Gabry M, Wendt D, Thielmann M, Schlosser T, Jakob H. Long-Term Outcomes of Coronary Endarterectomy in Patients With Complete Imaging Follow-Up [published online ahead of print, 2019 Apr 22]. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2020;32(4):730-737. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2019.04.008>
15. Song Y, Xu F, Du J, Zhang J, Feng W. Coronary endarterectomy with coronary artery bypass graft decreases graft patency compared with isolated coronary artery bypass graft: a meta-analysis. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2017;25(1):30-36. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivx045>
16. Nishi H, Miyamoto S, Takanashi S, Minamimura H, Ishikawa T, Kato Y, Shimizu Y. Optimal method of coronary endarterectomy for diffusely diseased coronary arteries. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2005;79(3):846-853. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.06.070>
17. Курбанов С.К., Власова Э.Е., Саличкин Д.В., Майоров Г.Б., Галаяутдинов Д.М., Васильев В.П., Ширяев А.А., Акчурин Р.С. Госпитальные и годичные результаты коронарного шунтирования при диффузном поражении коронарных артерий. *Кардиологический вестник*. 2019;14(1):60-66. Kurbanov SK, Vlasova EE, Salichkin DV, Mayorov GB, Galayutdinov DM, Vasiliev VP, Shiryayev AA, Akchurin RS. In-hospital and one-year outcomes after coronary artery bypass grafting in patients with diffuse coronary artery disease. *Kardiologicheskij vestnik*. 2019;14(1):60-66. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20191401160>
18. Акчурин Р.С., Ширяев А.А., Галаяутдинов Д.М., Васильев В.П., Власова Э.Е., Саличкин Д.В. Объективизация характеристик дистального русла шунтируемых сосудов при диффузных атеросклеротических поражениях в коронарной хирургии. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2019;35(2):41-49. Akchurin RS, Shiryayev AA, Galyautdinov DM, Vasiliev VP, Vlasova EE, Salichkin DV. Objectification of the characteristics of the distal bed of shunting vessels with diffuse atherosclerotic lesions in coronary surgery. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2019;35(2):41-49. (In Russ.).

Поступила 12.10.2021

Received 12.10.2021

Принята к печати 26.10.2021

Accepted 26.10.2021

Нефлюороскопический подход к криобаллонной абляции фибрилляции предсердий. (Результаты годового наблюдения)

© В.С. КОСТИН¹, О.В. САПЕЛЬНИКОВ¹, Т.М. УСКАЧ^{1,2}, Д.И. ЧЕРКАШИН¹, И.Р. ГРИШИН¹, А.А. КУЛИКОВ¹, Э.Г. ГУСЕЙНЛИ¹, А.В. ВЕРЕШАГИНА¹, Д.Ф. АРДУС¹, Р.С. АКЧУРИН¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

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

Резюме

В настоящее время стандартом интервенционного лечения фибрилляции предсердий (ФП) является катетерная абляция (КА), в частности, криобаллонная абляция (КБА) устьев легочных вен. В рутинной клинической практике процедуру КБА проводят под контролем флюороскопии, что влечет за собой необходимость оснащения операционной рентгенооборудованием и средствами радиологической защиты, и, что самое главное, как пациенты, так и медицинский персонал подвергаются воздействию значительных и потенциально опасных доз ионизирующего излучения.

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность криобаллонной абляции легочных вен без использования флюороскопии по сравнению со стандартной методикой, основанной на применении рентгеновского излучения.

Материал и методы. В исследование включено 110 пациентов с симптомной пароксизмальной и персистирующей формами ФП, ранее не оперированных методом КА. Пациенты распределены в 2 равные группы. Исследуемая группа (группа А) — 55 человек, оперированных методом КБА с применением трехмерного навигационного картирования (EnSite Precision) и внутрисердечной эхокардиографии (ВСЭхоКГ). Группа сравнения (группа В) — 55 человек, в которой КБА выполняли по стандартной методике с применением флюороскопии. В течение 12 мес продолжалось наблюдение пациентов с определением частоты развития рецидивов нарушений ритма по данным опроса, результатов ЭКГ и мониторинга по Холтеру (ХМЭКГ).

Результаты. В ходе наблюдения через 6 мес у 12 (21,8%) больных группы А и 10 (18,2%) группы В развились рецидивы аритмии ($p=0,81$). В течение 12 мес наблюдения у 67,3% больных группы А и 70,9% группы В не отмечены симптомные и докumentированные пароксизмы ФП ($p=0,83$). Продолжительность флюороскопии ($0,9\pm 0,4$ и $14,1\pm 2,67$ мин) и доза облучения ($8,75\pm 1,7$ и $184,5\pm 28,6$ мГр) были существенно выше у пациентов группы В ($p<0,001$). Среднее значение общей продолжительности процедуры КБА в изучаемых группах статистически значимо не различалось ($86,3\pm 19,1$ и $79,8\pm 19,8$ мин, $p=0,11$). Количество осложнений сопоставимо в обеих группах.

Заключение. Процедура криобаллонной абляции устьев легочных вен без применения флюороскопии по эффективности не уступает криобаллонной абляции, проводимой по стандартной методике с использованием рентгеновского излучения. Положительные результаты в снижении радиационного воздействия, продемонстрированные в нашем исследовании, достигнуты без ущерба для безопасности пациентов.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, криобаллонная абляция, внутрисердечная эхокардиография, нефлюороскопический подход, рентгеновское излучение.

Информация об авторах:

Костин В.С. — <https://orcid.org/0000-0001-5438-3965>, e-mail: kostin071@yandex.ru

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

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

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

Гришин И.Р. — <https://orcid.org/0000-0001-5839-1858>

Куликов А.А. — <https://orcid.org/0000-0003-0043-6472>

Гусейнли Э.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-6726-4612>

Верещагина А.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8158-3794>

Ардус Д.Ф. — <https://orcid.org/0000-0001-8305-1855>

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

Автор, ответственный за переписку: Костин В.С. — e-mail: kostin071@yandex.ru

Как цитировать:

Костин В.С., Сапельников О.В., Ускач Т.М., Черкашин Д.И., Гришин И.Р., Куликов А.А., Гусейнли Э.Г., Верещагина А.В., Ардус Д.Ф., Акчурин Р.С. Нефлюороскопический подход к криобаллонной абляции фибрилляции предсердий. (Результаты годового наблюдения). *Кардиологический вестник*. 2021;16(4):49–57. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211604149>

Non-fluoroscopic approach to cryoballoon ablation for atrial fibrillation. (1 year follow-up results)

© V.S. KOSTIN¹, O.V. SAPELNIKOV¹, T.M. USKACH^{1,2}, D.I. CHERKASHIN¹, I.R. GRISHIN¹, A.A. KULIKOV¹, E. HUSEYNLI¹, A.V. VERESHCHAGINA¹, D.F. ARDUS¹, R.S. AKCHURIN¹

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

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

Abstract

Objective. To evaluate the efficacy and safety of cryoballoon ablation of pulmonary veins without fluoroscopy compared to standard technique.

Material and methods. The study included 110 patients with symptomatic paroxysmal and persistent AF without previous RFA attempts. Patients were divided into two equal groups: group A — 55 patients undergoing cryoballoon ablation with 3D navigation mapping (EnSite Precision) and intracardiac echocardiography (ICE); group B — 55 patients undergoing standard fluoroscopy-assisted cryoballoon ablation. Throughout 12-month follow-up period, we analyzed freedom from heart rhythm disturbances considering survey data and results of ECG and 24-hour ECG monitoring.

Results. After 6 months, recurrent arrhythmias developed in 12 (21.8%) patients of the group A and 10 (18.2%) ones of the group B ($p=0.81$). After 12 months, stable sinus rhythm was observed in 67.3% of patients in the group A and 70.9% of patients in the group B ($p=0.83$).

Fluoroscopy time (0.9 ± 0.4 versus 14.1 ± 2.67 min) and irradiation dose (8.75 ± 1.7 versus 184.5 ± 28.6 mGy) were significantly higher in the group B ($p<0.001$). Mean time of cryoballoon ablation was similar in both groups (86.3 ± 19.1 versus 79.8 ± 19.8 min, $p=0.11$). Morbidity rate was also similar.

Conclusion. Efficiency of cryoballoon ablation of pulmonary veins without fluoroscopy is not inferior to standard fluoroscopy-assisted ablation. Positive results with irradiation dose reduction were achieved without compromising the patient safety.

Keywords: atrial fibrillation, cryoballoon ablation, intracardiac echocardiography, non-fluoroscopic approach, X-ray irradiation.

Information about the authors:

Kostin V.S. — <https://orcid.org/0000-0001-5438-3965>; e-mail: kostin071@yandex.ru

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

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

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

Grishin I.R. — <https://orcid.org/0000-0001-5839-1858>

Kulikov A.A. — <https://orcid.org/0000-0003-0043-6472>

Guseynli E.G. — <https://orcid.org/0000-0002-6726-4612>

Vereshchagina A.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8158-3794>

Ardus D.F. — <https://orcid.org/0000-0001-8305-1855>

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

Corresponding author: Kostin V.S. — e-mail: kostin071@yandex.ru

To cite this article:

Kostin VS, Sapelnikov OV, Uskach TM, Cherkashin DI, Grishin IR, Kulikov AA., Huseynli E, Vereshchagina AV, Ardus DF, Akchurin RS. Non-fluoroscopic approach to cryoballoon ablation for atrial fibrillation. (1 year follow-up results). *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(4):49–57. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211604149>

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее часто встречающимся нарушением ритма сердца, составляя около 40% всех видов аритмий с общей распространенностью до 2% в популяции. В настоящее время стандартом интервенционного лечения ФП является катетерная абляция (КА), которая представлена двумя методами — радиочастотной абляцией и криобаллонной абляцией (КБА) устьев легочных вен. В рутинной клинической практике процедуру КБА проводят под контролем флюороскопии, что влечет за собой необходимость оснащения операционной рентгенооборудованием и средствами радиологической защиты и, что самое главное, подвергает как пациентов, так и медицинский персонал действию значительных и потенциально опасных доз ионизирующего излучения. Достоверно известно, что такое воздействие увеличивает частоту возникновения дерматитов, катаракты, злокачественных новообразований и врожденных пороков [1—

5]. Персонал рентгеноперационной имеет особенно высокий риск радиационных осложнений из-за кумулятивного эффекта ионизирующего излучения. L. Lickfett и соавт. показали, что каждые 60 минут рентгеноскопии увеличивают риск развития злокачественного новообразования на 0,07% у женщин и на 0,1% у мужчин [3], по другим данным, этот риск составляет от 0,03 до 0,23% [6, 7]. Средняя лучевая нагрузка при выполнении КА ФП достигает 16,6 мЗв (от 6,6 до 59,6 мЗв). Чтобы оценить, много это или мало, достаточно рассмотреть следующую статистику: доза в 1 мЗв эквивалентна 50 рентгеновским снимкам, а 30 мЗв — это средняя доза радиации, полученная эвакуированными жителями Чернобыля после известной всем трагической катастрофы на атомной электростанции [8]. Последние достижения в технике и способах выполнения КБА привели к значительному снижению времени радиационного воздействия [9]. Стандарт минимизации рентгеновского воздействия во время интервенционных процедур (более из-

вестный, как ALARA — As Low As Reasonably Achievable, то есть «настолько низкий, насколько это разумно достижимо») принят во всем мире группами по гигиене труда [10, 11].

Благодаря технологическому прогрессу количество катетерных процедур прогрессивно увеличивается, а их продолжительность постепенно уменьшается. За последние годы стало возможным выполнять более сложные методики со значительным сокращением или даже без использования рентгеноскопии. Такой подход позволяет снизить риск отложенных побочных эффектов ионизирующего излучения. Опубликованы результаты исследований, согласно которым КА может быть эффективно и безопасно выполнена при помощи комбинации внутрисердечной эхокардиографии (ВСЭхоКГ) и трехмерного электроанатомического картирования [12–16], в частности, навигационной системы — EnSite Precision (St. Jude Medical, США).

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность КБА легочных вен без использования флюороскопии по сравнению со стандартной методикой, основанной на применении рентгеновского излучения.

Материал и методы

В исследование включено 110 пациентов с симптомной пароксизмальной и персистирующей формами ФП,

ранее не оперированных методом КА. Пациенты распределены в 2 равные группы:

- исследуемая группа (группа А) — 55 человек, оперированных КБА с применением трехмерного навигационного картирования (EnSite Precision) и ВСЭхоКГ;
- группа сравнения (группа В) — 55 человек, оперированных КБА по стандартной методике с применением флюороскопии.

Исследование выполнено в рамках клинической апробации. Конечной точкой эффективности являлись документированные эпизоды ФП в течение 12 мес наблюдения; конечными точками безопасности — клинически значимые интра- и послеоперационные осложнения, зарегистрированные в ходе наблюдения в течение 12 мес.

Характеристика больных представлена в **табл. 1**.

Всем пациентам ранее (до включения в исследование) проводили подбор антиаритмической терапии с последовательным титрованием доз различных антиаритмических препаратов, однако медикаментозная антиаритмическая терапия оказалась неэффективной (**табл. 2**).

Большинство пациентов амбулаторно, до включения в исследование, получали прямые пероральные антикоагулянты, менее 5% пациентов получали варфарин. Не получали антикоагулянты 8 человек в связи с наличием 1 (у женщин) или 0 (у мужчин) баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

Критерий	Группа А, n=55	Группа В, n=55	p-value
Средний возраст, лет	63,2±12,1	61,4±11,9	0,43
Мужчины, n (%)	33 (60)	31 (56,3)	0,84
ИМТ, кг/м ²	28,7±4,2	28,5±4,3	0,80
ГБ, n (%)	45 (82)	46 (83,6)	1,00
ИБС, n (%)	20 (36)	16 (29,1)	0,54
СД, n (%)	9 (16)	6 (10,9)	0,57
ОНМК, n (%)	10 (18)	6 (10,9)	0,41
Оценка по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы	2,76±1,38	2,54±1,39	0,40
Длительность анамнеза ФП, годы	6,01±7,06	5,7±4,9	0,31
Персистирующая форма ФП, n (%)	7 (12,7)	9 (18)	0,78

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ГБ — гипертоническая болезнь; ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД — сахарный диабет; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; ФП — фибрилляция предсердий.

Таблица 2. Исходная медикаментозная терапия

Table 2. Baseline medication

Препарат	Группа А, n=55	Группа В, n=55	p-value
Антиаритмическая терапия:			
Соталол, n (%)	16 (29,1)	17 (30,9)	1,0
β-блокаторы, n (%)	15 (27,2)	11 (20)	0,5
IC класс, n (%)	9 (16,3)	13 (23,6)	0,47
Амиодарон, n (%)	4 (7,27)	3 (5,45)	1,0
Комбинация препаратов, n (%)	IC + соталол — 8 (14,5)	IC + соталол — 9 (16,53)	1,0
	Амиодарон + β-блокаторы — 3 (5,45)	Амиодарон + β-блокаторы — 2 (3,63)	1,0
Антикоагулянтная терапия:			
Варфарин, n (%)	3 (5,45)	4 (7,27)	1,0
Апиксабан, n (%)	13 (23,6)	11 (20)	0,81
Дабигатрана этексилат, n (%)	10 (18,1)	8 (14,5)	0,79
Ривароксабан, n (%)	26 (47,2)	27 (49,1)	1,0
Не получали антикоагулянты, n (%)	3 (5,45)	5 (7,27)	0,71

Таблица 3. Данные эхокардиографии

Table 3. Echocardiography data

Критерий	Группа А, n=55	Группа В, n=55	p-value
Размер ЛП, см	4,0±0,4	3,9±0,4	0,19
Объем ЛП, мл	64,1±17,11	65,2±20,5	0,76
Индексированный объем ЛП, мл/м ²	34,3±9	32,8±8,1	0,36
ФВ ЛЖ, %	58,9±3,14	58,5±4,2	0,57
КДР ЛЖ, см	5,1±0,4	5,08±0,4	0,79
КСР ЛЖ, см	3,2±0,4	3,2±0,5	1,00
СДЛА, мм рт.ст.	26,5±6,7	26,3±6,4	0,87
МР I степени, n (%)	29 (52,7)	38 (69)	0,11
МР I—II степени, n (%)	18 (32,7)	14 (25,4)	0,52
МР II степени, n (%)	8 (14,5)	3 (5,45)	0,20

Примечание. ФВ — фракция выброса левого желудочка; КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ — конечный систолический размер левого желудочка; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; МР — митральная регургитация; ЛП — левое предсердие.

В рамках предоперационной подготовки всем больным проведено комплексное клиническое и инструментальное обследование, которое включало в себя физикальный осмотр, заполнение опросника EQ-5D-5L и AFEQT, электрокардиографическое исследование (ЭКГ), ХМЭКГ, трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ), чреспищеводную ЭхоКГ (ЧпЭхоКГ). Данные трансторакальной ЭхоКГ существенно не различались между группами (табл. 3). После проведения комплексного обследования всем пациентам в условиях рентгеноперационной выполнена КБА устьев легочных вен.

Техника оперативного вмешательства

Под местной анестезией осуществляют сосудистый доступ. Диагностические электроды позиционируют в правых камерах сердца. Затем под контролем ВСЭхоКГ (AcuNav 10-French; Siemens AG, Германия), производят пункцию межпредсердной перегородки (рис. 1). После обеспечения трансептального доступа проводник позиционируют в левой верхней легочной вене (ЛВ). В полость левого предсердия (ЛП) по проводнику продвигают систему доставки FlexCath Advance, через который заводят криобаллонный (Arctic Front Advance 28 мм; Medtronic, Ирландия) и диагностический (Achieve; Medtronic, Ирландия) катетеры. С помощью 3D-навигационной

системы EnSite Precision и диагностического катетера Achieve выполняют построение анатомической карты ЛП (рис. 2). Криобаллонный катетер позиционируют в полости ЛП в области устьев ЛВ (рис. 3). При подтверждении ВСЭхоКГ полной окклюзии ЛВ криобаллонным катетером на каждую из вен последовательно наносят криоапликации длительностью 180—240 с в следующем порядке: левая верхняя легочная вена, левая нижняя легочная вена, правая нижняя легочная вена, правая верхняя легочная вена. Если достичь полной окклюзии ЛВ не удастся, под контролем ВСЭхоКГ выполняют аппликации, перекрывающие друг друга в разных позициях. В случае сохранения потенциалов в ЛВ или их восстановления выполняют дополнительные воздействия. После аппликаций проводят повторный контроль блока входа/выхода из ЛВ циркулярным диагностическим катетером. При абляции на правых ЛВ диагностический электрод из правого желудочка позиционируют на латеральной стенке верхней полой вены и выполняют стимуляцию диафрагмального нерва для контроля возможного риска пареза.

У пациентов группы В позиционирование катетеров в сердце, контроль окклюзии ЛВ проводили под контролем флюороскопии. В остальном техника оперативного вмешательства схожа.

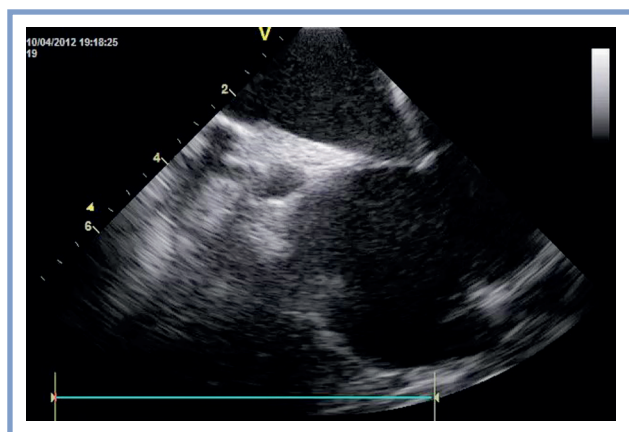


Рис. 1. Пункция межпредсердной перегородки под контролем внутрисердечной эхокардиографии.

Fig. 1. Atrial septum puncture under intracardiac echocardiography control.

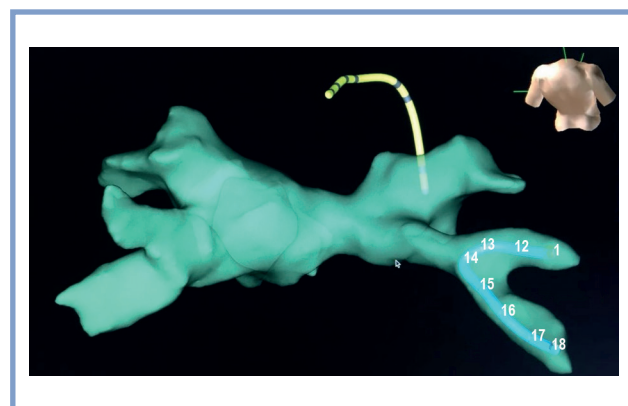


Рис. 2. Диагностический катетер Achieve в правой нижней легочной вене.

Fig. 2. Achieve diagnostic catheter in the right inferior pulmonary vein.

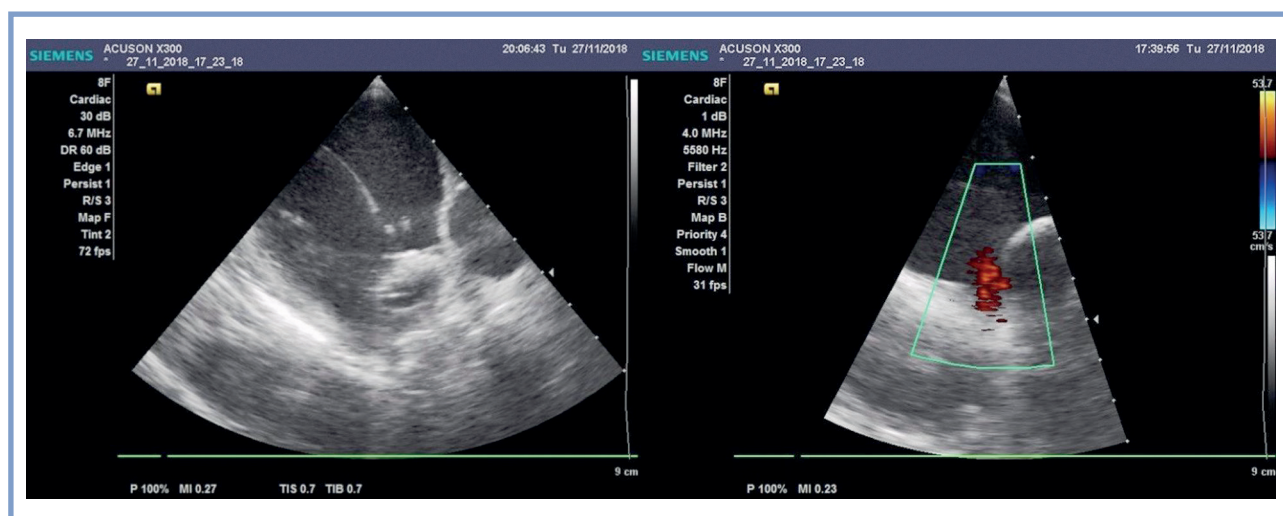


Рис. 3. Криобаллонный катетер в левом предсердии.

Fig. 3. Cryoballoon catheter in the left atrium.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проведена с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics Base 22.0, Statistica 22.0 и Microsoft Excel 2019. Непрерывные переменные представлены как среднее и стандартное отклонение. Категориальные переменные представлены в виде абсолютных чисел и величин. Для сравнения эффективности различных методик применяли логарифмический ранговый тест (log-rank test).

Результаты

Хирургическое вмешательство успешно выполнено всем 110 пациентам. Кратковременное применение рентгеноскопии потребовалось 4 (7,3%) пациентам группы А. Причиной послужила техническая невозможность добиться изоляции ЛВ. Многочисленные попытки репозиционирования криобаллона не привели к ожидаемому результату. С минимальным использованием флюороскопии ЛВ успешно изолированы во всех случаях. Продолжительность флюороскопии ($0,9 \pm 0,4$ и $14,1 \pm 2,67$ мин) и доза облучения ($8,75 \pm 1,7$ и $184,5 \pm 28,6$ мГр) были существенно выше у пациентов группы В ($p < 0,001$). Среднее значение общей продолжительности процедуры было несколько выше у пациентов группы А ($86,3 \pm 19,1$ по сравнению с $79,8 \pm 19,8$ мин), однако результат не достиг статистической значимости ($p = 0,11$) (табл. 4).

Количество осложнений статистически значимо не различалось в обеих группах, структура их была следующая.

Парез диафрагмального нерва возник у двух пациентов (у 1 пациента группы А и у 1 из группы В). Дальнейшее восстановление его функции произошло в первом случае через 9 дней, во втором — в течение 7 дней. У двух пациентов (у 1 пациента группы А и у 1 из группы В) в раннем послеоперационном периоде по данным контрольной ЭхоКГ выявлена сепарация листков перикарда до 10 мм. В ходе динамического наблюдения гемодинамика сохранялась стабильной. Назначены нестероидные противовоспалительные препараты, получен положительный эффект. Дренаж полости перикарда не потребовалось. Пациенты выписаны на 6-е и 7-е сутки соответственно. У 2 пациентов группы А и у 1 из группы В выявлена постпункционная гематома, которая разрешилась консервативно.

В ходе данного исследования не зарегистрированы осложнения, которые могли потенциально привести к жизнеугрожающим состояниям (гемоперикард, инсульт, инфаркт миокарда). В значительной степени эти результаты связаны с большим опытом операторов, выполнявших изоляцию ЛВ, а также с соблюдением протокола безопасности при проведении всех манипуляций (табл. 5).

Первые 3 мес после оперативного вмешательства рассматривались нами как слепой период. Через 6 и 12 мес организованы контрольные визиты, на которых проводили подробный опрос больного с анализом жалоб, регистрацию ЭКГ, ХМЭКГ. Все документированные эпизоды ФП продолжительностью более 30 с расценивали как рецидив. Отсутствие жалоб и эпизодов ФП на протяжении

Таблица 4. Данные об использовании флюороскопии интраоперационно

Table 4. Data on intraoperative fluoroscopy

Критерия	Группа А	Группа В	p-value
Количество больных, n	55	55	1,0
Изоляция ЛВ, %	99,1	99,5	1,0
Применение флюороскопии, n (%)	4 (7,27)	55 (100)	<0,001
Доза облучения за вмешательство, мГр	$8,75 \pm 1,7$	$184,5 \pm 28,6$	<0,001
Общая продолжительность флюороскопии, мин	$0,9 \pm 0,4$	$14,1 \pm 2,67$	<0,001
Продолжительность процедуры, мин	$86,3 \pm 19,1$	$79,8 \pm 19,8$	0,11

Примечание. ЛВ — легочная вена.

Таблица 5. Сравнительная частота развития послеоперационных осложнений

Table 5. Incidence of postoperative complications in both groups

Осложнение	Группа А, n=55	Группа В, n=55	p-value
Паралич диафрагмального нерва, n (%)	1 (1,8)	1 (1,8)	1,0
Сепарация листков перикарда до 10 мм, n (%)	1 (1,8)	1 (1,8)	1,0
Постпункционная гематома, n (%)	2 (3,63)	1 (1,8)	1,0
Инсульт/инфаркт миокарда, n (%)	0/0	0/0	1,0

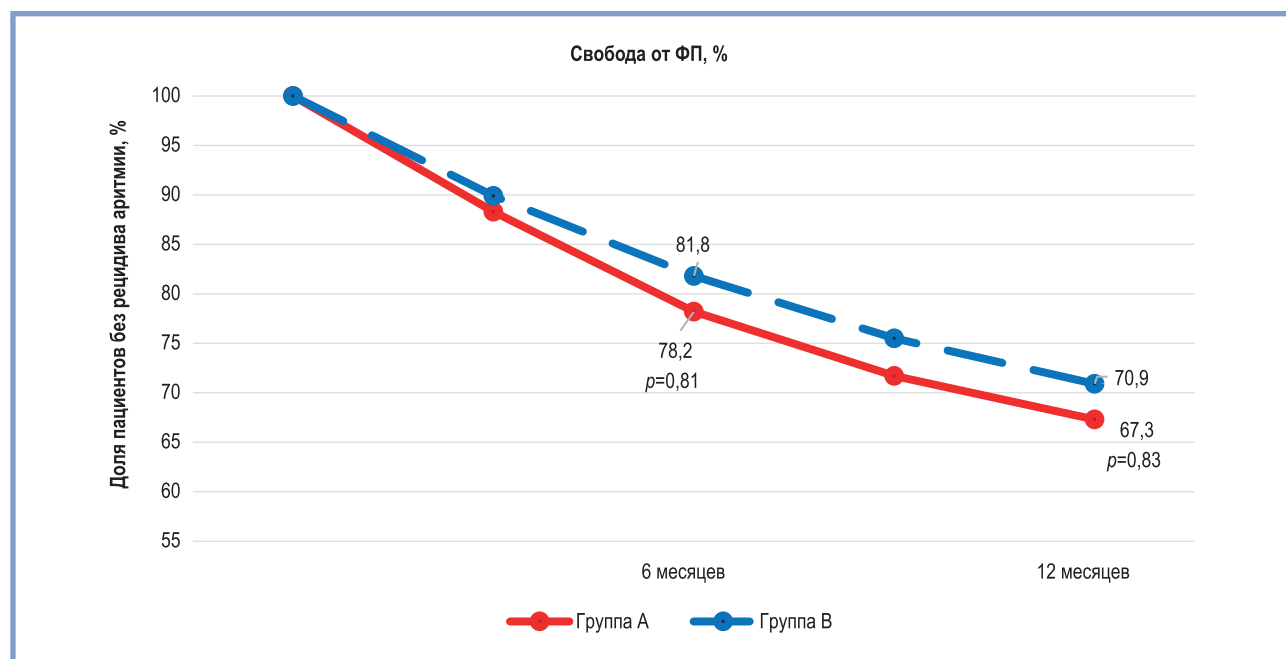


Рис. 4. Сравнительная эффективность катетерной абляции с использованием флюороскопической и нефлюороскопической навигации.

Fig. 4. Effectiveness of catheter ablation using fluoroscopic and non-fluoroscopic navigation.

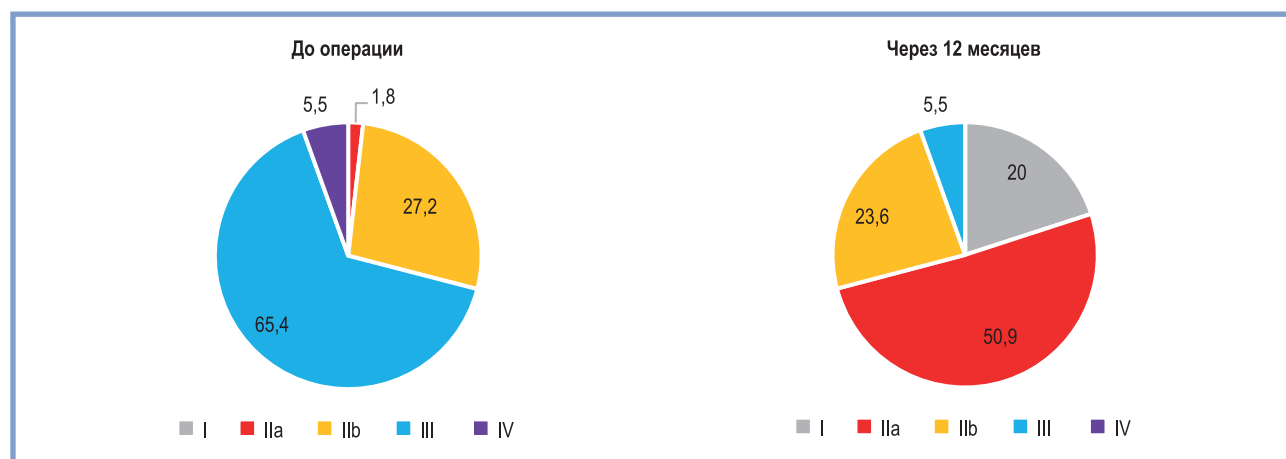


Рис. 5. Динамика функционального класса по EHRA у пациентов группы А.

Fig. 5. Changes of EHRA functional class in the main group.

12 мес наблюдения интерпретировалось нами как годовичная эффективность вмешательства. В ходе шестимесячного наблюдения у 12 (21,8%) больных группы А и 10 (18,2%) группы В произошел рецидив аритмии ($p=0,81$).

В течение 12 мес наблюдения 67,3% больных группы А и 70,9% пациентов группы В не имели симптомных и доку-

ментированных пароксизмов ФП ($p=0,83$). При сравнении двух методик не получена статистически значимая разница в эффективности и безопасности (рис. 4).

Преобладающее большинство пациентов отнесено к III классу по шкале EHRA. Согласно клиническим данным и результатам опросников пациенты отметили улучшение

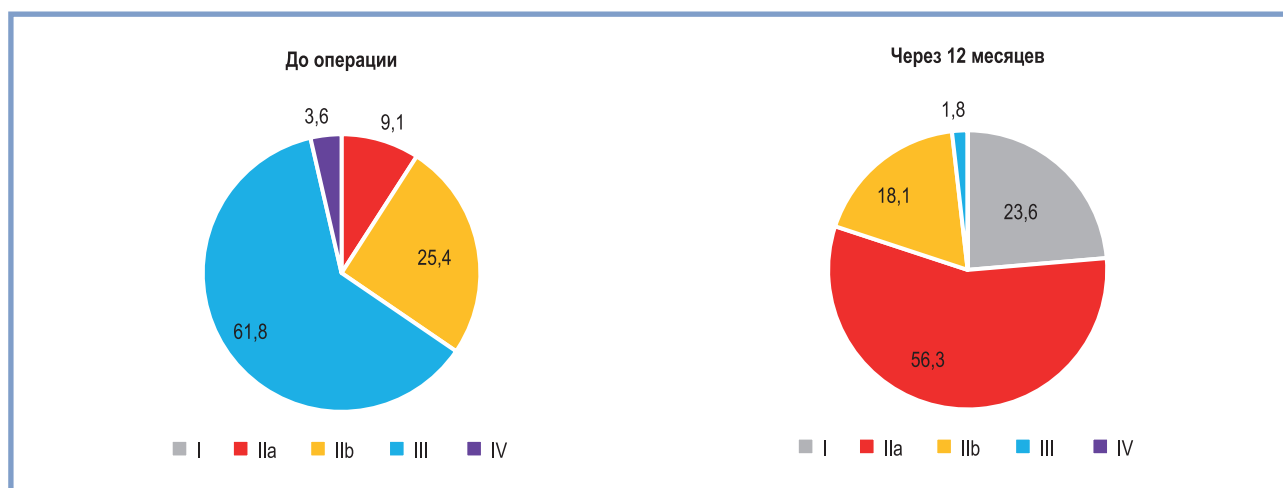


Рис. 6. Динамика функционального класса по EHRA у пациентов группы В.

Fig. 6. Changes of EHRA functional class in the control group.

качества жизни, повышение толерантности к физической нагрузке, а столкнувшиеся с рецидивом ФП — уменьшение симптомности пароксизмов (рис. 5, 6).

Таким образом, процедура КБА без применения флюороскопии является безопасной и не уступает по эффективности КБА, проводимой под контролем рентгеновского излучения. Как во время оперативного вмешательства, так и в ходе дальнейшего наблюдения тяжелых осложнений не было.

Обсуждение

Ввиду все большего распространения процедур КА и усложнения хирургических методик тема нефлюороскопического подхода становится еще актуальнее. Опросы показывают, что почти 50% интервенционных аритмологов имеют проблемы с позвоночником, связанные с ношением свинцовых фартуков. Часто беспокоят хронические боли в спине, которые в ряде случаев требуют хирургической помощи [17]. Кроме того, 25% хирургов предъявляют жалобы на проблемы, связанные с функционированием бедра, колена или лодыжки [18]. При использовании методики нефлюороскопического подхода в рамках нашего исследования свинцовую защиту приходилось надевать лишь в редких случаях при затруднениях в пункции межпредсердной перегородки. Это означает, что примерно 90% от времени процедуры оперирующий хирург и ассистенты проводят без дополнительной физической нагрузки. Возможность выполнять криоабляцию при ФП почти без утяжеления снижает стресс, травматизацию спины и физические усилия, связанные с процедурой, для хирургов и электрофизиологов катетерной лаборатории. Что еще более важно, минимальное использование рентгенографии имеет большое значение в профилактике радиационного воздействия [19]. По данным последних отчетов, риск лучевого воздействия на интервенционных кардиологов представляет реальную опасность в дополнение к уже упомянутым вредностям. A. Roguin и соавт. сообщили о результатах наблюдения за 31 интервенционным кардиологом с опухолью мозга. Из 26 случаев, в которых доступны данные по анатомической локализации, 22 (85%) злокачественных новообразования были левосторонними [20]. Несмотря на

использование заслонок и щитов, голова и шея оператора остаются менее защищенными. Левая часть мозга находится ближе всего к источнику лучевого облучения в большинстве интервенционных процедур, что заставляет предполагать наличие причинно-следственной связи.

Значительное сокращение продолжительности рентгенографии и экспозиции, наблюдаемые в нашем исследовании, согласуются с результатами, полученными M. Scaglione и соавт. [21] в рандомизированном исследовании с включением 120 пациентов, перенесших абляцию при ФП с использованием только стандартной рентгенографии, интеграции магнитно-резонансных томографических изображений и электроанатомического картирования и интеграции магнитно-резонансных томографических изображений с визуализацией нескольких катетеров. Из трех методов визуализации при использовании последнего была кратчайшей продолжительностью рентгенографии (общая продолжительность рентгенографии — 148 ± 100 с, время абляционной рентгенографии — 21 ± 31 с). Существенные различия в общем времени процедуры между тремя методами не выявлены.

Отсутствие флюороскопии при криоабляции чрезвычайно важно для беременных [22–24], поскольку они представляют собой наиболее уязвимую по отношению к ионизирующему излучению группу. Появляется все больше доказательств того, что пациенты с ожирением могут также представлять группу с повышенным риском развития осложнений, получая более чем двукратную дозу эффективного облучения, чем пациенты с нормальным весом [25].

Потенциальные дополнительные преимущества технологии нефлюороскопического подхода с точки зрения безопасности могут заключаться в рутинном использовании ВСЭхоКГ. До недавнего времени ВСЭхоКГ в основном использовали для помощи при сложностях в транссептальной пункции и нетипичном анатомическом строении. В настоящее время ее все чаще применяют для постоянного контроля при манипулировании катетерами в левом предсердии. Применение ВСЭхоКГ позволяет получить полезную информацию во время процедуры: проводить пункцию межпредсердной перегородки, контролировать точное расположение криобаллона, оценивать степень окклюзии ЛВ [26–30].

J. Ferguson и соавт. включили в свое исследование 21 пациента, перенесшего абляцию при ФП с использованием ВСЭхоКГ для выполнения двух транссептальных пункций. В 19 из 21 случая рентгеноскопию не использовали, и персонал электрофизиологической лаборатории не носил защитных фартуков, тогда как в 2 случаях потребовалось рентгеноскопия продолжительностью от 2 до 16 минут [27]. G. Nölkeg и соавт. сообщают о результатах исследования, в которое включены 22 пациента, оперированные методом КБА с применением ВСЭхоКГ. Общая продолжительность процедуры составила $131,0 \pm 21,0$ мин. Эффективность в течение 12 мес наблюдения — 64% [29]. Исследователи V. Reddy и соавт. объединили методики ВСЭхоКГ и трехмерной навигации для выполнения полностью безрентгеновской процедуры изоляции легочных вен у 20 пациентов. Трехмерное навигационное построение анатомии левого предсердия не представляло сложностей при безрентгеновском подходе [30]. В 2014 г. M. Razminia и соавт. опубликованы данные о наблюдении в течение 12 мес за пятью пациентами с пароксизмальной формой ФП, которым выполнена КБА без применения флюороскопии, под контролем ВСЭхоКГ и трехмерного электроанатомического картирования. Легочные вены изолированы в 100% случаев. Тяжелых нежелательных осложнений в ходе проведения процедуры и при дальнейшем наблюдении не было [31]. В 2017 г. M. Razminia и соавт. представили пятилетний ретроспективный анализ с включением 500 пациентов, оперированных методом КА без применения флюороскопии. Операции проведены с использованием электроанатомического картирования и в большинстве случаев ВСЭхоКГ. В ходе анализа получены данные, что абляцию без применения флюороскопии можно выполнять без ущерба для безопасности, эффективности и длительности процедуры [32]. D. Alyesh и соавт. также сообщают об успешной процедуре КБА у 50 пациентов с применением нефлюороскопического подхода [33].

Однако, несмотря на эти многообещающие результаты, следует учитывать, что для проведения ВСЭхоКГ по-прежнему необходимы квалифицированный, иногда дополнительный, оператор, и дополнительная венозная пункция, что потенциально может увеличивать риск сосудистых осложнений. Тем не менее важность уменьшения лучевой нагрузки во время процедуры КА нельзя игнорировать как для пациента, так и для врачей. Наличие систем трехмерной навигации, в дополнение к ВСЭхоКГ и специализированным протоколам флюороскопии, способствует значительному снижению радиационного воздействия. Однако степень сокращения по-прежнему зависит от опе-

ратора, для этого требуется обучение и, прежде всего, изменение мышления.

Наш опыт нефлюороскопического подхода в проведении КБА подтверждает безопасность этой методики во время выполнения всех важных этапов: продвижения и позиционирования катетеров в правом предсердии, пункции межпредсердной перегородки, реконструкции анатомии ЛП, криоизоляции легочных вен [34]. При появлении малейшего сопротивления в ходе продвижения катетера или проводника его выводили обратно на небольшое расстояние и с помощью аккуратных изгибов и поворотов добивались свободного прохождения. Продвижение проводников и катетеров по венозной системе по направлению к сердцу является, пожалуй, самой рискованной частью безрентгеновской процедуры. Катетеры нельзя полностью визуализировать до попадания в импедансное поле вокруг сердца (созданное системой EnSite Precision), это может быть важным недостатком, в связи с чем иногда требуется рентгеноскопия в течение нескольких секунд.

Оценивая плюсы и минусы такого подхода, следует учитывать, что врачи, медсестры и технический персонал электрофизиологической операционной получают в течение года высокие кумулятивные дозы облучения и, следовательно, существенно выигрывают от минимизации этого риска. В этом отношении любые усилия должны быть предприняты хотя бы для снижения, если не полной ликвидации излучения в рентгенооперационной.

Заключение

В нашем исследовании продемонстрировано, что совместное использование вполне доступных в настоящее время технологий, таких как внутрисердечная эхокардиография и трехмерная навигационная система EnSite Precision, позволяет практически полностью отказаться от проведения флюороскопии, при этом не влияя на общую продолжительность процедуры и частоту рецидивов фибрилляции предсердий (32,7% по сравнению с 29,1%, $p=0,83$). Более того, такой подход позволяет обезопасить как медицинский персонал, так и пациента от воздействия ионизирующего излучения, что немаловажно, учитывая стремительно растущие объемы катетерных вмешательств. Самое главное, что положительные результаты снижения радиационного воздействия, продемонстрированные в нашем исследовании, достигнуты без ущерба для безопасности пациентов.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ernst S, Castellano I. Radiation exposure and safety for the electrophysiologist. *Current Cardiology Reports*. 2013;15:402-407. <https://doi.org/10.1007/s11886-013-0402-2>
- Houmsse M, Daoud EG. Radiation exposure: A silent complication of catheter ablation procedures. *Heart Rhythm*. 2012;9(5):715-716. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.01.015>
- Lickfett L, Mahesh M, Vasamreddy C, Bradley D, Jayam V, Eldadah Z, Dickfeld T, Kearney D, Dalal D, Luderitz B, Berger R, Calkins H. Radiation exposure during catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;110(19):3003-3010. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000146952.49223.11>
- Macle L, Weerasooriya R, Jais P, Scavee C, Raybaud F, Choi KJ, Hocini M, Clementy J, Haissaguerre M. Radiation exposure during radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Pacing and Clinical Electrophysiology: PACE*. 2003;26(1P2):288-291. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9592.2003.00034.x>
- Perisinakis K, Damilakis J, Theocharopoulos N, Manios E, Vardas P, Gourtsoyiannis N. Accurate assessment of patient effective radiation dose and associated detriment risk from radiofrequency catheter ablation procedures. *Circulation*. 2001;104(1):58-62. <https://doi.org/10.1161/hc2601.091710>

6. Calkins H, Niklason L, Sousa J, el-Atassi R, Langberg J, Morady F. Radiation exposure during radiofrequency catheter ablation of accessory atrioventricular connections. *Circulation*. 1991;84(6):2376-2382. <https://doi.org/10.1161/01.cir.84.6.2376>
7. Koor P, Ricciardello M, Collins L, Uther JB, Ross DL. Risk to patients from radiation associated with radiofrequency ablation for supraventricular tachycardia. *Circulation*. 1998;98(15):1534-1540. <https://doi.org/10.1161/01.cir.98.15.1534>
8. Ильин Л.А., Павловский О.А. Радиологические последствия Чернобыльской аварии в Советском Союзе и меры, предпринятые с целью их смягчения. *Бюллетень МАГАТЭ*. 1987;4:20-28. Ilyin LA, Pavlovsky OA. Radiological Consequences of the Chernobyl Accident in the Soviet Union and measures taken to mitigate them. *Byulleten' MAGATE*. 1987;4:20-28. (In Russ.).
9. Stabile G, Scaglione M, Del GM, De PR, Bongiorno MG, Zoppo F, Soldati E, Marazzi R, Marini M, Gaita F, Iuliano A, Bertaglia E. Reduced fluoroscopy exposure during ablation of atrial fibrillation using a novel electroanatomical navigation system: A multicentre experience. *Europace*. 2012;14(1):60-65. <https://doi.org/10.1093/europace/eur271>
10. Klein LW, Miller DL, Balter S, Laskey W, Haines D, Norbush A, Mauro MA, Goldstein JA. Occupational health hazards in the interventional laboratory: Time for a safer environment. *Radiology*. 2009;250(2):538-544. <https://doi.org/10.1148/radiol.2502082558>
11. Miller DL, Klein LW, Balter S, Norbush A, Haines D, Fairbrent L, Goldstein JA; Multispecialty Occupational Health Group. Special communication-occupational health hazards in the interventional laboratory: Progress report of the multispecialty occupational health group. *Journal of the American College of Radiology: JACR*. 2010;7(9):679-683. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2010.07.010>
12. Minciuna IA, Puiu M, Cismaru G, Roşu R, Tomoaia R, Simu G, Istrătoae S, Caloian B, Comşa H, Guşetu G, Zdrenghea D, Pop D. The role of intracardiac echocardiography in reducing radiation exposure during atrial fibrillation ablation. *Medical Ultrasonography*. 2021;23(4):424-429. <https://doi.org/10.11152/mu-2888>
13. Purtell C, Kipp R, Eckhardt L. Into a Fluorless Future: an Appraisal of Fluoroscopy-Free Techniques in Clinical Cardiac Electrophysiology. *Current Cardiology Reports*. 2021;23(4):28. <https://doi.org/10.1007/s11886-021-01461-y>
14. Zei PC, Quadros KK, Clopton P, Thosani A, Ferguson J, Brodt C, O'Riordan G, Ramsis M, Mitra R, Baykaner T. Safety and Efficacy of Minimal-versus Zero-fluoroscopy Radiofrequency Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: A Multicenter, Prospective Study. *The Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management*. 2020;11(11):4281-4291. <https://doi.org/10.19102/icrm.2020.111105>
15. Lurie A, Amit G, Divakaramenon S, Acosta JG, Healey JS, Wong JA. Outcomes and Safety of Fluorless Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *CJC Open*. 2020;3(3):303-310. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2020.11.002>
16. Bourier F, Vlachos K, Lam A, Martin CA, Takigawa M, Kitamura T, Sacher F. 3D image integration guidance for CryoBalloon Pulmonary Vein Isolation procedures. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2019;30(12):2790-2796. <https://doi.org/10.1111/jce.14249>
17. Fadl YY, Ellenbogen KA, Grubb RL Jr, Khoo-Summers L, Lindsay BD. A review of spinal injuries in the invasive cardiologist II: Prevention and treatment. *Pacing and Clinical Electrophysiology: PACE*. 2007;30(9):1149-1157. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2007.00828.x>
18. Klein LW, Miller DL, Balter S, Laskey W, Haines D, Norbush A, Mauro MA, Goldstein JA; Members of the Joint Inter-Society Task Force on Occupational Hazards in the Interventional Laboratory. Occupational health hazards in the interventional laboratory: time for a safer environment. *Heart Rhythm*. 2009;6(3):439-444. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.01.030>
19. Pratola C, Baldo E, Artale P, Marcantoni L, Toselli T, Percoco G, Sassone B, Ferrari R. Different image integration modalities to guide AF ablation: impact on procedural and fluoroscopy times. *Pacing and Clinical Electrophysiology: PACE*. 2011;34(4):422-430. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2010.02989.x>
20. Roguin A, Goldstein J, Bar O, Goldstein JA. Brain and neck tumors among physicians performing interventional procedures. *The American Journal of Cardiology*. 2013;111(9):1368-1372. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.12.060>
21. Scaglione M, Biasco L, Caponi D, Anselmino M, Negro A, Di Donna P, Corleto A, Montefusco A, Gaita F. Visualization of multiple catheters with electroanatomical mapping reduces X-ray exposure during atrial fibrillation ablation. *Europace*. 2011;13(7):955-962. <https://doi.org/10.1093/europace/eur062>
22. Ferguson JD, Helms A, Mangrum JM, DiMarco JP. Ablation of incessant left atrial tachycardia without fluoroscopy in a pregnant woman. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2011;22(3):346-349. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2010.01847.x>
23. Zuberi Z, Silberbauer J, Murgatroyd F. Successful non-fluoroscopic radiofrequency ablation of incessant atrial tachycardia in a high risk twin pregnancy. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*. 2014;14(1):26-31. [https://doi.org/10.1016/s0972-6292\(16\)30712-4](https://doi.org/10.1016/s0972-6292(16)30712-4)
24. Drago F, Silveti MS, Di PA, Grutter G, Bevilacqua M, Leibovich S. Exclusion of fluoroscopy during ablation treatment of right accessory pathway in children. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2002;13(8):778-782. <https://doi.org/10.1046/j.1540-8167.2002.00778.x>
25. Ector J, Dragusin O, Adriaenssens B, Huybrechts W, Willems R, Ector H, Heidbuchel H. Obesity is a major determinant of radiation dose in patients undergoing pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(3):234-242. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.03.040>
26. Сапельников О.В., Володзяновский В.В., Саидова М.А., Акчурин Р.С. Роль внутрисердечной эхокардиографии в клинической электрофизиологии. *Кардиология*. 2015;55(1):64-69. Sapelnikov OV, Volodzyanovsky VV, Saidova MA, Akchurin RS. The role of intracardiac echocardiography in clinical electrophysiology. *Kardiologiya*. 2015;55(1):64-69. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/cardio.2015.1.64-69>
27. Ferguson JD, Helms A, Mangrum JM, Mahapatra S, Mason P, Bilchick K, McDaniel G, Wiggins D, DiMarco JP. Catheter ablation of atrial fibrillation without fluoroscopy using intracardiac echocardiography and electroanatomic mapping. *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology*. 2009;2(6):611-619. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.109.872093>
28. Koźluk E, Rodkiewicz D, Piątkowska A, Opolski G. Safety and efficacy of cryoablation without the use of fluoroscopy. *Cardiology Journal*. 2018;25(3):327-332. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2017.0065>
29. Nölker G, Heintze J, Gutleben KJ, Muntean B, Pütz V, Yalda A, Vogt J, Horstkotte D. Cryoballoon Pulmonary Vein Isolation Supported by Intracardiac Echocardiography: Integration of a Nonfluoroscopic Imaging Technique in Atrial Fibrillation Ablation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2010;21(12):1325-1330. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2010.01813.x>
30. Reddy VY, Morales G, Ahmed H, Neuzil P, Dukkipati S, Kim S, Clemens J, D'Avila A. Catheter ablation of atrial fibrillation without the use of fluoroscopy. *Heart Rhythm*. 2010;7(11):1644-1653. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.07.011>
31. Razminia M, Demo H, Arrieta-Garcia C, D'Silva OJ, Wang T, Kehoe RF. Nonfluoroscopic Ablation of Atrial Fibrillation Using Cryoballoon. *Journal of Atrial Fibrillation*. 2014;7(1):1093. <https://doi.org/10.4022/jafib.1093>
32. Razminia M, Willoughby MC, Demo H, Keshmiri H, Wang T, D'Silva OJ, Zheutlin TA, Jibawi H, Okhumale P, Kehoe RF. Fluorless Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias: A 5-Year Experience. *Pacing and Clinical Electrophysiology: PACE*. 2017;40(4):425-433. <https://doi.org/10.1111/pace.13038>
33. Alyesh D, Venkataraman G, Stucky A, Joyner J, Choe W, Sundaram S. Acute Safety and Efficacy of Fluorless Cryoballoon. Ablation for Atrial Fibrillation. *The Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management*. 2021;12(2):4413-4420. <https://doi.org/10.19102/icrm.2021.120205>
34. Сапельников О.В., Ардус Д.Ф., Костин В.С., Ускач Т.М., Черкашин Д.И., Гришин И.Р., Богатырева К.Б., Емельянов А.В., Куликов А.А., Николаева О.А., Акчурин Р.С. Нефлюороскопический подход к катетерному лечению фибрилляции предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):3928. Sapelnikov OV, Ardus DF, Kostin VS, Uskach TM, Cherkashin DI, Grishin IR, Bogatyreva KB, Emelyanov AV, Kulikov AA, Nikolaeva OA, Akchurin RS. Nonfluoroscopic catheter ablation in patients with atrial fibrillation. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. 2020;25(12):3928. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3928>

Поступила 24.09.2021

Received 24.09.2021

Принята к печати 10.11.2021

Accepted 10.11.2021

Предимплантационный скрининг пациентов-кандидатов для имплантации подкожного кардиовертера-дефибриллятора: факторы, влияющие на результат

© А.В. ВЕРЕШАГИНА¹, Т.М. УСКАЧ^{1,2}, О.В. САПЕЛЬНИКОВ¹, В.А. АМАНАТОВА¹, И.Р. ГРИШИН¹, Э.Г. ГУСЕЙНЛИ¹, В.С. КОСТИН¹, Р.С. АКЧУРИН¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

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

Резюме

Цель исследования. Изучить основные параметры преимплантационного скрининга для оптимизации отбора пациентов на установку подкожно имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (КВД).

Материал и методы. Пациентам ($n=91$) с показаниями к установке подкожно имплантируемого КВД перед операцией проведен преимплантационный скрининг с целью определения возможности корректного восприятия подкожного сигнала и снижения риска несоответствующего разряда. Пациента считали подходящим для установки подкожно имплантируемого КВД, если имелся хотя бы один подходящий вектор при проведении скрининга. Изучены антропометрические характеристики (рост, вес, индекс массы тела) пациентов, а также параметры эхокардиографии и ЭКГ: фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ), конечный систолический размер (КСР), конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический (КСО) и конечный диастолический (КДО) объемы левого желудочка, длительность комплекса QRS на ЭКГ, которые могли бы быть возможными предикторами неудачи при проведении преимплантационного скрининга.

Результаты. У 9 (9,8%) из всех пациентов ($n=91$), прошедших скрининг, констатирован отрицательный результат; этим пациентам установлены трансвенозные имплантируемые КВД. У пациентов с положительным и отрицательным результатом преимплантационного скрининга получены статистически значимые различия показателей роста: 174 см [170; 178] и 180 см [175; 183] ($p=0,01$), а также длительности комплекса QRS на ЭКГ: 100 мс [94; 108] и 119 мс [114; 136] ($p=0,0003$). Показатели эхокардиографии у пациентов обеих групп не различались.

Заключение. Доступные в настоящее время алгоритмы преимплантационного скрининга, рекомендованные производителем, связаны со значительной частотой неудач. Возможными предикторами отрицательного результата преимплантационного скрининга кандидатов для установки подкожно имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора могут служить нестандартные антропометрические данные пациентов. Внедрение новых способов профилактики внезапной сердечной смерти — важная и актуальная задача современной кардиологии.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, подкожно имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор.

Информация об авторах:

Верещагина А.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8158-3794>; e-mail: vereshchagina-av@yandex.ru

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

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

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

Гришин И.Р. — <https://orcid.org/0000-0001-5839-1858>

Гусейнли Э.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-7358-2174>

Костин В.С. — <https://orcid.org/0000-0001-5438-3965>

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

Автор, ответственный за переписку: Верещагина А.В. — e-mail: vereshchagina-av@yandex.ru

Как цитировать:

Верещагина А.В., Ускач Т.М., Сапельников О.В., Аманатова В.А., Гришин И.Р., Гусейнли Э.Г., Костин В.С., Акчурин Р.С.

Предимплантационный скрининг пациентов-кандидатов для имплантации подкожного кардиовертера-дефибриллятора: факторы, влияющие на результат. *Кардиологический вестник*. 2021;16(4):58–65. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211604158>

Preimplantation screening of patients-candidates for implantation of a subcutaneous cardioverter-defibrillator: predictors of the outcomes

© A.V. VERESHCHAGINA¹, T.M. USKACH^{1,2}, O.V. SAPELNIKOV¹, V.A. AMANATOVA¹, I.R. GRISHIN^{1,2}, E. HUSEYNLI¹, V.S. KOSTIN¹, R.S. AKCHURIN¹

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

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

Abstract

Objective. To study the main parameters of preimplantation screening and optimize selection of patients for implantation of a subcutaneous cardioverter-defibrillator (ICD).

Material and methods. In 91 patients with indications for implantation of a subcutaneous ICD, preimplantation screening was performed to determine the possibility of correct perception of subcutaneous signal and reduce the risk of inappropriate discharge. Patients were eligible for ICD implantation if at least one suitable vector was available. We analyzed anthropometric characteristics (height, weight, body mass index), echocardiography and ECG parameters (left ventricular ejection fraction, left ventricular end-systolic dimension, end-diastolic dimension, end-systolic volume and end-diastolic volume and QRS duration as potential predictors of preimplantation screening failure.

Results. Among 91 patients, screening failure was identified in 9 patients (9.8%) and these ones underwent implantation of transvenous ICD. We observed significant between-group differences in patient height (174 [170; 178] vs. 180 [175; 183] cm, $p=0.01$) and QRS duration (100 [94; 108] vs. 119 [114; 136] ms, $p=0.0003$). Echocardiography data were similar in patients with successful and failed screening.

Conclusion. Currently available preimplantation screening algorithms recommended by the manufacturer are associated with a significant incidence of failures. Possible predictors of a negative result of preimplantation screening of candidates for subcutaneous ICD implantation are non-standard anthropometric parameters of patients. Introduction of new opportunities for prevention of sudden cardiac death is an important and urgent objective of modern cardiology.

Keywords: sudden cardiac death, congestive heart failure with reduced ejection fraction, subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator.

Information about the authors:

Vereshchagina A.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8158-3794>; e-mail: vereshchagina-av@yandex.ru

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

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

Amanatova V.A. — <https://orcid.org/0000-0002-0678-9538>

Grishin I.R. — <https://orcid.org/0000-0001-5839-1858>

Huseynli E. — <https://orcid.org/0000-0002-7358-2174>

Kostin V.S. — <https://orcid.org/0000-0001-5438-3965>

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

Corresponding author: Vereshchagina A.V. — e-mail: vereshchagina-av@yandex.ru

To cite this article:

Vereshchagina AV, Uskach TM, Sapelnikov OV, Amanatova VA, Grishin IR, Huseynli E, Kostin VS, Akchurin RS. Preimplantation screening of patients-candidates for implantation of a subcutaneous cardioverter-defibrillator: predictors of the outcomes. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(4):58–65. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211604158>

Введение

Внезапная сердечная смерть (ВСС) — это неожиданная смерть из-за остановки кровообращения, которая наступает в течение короткого периода времени у человека с известными сердечно-сосудистыми заболеваниями или без предшествующих симптомов. По оценкам ВОЗ, более 7 млн жизней ежегодно заканчиваются в результате ВСС, в том числе более 450–600 тыс. человек умирает в Российской Федерации.

В основе развития ВСС может лежать ряд различных электрофизиологических механизмов. При анализе электрокардиограмм (ЭКГ), снятых у пациентов во время внебольничной остановки сердца, чаще всего регистрировались жизнеугрожающие тахикардии, такие как фибрилляция желудочков и желудочковая тахикардия с высокой частотой [1].

Несмотря на то что ВСС может наступить при всех видах сердечно-сосудистых заболеваний, наиболее часто у жертв ВСС диагностируются ишемическая болезнь сердца (ИБС), болезни миокарда (кардиомиопатии) и первичные электрофизиологические нарушения. Выявление пациентов с риском ВСС остается сложной задачей, однако самым распространенным из известных предикторов ВСС является значительная дисфункция левого желудочка любой этиологии [2].

Внедрение в клиническую практику трансторакальной дефибрилляции послужило толчком к разработке протоколов реанимации лиц с внегоспитальной остановкой кровообращения. В рандомизированных клинических исследованиях выявлено снижение смертности у пациентов, которым установлены трансвенные имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (КВД) [3–5].

В настоящее время имплантируемый КВД стал методом выбора в профилактике и лечении ВСС, что обусловило ежегодное увеличение количества имплантируемых приборов во всем мире. Однако, несмотря на то что трансвенозный имплантируемый КВД доказал свою эффективность в отношении снижения смертности в разных популяциях пациентов, не исключено развитие осложнений как при имплантации, так и спустя годы после его установки. В частности, во время имплантации существует риск развития пневмоторакса, гемоторакса, перфорации сердца с развитием тампонады, а также повреждения трикуспидального клапана [6, 7]. Кроме того, существует долгосрочный риск, обусловленный дислокацией электрода и септическими осложнениями, связанными с устройством [8]. В связи с этим в 2010 г. разработан полностью подкожно имплантируемый КВД. В последующем в многочисленных клинических исследованиях предоставлены доказательства эффективности подкожно имплантируемых КВД [9–11]. В 2015 г. в клинические рекомендации Европейского общества кардиологов [12] впервые включен подкожно имплантируемый КВД как альтернатива трансвенозному устройству у пациентов с показанием к установке имплантируемого КВД, но не нуждающихся в антибрадикардической, антитахикардической или кардиоресинхронизирующей стимуляции (Па С). Тем временем Американская коллегия кардиологов в 2017 г. отнесла подкожно имплантируемые КВД к классу I рекомендации (уровень доказательности В) для пациентов с показаниями к установке подкожно имплантируемого КВД, но имеющих неадекватный сосудистый доступ или высокий риск инфекционных осложнений без указаний на необходимость в антибрадикардической, антитахикардической или кардиоресинхронизирующей стимуляции [13].

Подкожно имплантируемый КВД — полностью экстраоракальное устройство, которое состоит из генератора и одной подкожной дефибриллирующей спирали. Генератор имплантируется в подкожное пространство по левой средней подмышечной линии, как правило, на уровне V–VI ребер. Подкожный электрод (спираль) проходит параллельно левой части грудины от мечевидного отростка до стеральной выемки. Всего система состоит из 3 электродов. Один электрод расположен в самом устройстве/генераторе, остальные два — на концах дефибриллирующей спирали.

Подкожно имплантируемый КВД показан пациентам со сложными анатомическими особенностями расположения сердца в грудной клетке и без возможности эндоваскулярной имплантации электродов, пациентам с предшествующей инфекцией устройства или с повышенным риском инфицирования, пациентам, находящимся на гемодиализе, а также более молодым пациентам, ведущим активный образ жизни [14, 15].

После того как пациент признан подходящим кандидатом для установки подкожного имплантируемого КВД, необходимо провести преимплантационный скрининг. Подсчитано, что у 7–15% пациентов получают отрицательный результат скрининга, и поэтому они не являются кандидатами на установку подкожно имплантируемого КВД [16].

Цель исследования — изучить основные параметры преимплантационного скрининга для оптимизации отбора пациентов на установку подкожно имплантируемого КВД.

Материал и методы


В исследование включены пациенты старше 18 лет, обоих полов, проходившие лечение в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России в течение 18 мес с начала 2020 г., нуждавшиеся в первичной или вторичной профилактике жизнеугрожающих нарушений ритма. Критерии не включения — показания к имплантации исключительно трансвенозного имплантируемого КВД (пациенты с устойчивой мономорфной желудочковой тахикардией, необходимостью проведения антибрадикардической или ресинхронизирующей терапии), а также больные с шириной комплекса QRS на ЭКГ более 130 мс.

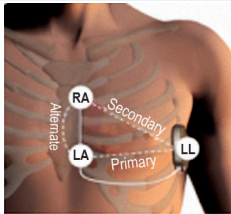
Всем кандидатам перед установкой подкожно имплантируемого КВД проведен преимплантационный скрининг. Пациенты считались подходящими для установки подкожно имплантируемого КВД, если имелся хотя бы один подходящий вектор во всех положениях тела при проведении скрининга.

Преимплантационный скрининг — это автоматизированный процесс с использованием программатора фирмы-производителя с целью определения возможности корректного восприятия подкожного сигнала и снижения риска несоответствующего разряда. В ходе скрининга имитируется расположение чувствительных электродов и катушки дефибриллятора для оценки правильности считывания ЭКГ-сигналов дефибриллятором. Задача прибора — правильно распознать комплексы QRS и отличить их от зубца T, а также разграничить наджелудочковые аритмии от желудочковых и, наконец, исключить любой сигнал скелетной мускулатуры. После имплантации устройство автоматически выберет оптимальный вектор восприятия, чтобы отличить комплекс QRS от зубца T. Способность правильно оценивать ЭКГ может быть нарушена из-за существующих аномалий, влияющих на зубцы P, T и комплекс QRS, такие как увеличение предсердий, ишемия миокарда, блокада ветвей или аномалии деполяризации, а также анатомические вариации расположения сердца в грудной клетке или перемена позы, которые могут изменить соотношение между положением сердца и чувствительными электродами. Модифицированная ЭКГ записывается в трех отведениях, соответствующих векторам восприятия подкожно имплантируемого КВД, в положениях лежа, сидя и стоя и автоматически анализируется с помощью специальной программы (рис. 1). Необходимо совпадение хотя бы одного вектора во всех положениях тела.

Техника проведения преимплантационного скрининга. Пациенту накладывают три электрода, которые формируют векторы (первичный, вторичный и альтернативный). Два электрода накладывают по левой парастеральной линии. Желтый электрод (левая рука) — на 1 см вверх и 1 см влево от мечевидного отростка; красный электрод (правая рука) — на 15 см вверх от желтого электрода, что образует альтернативный вектор, соответствующий длине дефибриллирующей спирали. Зеленый электрод (левая нога) накладывают на уровне желтого электрода по средней или задней подмышечной линии. Отрезок от красного электрода до зеленого соответствует вторичному вектору, а от желтого до зеленого — первичному. В завершение накладывают черный электрод (правая нога) на переднюю верхнюю подвздошную ость правой подвздошной кости.

Всего преимплантационному скринингу подвергнут 91 пациент с показаниями к имплантации КВД.

	ZOOM @ View™	Report Created 08 Sep 2020 09:59
	EMBLEM™ S-ICD Automated Screening Report Patient Name or ID Date Of Birth Physician Name Clinic Name Medical Record No	

General Diagnosis: Screening Notes: Nonischemic cardiomyopathy, EF ~25%	
---	---

Results Summary								
Lead Position	Left Sternal margin							
Lead	Supine	Standing/ Sitting	Standing	Other	Other	Other	Morphology consistent between postures?	Mark All Acceptable Leads*
Primary (Lead-III)	OK	OK	OK				Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Secondary (Lead-II)	OK	OK	OK				Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alternate (Lead-I)	OK	OK	OK				Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

* Minimum screening criteria: One lead must be OK in all tested postures.
Check that morphology of the QRS complex is stable across postures.

Рис. 1. Данные программатора с положительным результатом преимплантационного скрининга.

Fig. 1. Programmer data on successful screening.

Учитывая описанные в литературе наиболее вероятные факторы отрицательного результата при прохождении преимплантационного скрининга — наличие гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), расширение комплекса QRS более 140 мс и отношение R/T меньше 3, в скрининг не включали пациентов с указанными признаками. Общая характеристика пациентов: преобладали мужчины (89%), средний возраст составлял 57 (47; 63) лет, преимущественно с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) (33%) и ишемической кардиомиопатией вследствие перенесенного инфаркта миокарда (42%), а также с гипертоническим сердцем (15%) и удлинённым интервалом QT (10%). Средняя продолжительность комплекса QRS составила 105,9 (94; 127) мс, 35% пациентов имели ожирение, рост выше среднего отмечен у 28,5% (табл. 1).

Статистический анализ данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Excel 2010 и статистических программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Качественные величины представлены как абсолютные значения и проценты. Использованы следующие методы статистического анализа: двусторонний F-критерий Фишера, U-критерий Манна—Уитни. Корреляционный анализ проводили с применением рангового критерия Спирмена. Выборочные параметры, приводимые в таблице, представлены в виде Me [Lq; Uq], где Me — медиана, Lq; Uq — межквар-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов, подвергшихся преимплантационному скринингу

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients undergoing pre-implantation screening

Показатель	Значение
Мужчины/женщины, %	89/11
Возраст, лет	57 [47; 63]
Сахарный диабет, %	15
Фибрилляция предсердий, %	39
ДКМП, %	33
ПИКС, %	42
Гипертоническая болезнь, %	15
ФВЛЖ	29 [26; 32]
Длительность QRS, мс	105,9 [94; 127]
ИМТ, кг/м ²	35
Рост выше 180 см, %	28,5

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ДКМП — дилатационная кардиомиопатия; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

тельный размах. Уровень различий считали статистически значимым при $p < 0,05$, значения $0,05 < p < 0,10$ интерпретировали как тенденцию.

Результаты

Из числа пациентов ($n=91$), прошедших скрининг, отрицательный результат констатирован у 9 (9,8%), этим пациентам установлены трансвенозные имплантируемые КВД.

Для понимания особенностей успеха преимплантационного скрининга пациенты распределены в 2 группы: с положительными (1-я группа) и отрицательными (2-я группа) результатами преимплантационного скрининга (табл. 2).

Исходно предполагалось, что на положительный результат предоперационного скрининга могут оказывать влияние антропометрические показатели пациентов и показатели размеров камер сердца. В изучаемой нами группе получены статистически значимые различия показателей роста пациентов и длительности комплекса *QRS* на ЭКГ. По показателям эхокардиографии пациенты групп с положительными и отрицательными результатами скрининга не различались.

Принимая во внимание ограниченный в настоящее время опыт подкожно имплантируемых КВД, приводим примеры собственных клинических наблюдений, представляющих интерес для оптимизации процесса отбора.

Клинический пример. Пациент с высокой вероятностью отрицательного результата скрининга

Пациент С., 1946 года рождения, находился на лечении в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России с диагнозом: «ИБС. Постинфарктный кардиосклероз (1994 г.). Пароксизмальная желудочковая тахикардия. Постоянная форма фибрилляции предсердий, нормосистолический вариант, EHRA Па. Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4. ХСН 2Б ФК 2 NYHA».

Рост 183 см, ИМТ 31 кг/м². ЭКГ: фибрилляция предсердий с частотой желудочковых сокращений 66–83 уд/мин, отклонение электрической оси сердца (ЭОС) влево, неполная блокада левой ножки пучка Гиса, длительность комплекса *QRS* 128 мс, рубцовые изменения миокарда в области нижней стенки левого желудочка (ЛЖ). При ЭхоКГ: левое предсердие (ЛП) 5,9 см, конечный диастолический объем (КДО) 260 мл, конечный систолический объем (КСО)

160 мл, конечный диастолический размер (КДР) 6,5 см, КСР 5,3 см, фракция выброса ЛЖ (ФВЛЖ) 32%, гипо-акинез базального и среднего сегментов заднебоковой стенки ЛЖ, митральная регургитация (МР) II–III степени.

Пациенту предложена установка подкожно имплантируемого КВД, однако по результатам преимплантационного скрининга в положении стоя подкожный сигнал вторичного и альтернативного векторов определить не удалось (рис. 2).

Таким образом, у пациента с ростом выше среднего, ожирением (ИМТ 31 кг/м²), длительностью *QRS* 128 мс можно предполагать высокую вероятность неудачи. Необходимо тщательно оценивать необходимость в антиаритмической стимуляции у пациентов с показаниями к вторичной профилактике. У этого пациента помимо систолической дисфункции возникали эпизоды желудочковых нарушений ритма. В этом случае установлен трансвенозный имплантируемый КВД.

Клинический пример. Пациент с неопределенной вероятностью отрицательного результата скрининга

Пациент В., 1970 года рождения, находился на лечении в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России с диагнозом: «ИБС: постинфарктный кардиосклероз (2013 г.). Чрескожное коронарное вмешательство со стентированием передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии, ветви тупого края огибающей ветви левой коронарной артерии (2018 г.). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 2Б ФК 2 по NYHA».

Рост 179 см, ИМТ 25 кг/м². ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 59 уд/мин, нормальное положение ЭОС, *QRS* 96 мс, отрицательный зубец *T* в I, II, aVF, V5–6 отведениях. При ЭхоКГ: ЛП 4,2 см, КДО 200 мл, КСО 140 мл, КДР 6,7 см, КСР 5,4 см, ФВЛЖ 30%, МР II, обширная зона акинезии по заднебоковой стенке ЛЖ (базальные, средние сегменты) с переходом на нижнюю стенку ЛЖ, зона гипоакинезии по передней, передне-перегородочной стенке ЛЖ (апикальные, частично средние сегменты) с переходом на верхушку ЛЖ.

У этого пациента не определены предпосылки отрицательного результата скрининга. Все данные соответствовали возможности подкожной имплантации КВД, однако

Таблица 2. Сравнение основных клинико-демографических показателей у пациентов с положительными (1-я группа) и отрицательными (2-я группа) результатами преимплантационного скрининга

Table 2. Comparison of the main clinical and demographic parameters in groups with positive (1) and negative results (2) of preimplantation screening

Характеристика	1-я группа, $n=82$	2-я группа, $n=9$	p
Рост, см	174 [170; 178]	180 [175; 183]	0,01
ИМТ, кг/м ²	27 [25; 31]	31 [26; 33]	0,64
Мужчины, %	84	100	0,82
Возраст, лет	57 [43; 62]	58 [54; 64]	0,55
ДКМП, %	33,3	33,3	0,51
ПИКС, %	42,4	44,4	0,49
Гипертоническая болезнь, %	15,2	22,3	0,68
ФВЛЖ, %	30 [26; 34]	29 [27; 30]	0,33
КДР, см	6,85 [6,3; 7,3]	6,8 [6,7; 6,3]	0,63
КСР, см	5,5 [5,2; 6,15]	5,6 [5,4; 6,6]	0,55
КДО, мл	220 [190; 261,5]	226 [220; 245]	0,22
КСО, мл	151 [130; 6]	154 [150; 184]	0,26
Длительность <i>QRS</i> , мс	100 [94; 108]	119 [114; 136]	0,0003

Примечание. ДКМП — дилатационная кардиомиопатия; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ИМТ — индекс массы тела; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; КДР — конечный диастолический размер; КСР — конечный систолический размер; КДО — конечный диастолический объем; КСО — конечный систолический объем.

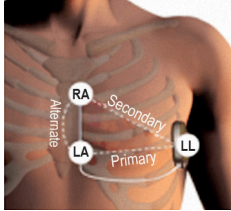
Boston Scientific	ZOOM® View™		Report Created 16 Oct 2020 09:59					
	EMBLEM™ S-ICD Automated Screening Report Patient Name or ID Date Of Birth Physician Name Clinic Name Medical Record No							
General								
Diagnosis: Screening Notes: Secondary prevention ICMP								
Results Summary								
Lead Position	Left Sternal margin							
Lead	Supine	Standing/ Sitting	Standing	Other	Other	Other	Morphology consistent between postures?	Mark All Acceptable Leads*
Primary (Lead-III)	OK	OK	OK				Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Secondary (Lead-II)	OK	OK	FAIL				Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alternate (Lead-I)	FAIL	OK	FAIL				Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
* Minimum screening criteria: One lead must be OK in all tested postures. Check that morphology of the QRS complex is stable across postures.								
Note: Special circumstances may present in which the physician may elect to proceed with the implantation of the S-ICD System despite failing the screening process/ In this case, careful attention should be applied to the device setup process of the S-ICD System as the risks of poor sensing and/or inappropriate shock is increased.								

Рис. 2. Данные программатора с отрицательным результатом преимплантационного скрининга.
Fig. 2. Programmer data on screening with a negative result.

с помощью алгоритма программного обеспечения Emblem S-ICD Automatic Screening Tool выявлено некорректное восприятие подкожного сигнала в положении лежа и сидя по первичному и вторичному векторам. Пациенту в итоге установлен трансвенозный имплантируемый КВД.

Обсуждение

Отбор пациентов играет фундаментальную роль в клинической практике, связанной с выбором КВД. Скрупулезный преимплантационный скрининг помогает тщательно оценить морфологию комплексов *QRS* и зубца *T*, чтобы предотвратить чрезмерную чувствительность и минимизировать количество необоснованных шоков. В нескольких исследованиях показано, что преимплантационный скрининг не проходят от 7 до 10% пациентов, особенно с ГКМП и синдромом Бругада. Не подходят для преимплантационного скрининга 7–16% пациентов с ГКМП в связи с выраженной гипертрофией, обуславливающей широкий комплекс *QRS* и наличие инвертированных зубцов *T* более чем

в двух отведениях на поверхностной ЭКГ [17, 18]. Кроме того, у такой категории пациентов изменение отношения зубцов *R* к *T*, аномалии реполяризации и преходящие частотно-зависимые блокады ножек пучка Гиса ограничивают распознавание устройством аритмий во время тахикардии. По данным литературы, распространенность и клинические характеристики пациентов, не прошедших скрининг, достоверно неизвестны. По результатам скрининга, 7,4% пациентов без показаний к кардиостимуляции не подходили для установки подкожно имплантируемого КВД. Предикторами отрицательного результата преимплантационного скрининга, особенно у молодых пациентов, являются широкий комплекс *QRS* (более 130 мс), удлиненный интервал *QT* и уменьшенная амплитуда зубца *R* по сравнению с зубцом *T* (соотношение *R/T*) [19, 20]. По нашим данным, некоторые пациенты с диагностированными ДКМП, ИБС и гипертонической болезнью также имели отрицательный результат преимплантационного скрининга, хотя конфигурация и длительность комплексов ЭКГ статистически значимо не различалась у пациентов с положительными

и отрицательными результатами скрининга. На основании проведенного исследования можно предположить, что высокий рост (выше 180 см), который обуславливает анатомические особенности расположения сердца в грудной клетке, и размер комплекса QRS могут быть предикторами отрицательного результата скрининга. Принимая во внимание случаи отрицательного результата скрининга у пациентов при повторном исследовании, можно утверждать, что существуют другие факторы, влияющие на вероятность успеха скрининга для установки подкожно имплантируемого КВД, которые необходимо изучить в дальнейшем.

Заключение

Внедрение новых возможностей для профилактики внезапной сердечной смерти — важная и актуальная задача современной кардиологии. С помощью подкожно имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора можно обеспечить сопоставимую защиту от внезапной сердечной смерти, избегая недостатков трансвенозных устройств. Однако перед имплантацией нужен тщательный отбор

пациентов и не только в отношении прямых противопоказаний к установке подкожно имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора. Необходимо определить особенности поверхностной электрокардиограммы и антропометрических данных пациента, что сможет увеличить долю положительных результатов скрининга перед имплантацией устройства и оптимизировать процесс отбора пациентов. Доступные в настоящее время алгоритмы преимплантационного скрининга, рекомендованные производителем, связаны со значительной частотой неудач у пациентов с кардиомиопатиями, особенно у пациентов подгруппы высокого риска. Кроме этого, пациенты с нестандартными антропометрическими данными не всегда оказываются подходящими для вмешательства. Безусловно, необходим дальнейший поиск предикторов положительного результата скрининга для оптимизации оказания помощи пациентам и профилактики внезапной сердечной смерти.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Engdahl J, Holmberg M, Karlson B, Luepker R, Herlitz J. The epidemiology of out-of-hospital «sudden» cardiac arrest. *Resuscitation*. 2002;52(3):235-245. [https://doi.org/10.1016/s0300-9572\(01\)00464-6](https://doi.org/10.1016/s0300-9572(01)00464-6)
- Boersma LV, El-Chami MF, Bongiorni MG, Burke MC, Knops RE, Aasbo JD, Gold MR Understanding Outcomes with the EMBLEM S-ICD in Primary Prevention Patients with Low EF Study (UNTOUCHED): Clinical characteristics and perioperative results. *Heart Rhythm*. 2019;16(11):1636-1644. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.04.048>
- Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Heo M. Improved Survival with an Implanted Defibrillator in Patients with Coronary Disease at High Risk for Ventricular Arrhythmia. *New England Journal of Medicine*. 1996;335(26):1933-1940. <https://doi.org/10.1056/nejm199612263352601>
- Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Andrews ML. Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(12):877-883. <https://doi.org/10.1056/nejmoa013474>
- Kong MH, Fonarow G C, Peterson ED, Curtis AB, Hernandez AF, Sanders GD, Thomas KL, Hayes DL, Al-Khatib SM. Systematic review of the incidence of sudden cardiac death in the United States. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(7):794-801. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.09.064>
- Kamp NJ, Al-Khatib SM. The subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator in review. *American Heart Journal*. 2019;217:131-139. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.08.010>
- Poole JE, Gleva MJ, Mela T, Chung MK, Uslan DZ, Borge R, Gottipaty V, Shinn T, Dan D, Feldman LA, Seide H, Winston SA, Gallagher JJ, Langberg JJ, Mitchell K, Holcomb R; REPLACE Registry Investigators. Complication rates associated with pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator generator replacements and upgrade procedures: results from the REPLACE registry. *Circulation*. 2010;122(16):1553-1561. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.976076>
- Habib A, Le KY, Baddour LM, Friedman PA, Hayes DL, Lohse CM, Sohail MR. Predictors of Mortality in Patients With Cardiovascular Implantable Electronic Device Infections. *The American Journal of Cardiology*. 2013;111(6):874-879. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.11.052>
- Kaya E, Rassaf T, Wakili R. Subcutaneous ICD: Current standards and future perspective. *International Journal of Cardiology. Heart and Vasculature*. 2019;24:100-409. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2019.100409>
- Honarbaksh S, Providencia R, Srinivasan N, Ahsan S, Lowe M, Rowland Lambiasi P. A propensity matched case-control study comparing efficacy, safety and costs of the subcutaneous vs. transvenous implantable cardioverter defibrillator. *International Journal of Cardiology*. 2017;228:280-285. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.017>
- Olde Nordkamp LR, Knops RE, Bardy GH, Blaauw Y, Boersma LV, Bos JS, Delnoy PP, van Dessel PF, Driessen AH, de Groot JR, Herrman JP, Jordaens LJ, Kooiman KM, Maass AH, Meine M, Mizusawa Y, Molhoek SG, van Opstal J, Tijssen JG, Wilde AA. Rationale and design of the PRAETORIAN trial: a Prospective, RANdomizEd comparison of subcuTaneous and tRansvenous ImplANtable cardioverter-defibrillator therapy. *American Heart Journal*. 2012;163(5):753-760. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.02.012>
- Priori SG, Blomström-Lundqvist C. European Society of Cardiology Guidelines 2015 for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death summarized by co-chairs. *European Heart Journal*. 2015;36(41):2757-2759. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv445>
- Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, Deal BJ, Dickfeld T, Field ME, Fonarow GC, Gillis AM, Granger CB, Hammill SC, Hlatky MA, Joglar JA, Kay GN, Matlock DD, Myerburg RJ, Page RL. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2018;138(13):272-391. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000549>
- Segreti L, Rinaldi CA, Claridge S, Svendsen JH, Blomstrom-Lundqvist C, Auricchio A, Butter C, Dages N, Deharo JC, Maggioni AP, Kutarski A, Kernerger C, Laroche C, Kempa M, Magnani A, Casteigt B, Bongiorni MG. Procedural outcomes associated with transvenous lead extraction in patients with abandoned leads: an ESC-EHRA ELECTRa (European Lead Extraction ConTrolled) Registry Sub-Analysis. *Europace*. 2019;21(4):645-654. <https://doi.org/10.1093/europace/euy307>
- Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Неминуший Н.М., Голухова Е.З., Бабокин В.Е., Березницкая В.В., Васичкина Е.С., Гарькина С.В., Голицын С.П., Давтян К.В., Дуляков Д.В., Заклязьминская Е.В., Зенин С.А., Иваницкий Э.А., Ильдарова Р.А., Комолятова В.Н., Костарева А.А., Кучинская Е.А., Лайович (Нестеренко) Л.Ю., Лебедева В.К., Любимцева Т.А., Макаров Л.М., Мамчур С.Е., Медведев М.М., Миронов Н.Ю., Митрофанова Л.Б., Попов С.В., Ревшвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Романов А.Б., Татарский Р.Б., Термосесов С.А., Уцумуев М.Д., Харлап М.С., Царегородцев Д.А., Школьникова М.А., Шлеков Н.Б., Шляхто Е.В., Шубик Ю.В., Яшин С.М. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная

- смерть. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):128-189.
- Lebedev DS, Mikhailov EN, Neminuschiy NM, Golukhova EZ, Babokin VE, Bereznitskaya VV, Vasichkina ES, Garkina SV, Golitsyn SP, Davtyan KV, Duplyakov DV, Zaklyazminskaya EV, Zenin SA, Ivanitsky EA, Ildarova RA, Komolyatova VN, Kostareva AA, Kuchinskaya EA, Lajovich (Nesterenko) LYu, Lebedeva VK, Lyubimtseva TA, Makarov LM, Mamchur SE, Medvedev MM, Mironov NYu, Mitrofanova LB, Popov SV, Revishvili ASH, Rzayev FG, Romanov AB, Tatarsky RB, Termosesov SA, Utsumueva MD, Kharlap MS, Tsaregorodtsev DA, Shkolnikova MA, Shlevkov NB, Shlyakhto EV, Shubik YuV, Yashin SM. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. 2021;26(7):128-189. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4600>
16. Chang SC, Patton KK, Robinson MR, Poole JE, Prutkin JM. Subcutaneous ICD screening with the Boston Scientific ZOOM programmer versus a 12-lead ECG machine. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2018;41(5):511-516. <https://doi.org/10.1111/pace.13314>
 17. Olde Nordkamp LRA, Warnaa JLF, Kooiman KM, de Groot JR, Rosenmoller B RAM, Wilde AAM, Knops RE. Which Patients Are Not Suitable for a Subcutaneous ICD: Incidence and Predictors of Failed QRS-T-Wave Morphology Screening. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2014;25(5):494-499. <https://doi.org/10.1111/jce.12343>
 18. Zeb M, Curzen N, Veldtman G, Yue A, Roberts P, Wilson D, Morgan J. Potential eligibility of congenital heart disease patients for subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator based on surface electrocardiogram mapping. *Europace*. 2015;17(7):1059-1067. <https://doi.org/10.1093/europace/euu375>
 19. Maurizi N, Olivetto I, Olde Nordkamp LRA, Baldini K, Fumagalli C, Brouwer TF, Cecchi F. Prevalence of subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator candidacy based on template ECG screening in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2016;13(2):457-463. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.09.007>
 20. Guo L, Zhang M, Hu M, Wang B, Wang J, Zuo L, Liu L. Prevalence of subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator based on template ECG screening and ineligible surface ECG predicting factors in patients with hypertrophic cardiomyopathy in China. *Heart and Vessels*. 2018;34(5):851-859. <https://doi.org/10.1007/s00380-018-1300-8>

Поступила 23.09.2021

Received 23.09.2021

Принята к печати 15.11.2021

Accepted 15.11.2021

Структурные особенности атеросклеротических бляшек по данным компьютерной томографии коронарных артерий и их динамика у больных с острым коронарным синдромом в ходе проспективного наблюдения

© А.А. СЕМЕНОВА¹, И.Н. МЕРКУЛОВА¹, М.А. ШАРИЯ¹, Н.А. БАРЫШЕВА¹, О.Г. КОЛЕСНИКОВА²,
Н.С. ЖУКОВА¹, Т.С. СУХИНИНА¹, Р.М. ШАХНОВИЧ¹, С.А. ГАМАН¹, Т.Н. ВЕСЕЛОВА¹,
М.Э. НИКОНОВА¹, Г.А. ШИРЯЕВ¹, А.А. ОРЛОВСКИЙ³, И.И. СТАРОВЕРОВ¹, С.К. ТЕРНОВОЙ^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

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

³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» Минобрнауки России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить динамику атеросклеротических бляшек (АСБ) в коронарных артериях у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), используя метод компьютерной томографической ангиографии (КТА).

Материал и методы. В исследование включено 40 пациентов с ОКС (средний возраст — 61,9±11 лет) после проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) по поводу симптом-связанного поражения (ССГП). Всем больным выполнена КТА коронарных артерий (КА) на томографе с 320-рядным детектором, первичная — через 3–6 сут от начала заболевания, повторная — через 17±6,2 мес. Определяли степень стеноза, структуру, а также известные КТ-признаки нестабильности АСБ: кольцевидное усиление, положительное ремоделирование, включения микрокальцинатов, неровность контура.

Результаты. Выявлено 68 (66,7%) мягких и 34 (33,3%) комбинированных АСБ. Тип бляшек в большинстве случаев не подвергался изменениям, лишь 4 (3,9%) бляшки превратились из мягких в комбинированные. К концу наблюдения увеличились следующие параметры: степень стеноза на уровне АСБ с 58,3±16,3 до 60,4±16,1% ($p=0,049$), бремя бляшки с 74,2±11,1 до 75,9±11,2%, ($p=0,043$), протяженность с 10,0 [7,2; 14,0] мм на 0,25 [0,00; 1,00] мм ($p=0,008$). Значения средней и минимальной рентгеновской плотности бляшек, индекса ремоделирования КА по исходным данным составили 64,0 [56,0; 71,0] HU, 30,0 [21,5; 38,5] HU и 1,3 [1,2; 1,49]. Статистически значимые изменения этих показателей не выявлены. Наиболее тесная корреляция наблюдалась между динамикой бремени АСБ и степени стеноза ($\rho=0,611$, $p<0,001$), средней и минимальной плотностью бляшки ($\rho=0,8$, $p<0,001$). Исходная частота выявления различных КТ-признаков нестабильности в симптом-несвязанных бляшках составила 17–45%. В дальнейшем появление или исчезновение хотя бы одного из них отмечено в 24 (24,2%) бляшках. Продемонстрирована взаимосвязь между появлением показателей положительного ремоделирования и кольцевидного усиления ($U=0,236$, $p<0,001$), а также между исчезновением показателей неровности контура и положительного ремоделирования ($U=0,102$, $p=0,008$).

Выводы. За период наблюдения показано среднегрупповое (относительно совокупности атеросклеротических бляшек) статистически значимое увеличение степени стенозирования коронарных артерий на уровне бляшки, бремени, протяженности атеросклеротических бляшек. При остром коронарном синдроме после чрескожного коронарного вмешательства по поводу симптом-связанного поражения различные компьютерно-томографические признаки нестабильности атеросклеротических бляшек определяются довольно часто — в 17–45%. В дальнейшем появление или исчезновение хотя бы одного признака нестабильности отмечается в 24,2% случаев. Выявленные статистически значимые взаимосвязи между появлением или исчезновением пар признаков нестабильности отражают процессы «дестабилизации» и «стабилизации» структуры атеросклеротических бляшек. Полученные нами результаты подтвердили возможности метода компьютерной томографической ангиографии коронарных артерий в оценке структурных характеристик и признаков нестабильности атеросклеротических бляшек, оставшихся после чрескожного коронарного вмешательства по поводу симптом-связанного поражения, и их динамики.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, компьютерная томографическая ангиография, атеросклеротическая бляшка, признаки нестабильности.

Информация об авторах:

Семенова А.А. — <https://orcid.org/0000-0001-9484-8958>; e-mail: alina.sema.147@mail.ru

Меркулова И.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-3577-712X>

Шария М.А. — <https://orcid.org/0000-0002-0370-5204>

Барышева Н.А. — <https://orcid.org/0000-0003-0374-4497>

Колесникова О.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-0883-0362>

Жукова Н.С. — <https://orcid.org/0000-0002-3547-4527>

Сухинина Т.С. — <https://orcid.org/0000-0002-5509-6623>

Шахнович Р.М. — <https://orcid.org/0000-0003-3248-0224>

Гаман С.А. — <https://orcid.org/0000-0002-2165-3911>
Веселова Т.Н. — <https://orcid.org/0000-0001-8319-3714>
Никонова М.Э. — <https://orcid.org/0000-0001-5721-0090>
Ширяев Г.А. — <https://orcid.org/0000-0002-7883-9151>
Орловский А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-0794-4683>
Староверов И.И. — <https://orcid.org/0000-0002-0049-6101>
Терновой С.К. — <https://orcid.org/0000-0003-4374-1063>
Автор, ответственный за переписку: Семенова А.А. — e-mail: alina.sema.147@mail.ru

Как цитировать:

Семенова А.А., Меркулова И.Н., Шария М.А., Барышева Н.А., Колесникова О.Г., Жукова Н.С., Сухинина Т.С., Шахнович Р.М., Гаман С.А., Веселова Т.Н., Никонова М.Э., Ширяев Г.А., Орловский А.А., Староверов И.И., Терновой С.К. Структурные особенности атеросклеротических бляшек по данным компьютерной томографии коронарных артерий и их динамика у больных с острым коронарным синдромом в ходе проспективного наблюдения. *Кардиологический вестник*. 2021;16(4):66–75. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211604166>

Structural features of atherosclerotic plaques and their dynamics assessed by CT angiography in patients with acute coronary syndrome: a prospective study

© A.A. SEMENOVA¹, I.N. MERKULOVA¹, M.A. SHARIYA¹, N.A. BARYSHEVA¹, O.G. KOLESNIKOVA², N.S. ZHUKOVA¹, T.S. SUKHININA¹, R.M. SHAKHNOVICH¹, S.A. GAMAN¹, T.N. VESELOVA¹, M.E. NIKONOVA¹, G.A. SHIRYAEV¹, A.A. ORLOVSKIY³, I.I. STAROVEROV¹, S.K. TERNOVOY¹

¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian;

²Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To assess the dynamics of coronary atherosclerotic plaques (ASP) in patients with acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods. This study included 40 patients aged 61.9±11 years with ACS after percutaneous coronary intervention (PCI) for culprit lesions. All patients underwent coronary CT angiography (CTA) (320-row CT scanner) in 3–6 days after clinical manifestation, repeated scanning — after 17±6.2 months. We analyzed stenosis degree, morphological features, as well as well-known signs of ASP instability (napkin-ring sign, positive remodeling of the artery, spotty calcifications, rough contour).

Results. There were 68 (66.7%) soft and 34 (33.3%) combined ASPs. Only 4 (3.9%) plaques have been changed from soft to combined ones. By the end of the follow-up period, the following ASP characteristics progressed: degree of stenosis from 58.3±16.3 to 60.4±16.1% ($p=0.049$), plaque burden from 74.2±11.1 to 75.9±11.2%, ($p=0.043$), plaque length from 10.0 [7.2; 14.0] mm by 0.25 [0.00; 1.00] mm ($p=0.008$). Mean and minimal plaque density and remodeling index were 64.0 [56.0; 71.0] HU, 30.0 [21.5; 38.5] HU and 1.3 [1.2; 1.49], respectively. There were no significant changes in these signs. The strongest correlation was observed between plaque burden and degree of stenosis ($\rho=0.611$, $p<0.001$), mean and minimal plaque density ($\rho=0.8$, $p<0.001$). Baseline incidence of various CT signs of instability in non-culprit plaques was 17–45%. Subsequent appearance or disappearance of at least one of these signs was observed in 24 plaques (24.2%). We found the relationship between appearance of positive remodeling and napkin-ring sign ($U=0.236$, $p<0.001$), as well as between disappearance of rough contour and positive remodeling ($U=0.102$, $p=0.008$).

Conclusion. Mean-group significant increase in degree of coronary artery stenosis, length and plaque burden was shown throughout the follow-up period. In ACS after PCI for culprit lesions, various CT signs of plaque instability are common (17–45%). In the future, appearance or disappearance of at least one of them is noted in a quarter of plaques. Significant relationships between appearance or disappearance of pairs of instability signs reflect the processes of plaque «destabilization» and «stabilization». Our data confirmed the capabilities of CTA for evaluation of structural features and instability of ASP remaining after PCI for culprit lesions.

Keywords: computed tomography angiography, acute coronary syndrome, atherosclerotic plaque, signs of plaque instability.

Information about the authors:

Семенова А.А. — <https://orcid.org/0000-0001-9484-8958>; e-mail: alina.sema.147@mail.ru

Меркулова И.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-3577-712X>

Шария М.А. — <https://orcid.org/0000-0002-0370-5204>

Барышева Н.А. — <https://orcid.org/0000-0003-0374-4497>

Колесникова О.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-0883-0362>

Жукова Н.С. — <https://orcid.org/0000-0002-3547-4527>

Сухинина Т.С. — <https://orcid.org/0000-0002-5509-6623>

Шахнович Р.М. — <https://orcid.org/0000-0003-3248-0224>

Гаман С.А. — <https://orcid.org/0000-0002-2165-3911>

Веселова Т.Н. — <https://orcid.org/0000-0001-8319-3714>

Никонова М.Э. — <https://orcid.org/0000-0001-5721-0090>

Ширяев Г.А. — <https://orcid.org/0000-0002-7883-9151>

Орловский А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-0794-4683>

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

Тернов С.К. — <https://orcid.org/0000-0003-4374-1063>

Corresponding author: Семенова А.А. — e-mail: alina.sema.147@mail.ru

To cite this article:

Semenova AA, Merkulova IN, Shariya MA, Barysheva NA, Kolesnikova OG, Zhukova NS, Sukhinina TS, Shakhnovich RM, Gaman SA, Veselova TN, Nikonova ME, Shiryaev GA, Orlovskiy AA, Staroverov II, Ternovoy SK. Structural features of atherosclerotic plaques and their dynamics assessed by CT angiography in patients with acute coronary syndrome: a prospective study. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(4):66–75. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211604166>

Введение

Как известно, почти две трети острых коронарных событий происходят в поражениях со стенозированием просвета коронарных артерий (КА) менее, чем на 50%, что подчеркивает необходимость применения дополнительных методов визуализации, направленных на оценку состава, структурных характеристик атеросклеротических бляшек (АСБ) и выявление нестабильных бляшек [1, 2]. Компьютерная томографическая ангиография (КТА) КА — клинически общепризнанный метод визуализации, позволяющий неинвазивно идентифицировать их атеросклеротическое поражение, с довольно высокой диагностической точностью оценивать степень обструкции и структурные характеристики АСБ. Особенно важно подчеркнуть возможности метода КТА в выявлении бляшек высокого риска, а именно признаков нестабильности в них, ассоциированных с повышенным риском развития острого коронарного синдрома (ОКС) [3–6].

Несмотря на то что «эталонными» методами для оценки состава и морфологических характеристик АСБ, их изменений при повторных исследованиях являются внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) и оптическая когерентная томография (ОКТ), следует подчеркнуть, что эти методы инвазивные, и именно по этой причине не находят столь широкого применения в клинической практике как КТА.

В ряде исследований продемонстрирована сопоставимая с ВСУЗИ и ОКТ возможность оценивать морфологические характеристики бляшки с помощью КТА [7–9], что позволяет рассматривать этот метод как достойную неинвазивную альтернативу. Более того, КТА в отличие от упомянутых интракоронарных методов позволяет одновременно визуализировать все КА.

Особый интерес представляет изучение с помощью КТА динамики состава, морфологических характеристик АСБ у больных с ОКС, исчезновения или появления КТ-признаков нестабильности, то есть оценка «стабилизации» и «дестабилизации» их структуры.

Неинвазивный характер и доступность КТА как в стационаре, так и в амбулаторной практике позволяют шире использовать метод для оценки состояния КА в динамике, в том числе и с целью определения терапевтического эффекта гипوليцидемической терапии.

Цель исследования — оценить динамику атеросклеротических бляшек (АСБ) в коронарных артериях у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), используя метод компьютерной томографической ангиографии (КТА).

Материал и методы

В настоящее исследование включены пациенты с подтвержденным диагнозом ОКС с подъемом или без подъема сегмента *ST* после проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) по поводу симптом-связанного

поражения (ССП). Одномоментную реваскуляризацию симптом-несвязанных поражений выполняли при наличии показаний. Клиническими критериями не включения в исследование являлись: почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) — менее 50 мл/мин/1,73 м²), аллергические реакции на йодсодержащие препараты в анамнезе, тяжелые сопутствующие заболевания, способные самостоятельно влиять на прогноз, беременность и период лактации. Критерии исключения из исследования по результатам первичной КТА: кальциевый индекс более 600 ЕД, интактные КА, наличие стенозов только менее 25%, плохое качество изображений. Всего в исследование окончательно включено 40 пациентов, средний возраст которых составил 61,9±11 лет. Из них инфаркт миокарда (ИМ) диагностирован у 27 больных, нестабильная стенокардия — у 13. Диагноз «Острый инфаркт миокарда» устанавливали в соответствии с критериями четвертого универсального определения ИМ от 2018 г. [10]. Критерии нестабильной стенокардии определены согласно классификации С. Hamm и E. Braunwald [11].

В период госпитализации и после выписки из стационара больные получали стандартную терапию, включая дезагреганты и статины, в 4 случаях — в сочетании с эзетимибом, 2 пациента не принимали гиполипидемические препараты. После выписки из стационара больные в течение 1–3 лет находились под наблюдением, в программу которого входили оценка клинического течения заболевания, динамики показателей липидного профиля, контроль приема препаратов. Липидный профиль, включая общий холестерин, триглицериды (ТГ), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП) определяли на исходном уровне и при последующем наблюдении. Целевым в данной работе признан уровень ЛПНП ≤1,8 ммоль/л, что согласуется с более ранними рекомендациями Европейского и Американского общества кардиологов для больных, перенесших ОКС [12, 13], поскольку некоторые пациенты включены в исследование, начиная с 2014 г. Повторная КТА проведена в плановом порядке 34 больным, 6 больным — по причине развития таких неблагоприятных кардиальных событий, как нестабильная стенокардия, ИМ без элевации сегмента *ST*, возобновление стенокардии напряжения и появление безболевой ишемии миокарда, верифицированной с помощью стресс-эхокардиографии с велоэргометрией. Все исследования, включая КТА, проводили после получения информированного добровольного согласия, подписанного больными.

Компьютерная томографическая ангиография коронарных артерий

Первичную КТА проводили через 3–6 сут от начала госпитализации; повторную — через 17±6,2 (9,6–33,6) мес. КТА выполняли на 640-срезовом томографе с 320 рядами детекторов (Aquilion One Genesis 640; Canon Medical Systems Corporation, Япония), включала нативную и артериальную

фазы. На этапе нативной фазы определяли кальциевый индекс, если он превышал 600 ЕД — больного не включали в исследование. До проведения артериальной фазы, предполагающей введение йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов, проводили опрос больных с целью исключения противопоказаний к исследованию, оценивали функцию почек и при СКФ по СКД—ЕРІ менее 60 мл/мин проводили инфузию 0,9% раствора натрия хлорида с целью предотвращения контраст-индуцированной нефропатии. В связи с техническими особенностями проведения КТ с ЭКГ-синхронизацией перед исследованием определяли частоту сердечных сокращений (ЧСС). Если она превышала уровень 60—70 уд/минуту, применяли бета-блокаторы короткого действия при отсутствии противопоказаний.

Изображения, полученные в артериальную фазу, автоматически отправлялись на рабочую станцию (Vitrea FX; Vital Images, США) для просмотра аксиальных, а также создания мультипланарных реконструкций (рис. 1). Интерпретация полученных изображений начиналась с визуального анализа и определения типа АСБ. В зависимости от наличия и объема включений кальция, бляшки разделяли на мягкие, комбинированные и кальцинированные.

ные АСБ из дальнейшего анализа исключали, поскольку в бляшках такого типа определение структурных характеристик и признаков нестабильности либо невозможно, либо значительно затруднено из-за артефактов от массивных кальциатов. Степень стеноза определяли согласно стандартным ангиографическим критериям как отношение диаметров просвета сосуда в месте максимального сужения и в непораженном сегменте (ближайшем интактном сегменте, расположенном проксимальнее, а в его отсутствие — дистальнее бляшки). Оценку ремоделирования сосуда выполняли на основании расчета отношения диаметров наружных контуров сосуда в месте расположения АСБ и его проксимального сегмента. Если это отношение — индекс ремоделирования (ИР) был больше 1,1, то ремоделирование считалось положительным. Бремя АСБ определяли как ее площадь в процентах от площади артерии на поперечном срезе в месте максимального сужения. С использованием специальных инструментов рабочей станции Vitrea выполняли расчет степени стеноза, протяженности АСБ, ремоделирования артерии. Оценка таких количественных характеристик, как бремя, минимальная и средняя рентгеновская плотность бляшки, осуществлялась посредством полуав-

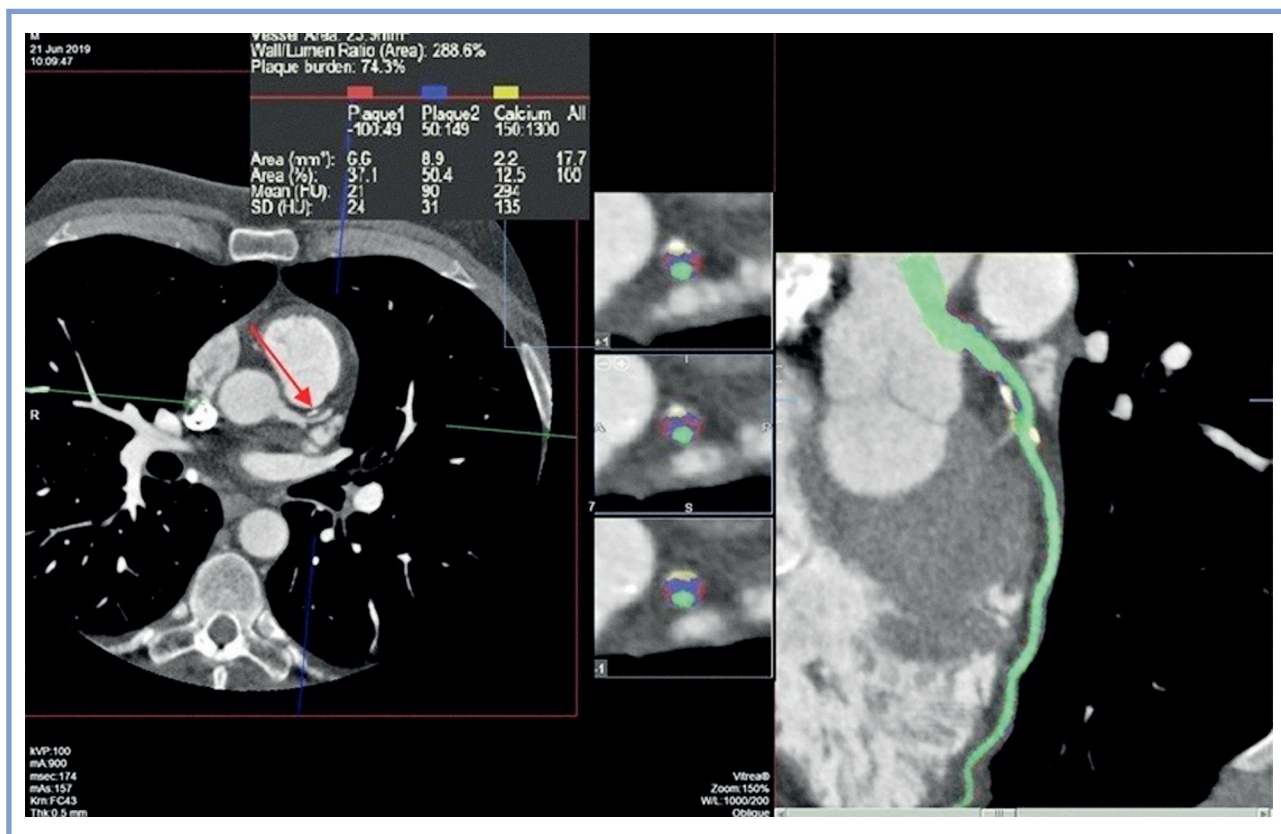


Рис. 1. КТ-ангиография. Изображения обработаны с помощью рабочей станции Vitrea с использованием программного обеспечения с полуавтоматическим анализом с возможностью коррекции данных оператором.

В левой части рисунка представлен аксиальный срез: в проксимальном сегменте передней нисходящей артерии (ПНА) определяется мягкая бляшка (стрелка) с точечным кальциноматом и положительным ремоделированием, на уровне которой автоматически выполнена серия изображений в поперечной плоскости. В правой части — мультипланарная реконструкция ПНА, просвет которой выделен зеленым цветом. Различными цветами обозначены определенные компоненты бляшки: зеленый цвет — просвет сосуда, красный — компоненты низкой плотности (липидный), синий — компоненты средней плотности (фиброзная ткань), желтый — кальций. Собственные данные.

Fig. 1. CT angiography. Vitrea image processing with semi-automatic analysis and possible data correction by an operator. Axial slice (left): a soft plaque (arrow) with calcification and positive remodeling is identified in proximal segment of the left anterior descending artery (LAD).

Series of transverse images was automatically performed at this level. The right image — multiplanar reconstruction of LAD (LAD lumen in green). Different colors indicate certain components of the plaque: green — vascular lumen, red — low-density components (lipid), blue — medium-density components (fibrous tissue), yellow — calcium. Own data.

томатического анализа, благодаря которому автоматически во всех поперечных сечениях обозначались наружные и внутренние контуры сосудов и границы АСБ с возможностью корректировать границы вручную при необходимости, а в последующем — дифференцировать в ней различные по плотности компоненты с использованием цветовой маркировки. Кроме того, происходила оценка известных, ранее описанных в исследованиях КТ-признаков нестабильности бляшек, к которым относятся: наличие включений микрокальцинатов в виде депозитов размерами менее 3 мм, неровный контур, положительное ремоделирование КА (ИР>1,1) и «кольцевидное контрастирование» по периферии бляшки, характеризующееся наличием кольцевидного участка по периферии АСБ, рентгеновская плотность которого выше по сравнению со смежными участками АСБ, но ниже 130 НУ. Для упомянутых признаков нестабильности АСБ оценивали лишь их наличие при первичном и повторном исследовании.

Статистический анализ

Статистический анализ выполняли с использованием программ Microsoft Excel и пакетов статистических программ Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA), SPSS 11 for Windows. Сплошные переменные представлены как средние (со стандартным отклонением) или в виде медианы (с 25-м и 75-м перцентилями). Дискретные переменные представлены в виде частот. Для сплошных переменных различие между группами определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента при наличии нормального распределения и с помощью метода суммы рангов Вилкоксона и теста Манна—Уитни при условии ненормального распределения, для дискретных переменных — методом хи-квадрат Пирсона и точным методом Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для множественных апостериорных сравнений применяли критерий Краскела—Уоллиса. С целью определения взаимного влияния показателей использовали корреляционный анализ Спирмена. Нормальность распределения признаков оценивали с помощью критерия Шапиро—Уилка, критерием ненормальности считалось значение $p < 0,01$. Для определения меры номинальной взаимосвязи между категориальными переменными использовали *U*-коэффициент неопределенности Тилия (Uncertainty coefficient; Theil's UC, 1970). Коэффициент возрастает от 0 до 1, большие значения соответствуют более высокой мере связи.

Результаты

Клинико-анамнестические характеристики включенных в исследование пациентов представлены в **табл. 1**.

В рамках нашей исследовательской работы исходно проанализировано 108 АСБ. Из дальнейшего анализа исключено 6 бляшек в связи с тем, что к моменту проведения повторной КТА из них кальцинировались 2, а 4 подверглись ЧКВ со стентированием. Таким образом, в динамике проводили анализ КТ-характеристик 102 АСБ, из которых мягких по составу было 68 (66,7%), а комбинированных — 34 (33,3%). У 13 (32,5%) пациентов визуализировано по 1 бляшке, у 7 (17,5%) — по 2 бляшки, у 9 (22,5%) — по 3 бляшки, у 6 (15%) — по 4 бляшки, у 2 (5%) — по 5, у 1 (2,5%) — 6 бляшек, у 2 (5%) — по 7 бляшек. Большинство бляшек (82,4%) находилось в крупных сегментах КА (ствол левой КА, проксимальные и средние сегменты артерий).

Таблица 1. Клиническая характеристика больных с острым коронарным синдромом, включенных в исследование

Table 1. Clinical characteristics of patients with ACS

Показатель	Количество больных, $n=40$
Мужской пол, n (%)	31 (77,5)
Средний возраст, лет	61,9±11
Артериальная гипертония, n (%)	33 (82,5)
Сахарный диабет, n (%)	3 (7,5)
Алиментарное ожирение, n (%)	7 (17,5)
Средний индекс массы тела, кг/м ²	27,4±3
Курение, n (%)	22 (55)
Семейный анамнез ранней ИБС, n (%)	4 (10)
Гиперхолестеринемия, n (%)	33 (82,5)

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) и $M \pm SD$, где M — среднее, SD — стандартное отклонение; ИБС — ишемическая болезнь сердца.

При динамическом наблюдении в большинстве случаев тип бляшки не менялся, только 4 (3,9%) бляшки превратились из мягких в комбинированные за счет накопления внутриклеточного кальция. По той же причине в составе исходно оцениваемых 108 бляшек еще 2 бляшки из комбинированных превратились в кальцинированные, т.е. изменение типа АСБ наблюдалось в 6 (5,6%) из 108 бляшек. При анализе динамики характеристик АСБ выявлены следующие статистически значимые изменения: увеличение показателя бремени АСБ с $74,2 \pm 11,1$ до $75,9 \pm 11,2$ ($p=0,043$), увеличение степени стеноза КА в месте расположения АСБ с $58,3 \pm 16,3$ до $60,4 \pm 16,1$ ($p=0,049$). Наблюдалось также увеличение протяженности бляшки: исходное значение (медиана и интерквартильный размах) соответствовало 10,0 [7,2; 14,0] мм, по данным повторного исследования отмечен прирост на 0,25 [0,00; 1,00] мм, ($p=0,008$). Значения показателей средней и минимальной рентгеновской плотности бляшек (ИР) КА, по данным первичного исследования, составили 64,0 [56,0; 71,0] НУ; 30,0 [21,5; 38,5] НУ и 1,3 [1,2; 1,49] соответственно. При повторной КТА статистически значимые изменения значений этих показателей не отмечены. На **рис. 2** продемонстрирован характер изменений исследуемых признаков.

Исходно такие КТ-признаки нестабильности АСБ, как точечные кальцинаты, выявлены в 45,1% бляшек, положительное ремоделирование — в 38,6%, неровность контура — в 37,3%, кольцевидное усиление — в 17,6%. К концу периода наблюдения изменение наличия микрокальцинатов обнаружено в 8 АСБ, положительного ремоделирования — в 10, неровности контура — в 7, кольцевидного контрастирования — в 6 бляшках, т.е. в 5,9—9,8% АСБ. Появление или исчезновение хотя бы одного из этих признаков отмечено в 24 (24,2%) бляшках.

К моменту повторного проведения КТА на фоне липидснижающей терапии наблюдалось статистически значимое изменение показателей липидного спектра: общего холестерина — с $5,2 \pm 1,4$ до $4,1 \pm 0,9$ ммоль/л ($p < 0,001$); ЛПНП — с $3,2 \pm 1,3$ до $2,2 \pm 0,6$ ммоль/л ($p < 0,001$); уровень ЛПВП повысился с $1,0 \pm 0,2$ до $1,2 \pm 0,3$ ммоль/л ($p=0,003$). Однако целевое значение уровня ЛПНП достигнуто лишь у 10 (25%) из 40 больных. При сравнении усредненных показателей характеристик АСБ на исходной точке между группами пациентов, достигших и не достигших целевых уровней ЛПНП, статистически значимые различия

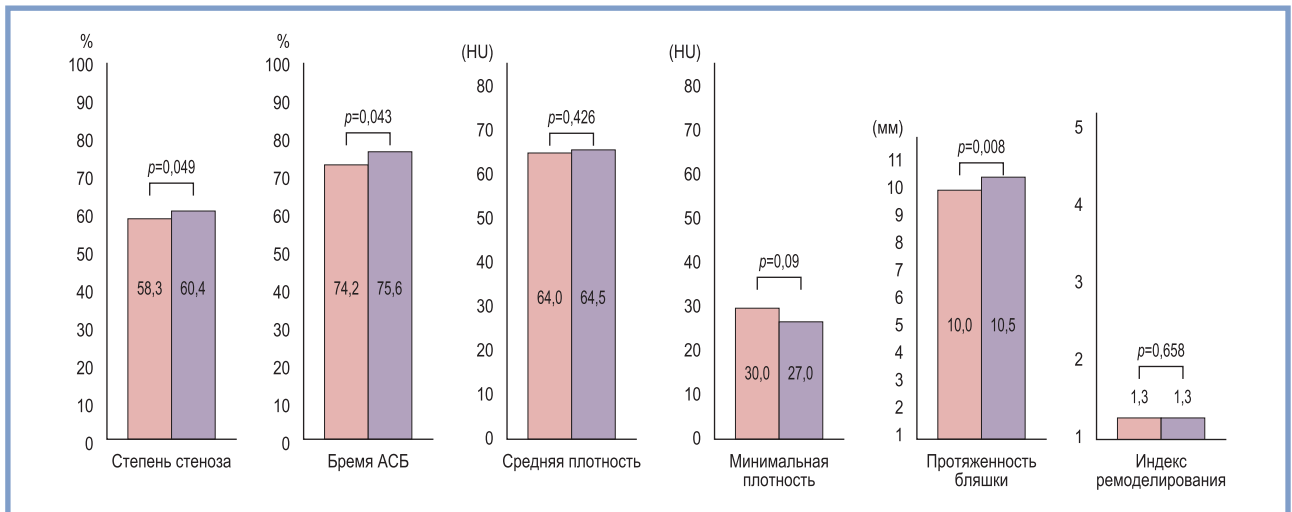


Рис. 2. Динамика исследуемых количественных КТ-признаков.

Fig. 2. Changes of quantitative CT signs.

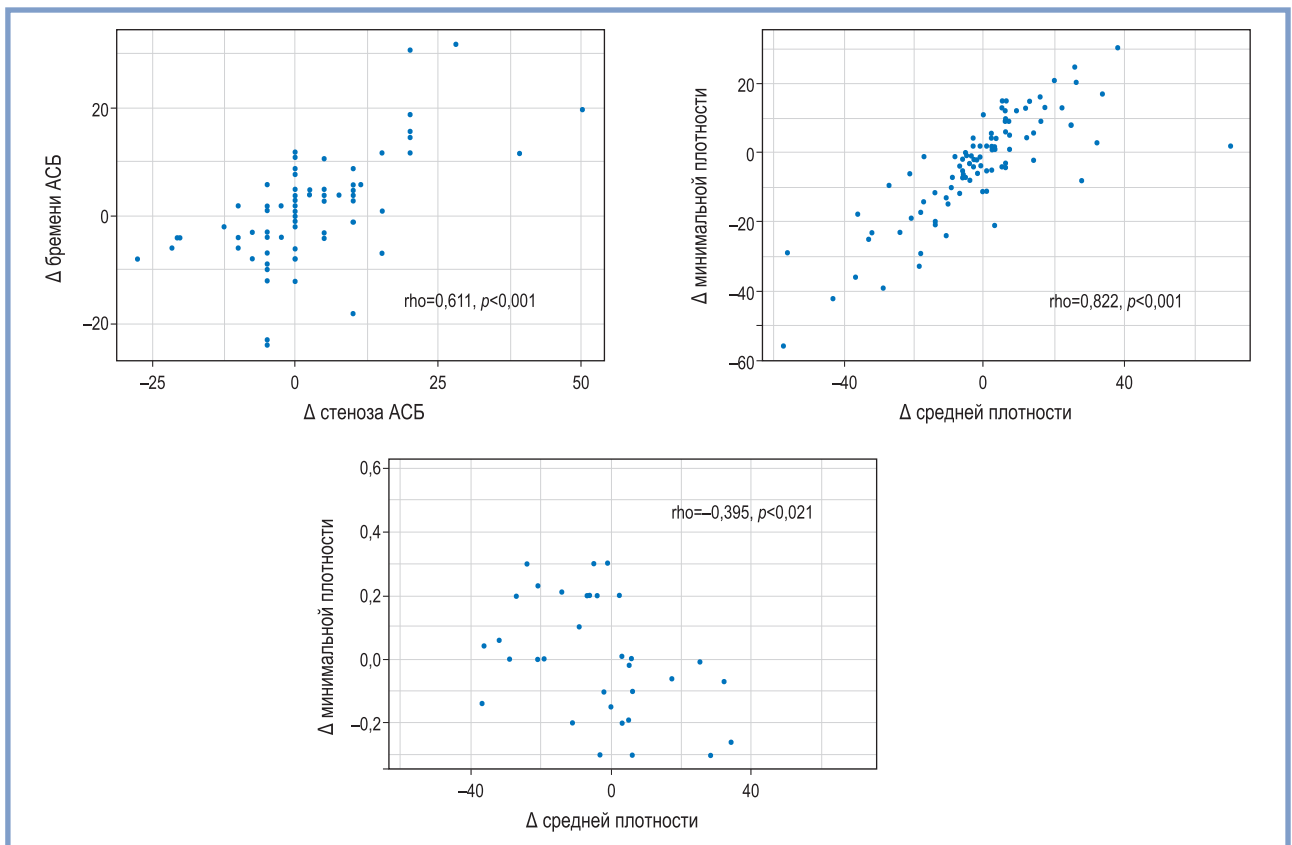


Рис. 3. Диаграммы рассеяния, отражающие выявленные статистически значимые корреляционные взаимосвязи между изменениями количественных КТ-признаков.

ρ — ранговый коэффициент корреляции Спирмена.

Fig. 3. Scatter diagrams of significant correlations between changes in quantitative CTA features.

ρ — spearman's rank correlation coefficient.

не получены, также не получены статистически значимые различия дельт (Δ) количественных признаков в группах. Изменения качественных признаков нестабильности наблюдались только в АСБ тех больных, у которых исходный уровень ЛПНП был выше целевого.

Нами проведен анализ взаимосвязей, продемонстрировавший положительную корреляцию нарастания степени стеноза с увеличением бремя и средней плотности бляшки ($\rho=0,611, p<0,001$; $\rho=0,198, p=0,049$), ее средней и минимальной плотности ($\rho=0,8, p=0,001$); отрицательную корреляцию

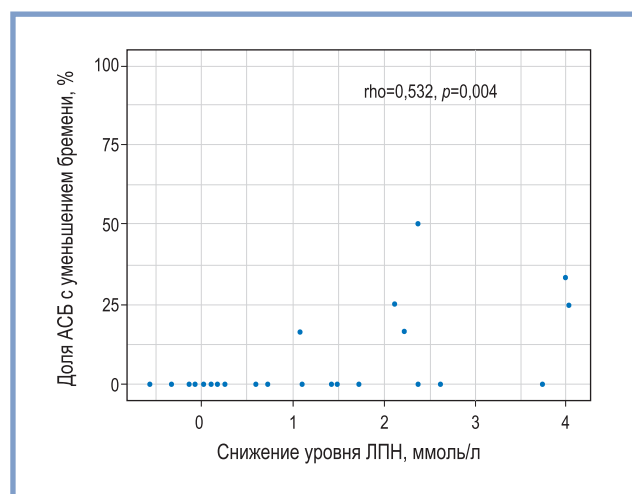


Рис. 4. Диаграмма рассеяния, отражающая прямую корреляцию между снижением уровня липопротеидов низкой плотности и долей бляшек с уменьшением бремени от общего количества у больного.

ρ — ранговый коэффициент корреляции Спирмена.

Fig. 4. Scatter plot of correlation between low-density lipoprotein decrease and percentage of plaques with reduced burden from their total number in a patient.

ρ — spearman’s rank correlation coefficient.

лянию между увеличением средней плотности и увеличением индекса ремоделирования ($\rho = -0,395; p = 0,021$). Наиболее тесные взаимосвязи между изменениями ряда количественных КТ-признаков представлены на рис. 3. При анализе корреляций между КТ-признаками нестабильности выявлены статистически значимые взаимосвязи: между появлением показателей положительного ремоделирования и кольцевидного усиления ($U = 0,236, p < 0,001$), а также между исчезновением показателей неровности контура и положительного ремоделирования ($U = 0,102, p = 0,008$).

При исследовании взаимосвязей между уровнем показателей липидного спектра и изменениями АСБ выявлена значимая прямая корреляция между снижением уров-

ня липопротеидов низкой плотности и долей АСБ у каждого больного, в которых отмечалось уменьшение бремени ($\rho = 0,532, p = 0,004$). Эта взаимосвязь продемонстрирована на рис. 4.

Отдельно отметим, что у 6 из 40 включенных в анализ пациентов наличие определенных структурных изменений АСБ предшествовало развитию таких неблагоприятных кардиальных событий, как нефатальный ИМ без подъема сегмента ST (2 больных), возобновление стенокардии напряжения (2 больных), появление безболевой ишемии миокарда, верифицированной при плановом визите в ходе проведения нагрузочного тестирования с ЭхоКГ (2 больных). В табл. 2 продемонстрированы данные исходной и повторной КТА этих пациентов, а именно характеристики бляшек, изменения в которых привели к развитию неблагоприятных кардиальных событий. Каждая из пронумерованных бляшек соответствует одному конкретному пациенту и кардиальному событию. Возможность проведения повторного исследования тех же бляшек у этих больных обусловлена отсутствием показаний к экстренной инвазивной тактике. Интенсивным серым цветом обозначены изменения характеристик в худшую сторону (усугубление прежних показателей или появление признаков нестабильности); белым цветом — отсутствие значительных изменений. Бледно-серым цветом отмечены признаки нестабильности, которые наблюдались как исходно, так и при повторном исследовании. Обращает на себя внимание то, что исходно у больных наблюдались, главным образом, пограничные стенозы, достаточно высокий показатель бремени АСБ, относительно низкие значения средней и минимальной плотности. Каждый из перечисленных признаков нестабильности определялся чаще, чем среди общего количества бляшек — в 30–50%, а при минимальной плотности ниже 30 НУ неблагоприятные признаки встречались в 100% случаев. Таким образом, можно сделать вывод об исходной достаточно неблагоприятной картине в бляшках, последующие изменения в которых ассоциировались с повторными кардиальными событиями. Это в очередной раз подтверждает концепцию генерализации процесса нестабильности АСБ в коронар-

Таблица 2. Изменения КТ-характеристики бляшек, ассоциированных с развитием кардиальных событий, в ходе динамического наблюдения

Table 2. Changes in CT characteristics of plaques associated with of cardiac events throughout the follow-up period

№ бляшки	№ Исследования	Стеноз, %	Протяженность, мм	Бремя АСБ, %	Средняя плотность, НУ	Минимальная плотность, НУ	Неровность контуров	ИР > 1,1	ИР	Кольцевидное усиление	Микрокальцинаты
1	1	50	17	65	68	25	—	—	—	—	—
	2	70	16	80	62	23	+	—	—	—	—
2	1	55	18	79	63	22	—	—	—	—	—
	2	70	19	80	49	10	—	—	—	—	—
3	1	40	8	72	66	30	—	—	—	—	+
	2	90	11	92	48	13	—	+	1,3	—	+
4	1	60	20	87	49	39	+	—	—	+	—
	2	99	20	99	31	10	+	+	1,1	+	—
5	1	70	14	82	54	18	—	+	1,2	+	—
	2	80	16	91	50	15	+	+	1,4	+	—
6	1	65	19	74	74	50	+	+	1,16	+	+
	1	80	20	80	42	27	+	+	1,22	+	+

Примечание. Характеристики каждой бляшки представлены в 2 строках; в 1-й строке — исходные данные, во 2-й — данные повторного исследования; ИР — индекс ремоделирования. Цветовая кодировка разъяснена в тексте.

ном русле у больных с ОКС. К концу периода наблюдения изменение в сторону ухудшения количественных характеристик прослеживалось во всех случаях, а появление КТ-признаков нестабильности — в трети случаев.

Обсуждение

Данная исследовательская работа посвящена изучению динамики структуры АСБ, причем не только количественных характеристик, но и признаков нестабильности. Наименее динамичным признаком из исследуемых был тип АСБ, изменения типа АСБ наблюдались только в 5,6% бляшек. Показатели средней и минимальной рентгеновской плотности АСБ, индекса ремоделирования КА также не претерпели значительных изменений. В нашей работе статистически значимые различия получены в отношении степени стеноза, бремени, а также протяженности АСБ. Это несколько противоречит данным, полученным в ряде ранее выполненных зарубежных работ. Так, к примеру, в работе T. Soeda и соавт. при динамическом наблюдении за больными с ОКС не отмечены изменения диаметра просвета сосуда в месте расположения АСБ, а также их протяженности, возможно, из-за относительно небольшого срока наблюдения (6 мес), однако на фоне лечения выявлено значительное уменьшение индекса ремоделирования [14]. По результатам нашего исследования, прослеживалась некоторая тенденция к уменьшению показателя минимальной рентгеновской плотности, не достигшая статистической значимости ($p=0,09$). Следует отметить, что плотность АСБ является одной из самых важных КТ-характеристик, аналогично эхогенности по ВСУЗИ, предоставляющей информацию о морфологии АСБ. Так, низкая рентгеновская плотность (менее 30—50 НУ) характерна для мягких бляшек с крупным липидным ядром. Таким образом, увеличение данного показателя может свидетельствовать об уменьшении размера липидного ядра и отражать процесс «стабилизации» АСБ, что согласуется с результатами работы T. Soeda и соавт., в которой статистически значимое увеличение минимальной рентгеновской плотности ($с\ 7,8\pm 19,3\ НУ$ до $33,8\pm 22,3\ НУ$, $p=0,02$) совпадало с уменьшением доли объема липидного ядра в общем объеме бляшки ($с\ 48,0\pm 9,9$ до $43,7\%\pm 10,6\%$, $p=0,04$).

В рамках нашей работы проведен корреляционный анализ, позволивший выявить ряд закономерностей. Наиболее очевидная и ожидаемая корреляция наблюдалась между динамикой бремени АСБ и степенью стеноза, средней и минимальной плотностью бляшки. Менее сильная, но статистически значимая отрицательная корреляция между изменениями плотности АСБ и ИР указывает на то, что по мере уплотнения бляшки уменьшается ремоделирование артерии в месте ее расположения. Выявленные взаимосвязи между появлением показателей положительного ремоделирования и кольцевидного усиления ($U=0,236$, $p<0,001$) отражают процесс «дестабилизации» структуры АСБ; а полученная нами взаимосвязь между исчезновением показателей неровности контура и положительного ремоделирования ($U=0,102$, $p=0,008$), в свою очередь, свидетельствует в пользу «стабилизации» бляшки.

Проведенный нами анализ корреляции между динамикой уровня показателей липидного спектра и изменениями АСБ продемонстрировал статистически значимую прямую взаимосвязь между снижением уровня липопротеидов низкой плотности и долей АСБ, в которых отмеча-

лось уменьшение бремени ($\rho=0,532$, $p=0,004$), что согласуется с результатами ряда крупных исследований [15, 16].

Примечательно, что согласно полученным нами результатам различные КТ-признаки нестабильности у больных ОКС после ЧКВ ССП остаются в 17—45% АСБ, а появление или исчезновение хотя бы одного из этих признаков на протяжении в среднем последующих 1,5 лет наблюдается в 24% бляшек. У 6 (15%) из 40 пациентов с наличием исходных неблагоприятных характеристик АСБ, в том числе КТ-признаков нестабильности в симптом-несвязанных артериях, в ходе последующего наблюдения отмечалось развитие вторичных кардиальных событий, чему предшествовала отрицательная динамика количественных и качественных характеристик бляшек, ассоциированных с этими событиями, что перекликается с результатами крупных исследований [17, 18].

От ранее проведенных отечественных работ, посвященных анализу изменений структуры АСБ, наше исследование отличает применение полуавтоматического анализа в оценке таких количественных характеристик, как бремя, минимальная и средняя плотность АСБ, что позволило получить более точные, лучше воспроизводимые значения этих показателей, поскольку они определялись на основе анализа всей бляшки, а не ее среза. Это особенно важно при исследовании динамики показателей, поскольку уменьшается вероятность операторской ошибки при повторных измерениях. Таким образом, такой метод обладает довольно высокой воспроизводимостью, в том числе в оценке бремени и компонентов АСБ по плотности, и хорошо коррелирует с данными ВСУЗИ, что продемонстрировано в ряде зарубежных работ [7, 19—21].

Следует упомянуть несколько важных ограничений, касающихся использования метода КТА в нашей работе. Одним из ограничений является то, что кальцинированные АСБ и артерии с плохим качеством изображения не подвергались анализу с точки зрения исследуемых признаков, что ограничивает объем потенциально важной информации об изменениях во всем коронарном русле. Как и многие ранее проведенные исследования, наше исследование ограничено небольшим размером выборки. Следует отметить неоднородность в отношении продолжительности периода наблюдения. Более того, в нашем исследовании не проведен анализ изменений АСБ в зависимости от интенсивности гиполипидемической терапии, объема и продолжительности антитромбоцитарной терапии и оценки индивидуальной динамики бляшек, что запланировано на следующих этапах исследования.

Выводы

1. Результаты настоящего исследования показали, что по данным компьютерной томографической ангиографии после чрескожного коронарного вмешательства по поводу симптом-связанного поражения остается довольно большое количество мягких и комбинированных бляшек, характеризующихся, в среднем, пограничными значениями степени стеноза, довольно высокими показателями бремени и протяженности атеросклеротических бляшек, относительно низкими значениями минимальной и средней плотности бляшек.

2. За период наблюдения отмечено значимое увеличение степени стенозирования коронарных артерий на уровне бляшки, бремени, протяженности атеросклеротических бляшек, стабильность такой характеристики, как тип бляш-

ки. Выявлена статистически значимая прямая корреляция между снижением уровня липопротеидов низкой плотности и долей бляшек, в которых отмечено уменьшение бремени от общего количества. Упомянутые статистически значимые изменения структуры атеросклеротических бляшек после острого коронарного синдрома, в основном, являются закономерными для дальнейшего развития атеросклеротического процесса в коронарных артериях.

3. У больных острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства по поводу симптом-связанного поражения различные компьютерно-томографические признаки нестабильности атеросклеротических бляшек можно выявить довольно часто — в 17–45%, а появление или исчезновение в дальнейшем хотя бы одного из них отмечено в 24,2% случаев. При оценке динамики

признаков нестабильности выявлены статистически значимые взаимосвязи между появлением или исчезновением пар компьютерно-томографических признаков нестабильности атеросклеротических бляшек, отражающие процессы «дестабилизации» и «стабилизации» структуры бляшек.

4. Наша работа подтвердила возможность использования компьютерной томографической ангиографии в оценке количественных и качественных характеристик атеросклеротических бляшек, их изменений, в том числе предшествующих развитию повторных неблагоприятных событий, что делает возможным более широкое ее применение для анализа изменений коронарных артерий.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Narula J, Finn AV, Demaria AN. Picking plaques that pop... *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(12):1970-1973. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.03.034>
- Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the Vulnerable Plaque. *JACC*. 2006;47(8):13-18. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.10.065>
- Motoyama S, Kondo T, Sarai M, Sugiura A, Harigaya H, Sato T, Inoue K, Okumura M, Ishii J, Anno H, Virmani R, Ozaki Y, Hishida H, Narula J. Multislice computed tomographic characteristics of coronary lesions in acute coronary syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(4):319-326. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.03.044>
- Sato A, Ohgashi H, Nozato T, Hikita H, Tamura M, Miyazaki S, Takahashi Y, Kuwahara T, Takahashi A, Hiroe M, Aonuma K. Coronary artery spatial distribution, morphology, and composition of nonculprit coronary plaques by 64-slice computed tomographic angiography in patients with acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;105(7):930-935. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.11.028>
- Меркулова И.Н., Шария М.А., Миронов В.М., Шабанова М.С., Веселова Т.Н., Гаман С.А., Барышева Н.А., Шахнович Р.М., Жукова Н.С., Сухнина Т.Н., Староверов И.И., Терновой С.К. Возможности компьютерной томографии в выявлении атеросклеротических бляшек высокого риска у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST: сопоставление с внутрисосудистым ультразвуковым исследованием. *Кардиология*. 2020;60(12):64-75. Merkulova IN, Shariya MA, Mironov VM, Shabanova MS, Veselova TN, Gaman SA, Barysheva NA, Shakhnovich RM, Zhukova NI, Sukhinina TS, Staroverov II, Ternovoy SK. Computed Tomography Coronary Angiography Possibilities in «High Risk» Plaque Identification in Patients with non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome: Comparison with Intravascular Ultrasound. *Kardiologiya*. 2021;60(12):64-75. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.12.n1304>
- Веселова Т.Н., Меркулова И.Н., Барышева Н.А., Терновой С.К., Шария М.А., Руда М.Я. Сравнение особенностей АСБ в коронарных артериях у больных с острым коронарным синдромом и стабильной формой ишемической болезни сердца по данным мультиспиральной компьютерной томографии. *Кардиология*. 2013;53(12):14-20. Veselova TN, Merkulova IN, Barysheva NA, Ternovoi SK, Shariya MA, Ruda MA. Comparison of characteristics of atherosclerotic plaques in patients with acute coronary syndrome and stable ischemic heart disease: data of multispiral computed tomography. *Kardiologiya*. 2013;53(12):14-20. (In Russ.).
- Voros S, Rinehart S, Qian Z, Joshi P, Vazquez G, Fischer C, Belur P, Hulten E, Villines TC. Coronary atherosclerosis imaging by coronary CT angiography: current status, correlation with intravascular interrogation and meta-analysis. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2011;4(5):537-548. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2011.03.006>
- Fischer C, Hulten E, Belur P, Smith R, Voros S, Villines TC. Coronary CT angiography versus intravascular ultrasound for estimation of coronary stenosis and atherosclerotic plaque burden: a meta-analysis. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 2013;7(4):256-266. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2013.08.006>
- Nakazato R, Otake H, Konishi A, Iwasaki M, Koo BK, Fukuya H, Shinke T, Hirata K, Leipsic J, Berman DS, Min JK. Atherosclerotic plaque characterization by CT angiography for identification of high-risk coronary artery lesions: a comparison to optical coherence tomography. *European Heart Journal. Cardiovascular Imaging*. 2015;16(4):373-379. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu188>
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018;138(20):618-651. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000617>
- Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation*. 2000;102(1):118-122. <https://doi.org/10.1161/01.cir.102.1.118>
- Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood DA. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011;217(1):3-46. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.012>
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglul L, Monique Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Luis Zamorano J; Additional Contributor, Cooney MT. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Revista Espanola de Cardiologia*. 2017;70(2):115. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.01.002>
- Soeda T, Uemura S, Okayama S, Kawakami R, Sugawara Y, Nakagawa H, Matsumoto T, Sung JH, Nishida T, Senoo A, Somekawa S, Takeda Y, Ishigami K, Kawata H, Horii M, Saito Y. Intensive lipid-lowering therapy with rosuvastatin stabilizes lipid-rich coronary plaques. Evaluation using dual-source computed tomography. *Circulation Journal*. 2011;75(11):2621-2627. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-11-0139>
- Auscher S, Heinsen L, Nieman K, Vinther KH, Løgstrup B., Møller JE, Broersen A, Kitslaar P., Lambrechtsen J, Egstrup K. Effects of intensive lipid-lowering therapy on coronary plaques composition in patients with acute myocardial infarction: Assessment with serial coronary CT angiography. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):579. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.007>
- Shin S, Park HB, Chang HJ, Arsanjani R, Min JK, Kim YJ, Lee BK, Choi JH, Hong GR, Chung N. Impact of Intensive LDL Cholesterol Lowering on Coronary Artery Atherosclerosis Progression: A Serial CT Angiography Study. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2017;10(4):437-446. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.04.013>
- Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, Anno H, Inoue K, Hara T, Naruse H, Ishii J, Hishida H, Wong ND, Virmani R, Kondo T, Ozaki Y, Narula J. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic

- ic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(1):49-57.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.068>
18. Conte E, Annoni A, Pontone G, Mushtaq S, Guglielmo M, Baggiano A, Volpato V, Agalbatto C, Bonomi A, Veglia F, Formenti A, Fiorentini C, Bartorelli AL, Pepi M, Andreini D. Evaluation of coronary plaque characteristics with coronary computed tomography angiography in patients with non-obstructive coronary artery disease: a long-term follow-up study. *European Heart Journal. Cardiovascular Imaging*. 2017;18(10):1170-1178.
<https://doi.org/10.1093/ehjci/jew200>
19. Boogers MJ, Broersen A, van Velzen JE, de Graaf FR, El-Naggar HM, Kitslaar PH, Dijkstra J, Delgado V, Boersma E, de Roos A, Schuijff JD, Schalij MJ, Reiber JH, Bax JJ, Jukema JW. Automated quantification of coronary plaque with computed tomography: comparison with intravascular ultrasound using a dedicated registration algorithm for fusion-based quantification. *European Heart Journal*. 2012;33(8):1007-1016.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr465>
20. Bittner DO, Mayrhofer T, Puchner SB, Lu MT, Maurovich-Horvat P, Ghemigian K, Kitslaar PH, Broersen A, Bamberg F, Truong QA, Schlett CL, Hoffmann U, Ferencik M. Coronary Computed Tomography Angiography-Specific Definitions of High-Risk Plaque Features Improve Detection of Acute Coronary Syndrome. *Circulation. Cardiovascular Imaging*. 2018;11(8):e007657.
<https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.118.007657>
21. Versteulen MO, Kietseelaar BL, Dagnelie PC, Joosen IA, Dedic, A., Raaijmakers RH, Wildberger JE, Nieman K, Crijns HJ, Niessen WJ., Daemen MJ, Hofstra L. Additive value of semiautomated quantification of coronary artery disease using cardiac computed tomographic angiography to predict future acute coronary syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(22):2296-2305.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.065>

Поступила 02.11.2021

Received 02.11.2021

Принята к печати 21.11.2021

Accepted 21.11.2021

Гибридное лечение непрерывно-рецидивирующей формы фибрилляции предсердий, ассоциированной с COVID-19. (Клинический случай)

© А.С. ЖИГАЛКОВИЧ, А.Р. ЧАСНОЙТЬ, Р.Р. ЖМАЙЛИК

ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь

Резюме

Цель исследования. Представление результатов гибридного хирургического лечения непрерывно-рецидивирующей персистирующей формы фибрилляции предсердий (ФП) у пациента с постковидным синдромом.

Материал и методы. Пациент поступил в 1-е кардиохирургическое отделение ГУ РНПЦ «Кардиология» с диагнозом: «Непрерывно-рецидивирующей персистирующей формы ФП». С учетом характера течения аритмии, развития тахи-индуцированной кардиомиопатии, низкой эффективности электроимпульсной и антиаритмической терапии проведена гибридная абляция, первым этапом которой была выполнена эпикардиальная видеоассистированная радиочастотная абляция в левом и правом предсердиях, вторым — транскатетерная эндокардиальная криоабляция устьев легочных вен и кавотрикуспидального истмуса. Вмешательство проведено в пределах одной госпитализации.

Результаты и обсуждение. Эпикардиальная абляция позволила эффективно устранить у пациента ФП, но, вероятно, создала электрофизиологические условия для развития атипичного трепетания. Эндокардиальная абляция позволила обеспечить целевую полную изоляцию легочных вен и восстановить устойчивый синусовый ритм.

Заключение. Выполнение гибридной абляции у пациента с развившейся COVID-ассоциированной фибрилляцией предсердий позволило достичь эффективного контроля ритма, несмотря на персистирующий характер фибрилляции предсердий и серию неэффективных попыток электроимпульсной терапии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, COVID-19, радиочастотная абляция.

Информация об авторах:

Жигалкович А.С. — <https://orcid.org/0000-0001-8461-2802>; e-mail: kardio@tut.by

Часнойть А.Р. — <https://orcid.org/0000-0003-4394-2746>

Жмайлик Р.Р. — <https://orcid.org/0000-0001-6342-3527>

Автор, ответственный за переписку: Жигалкович А.С. — e-mail: kardio@tut.by

Как цитировать:

Жигалкович А.С., Часнойть А.Р., Жмайлик Р.Р. Гибридное лечение непрерывно-рецидивирующей формы фибрилляции предсердий, ассоциированной с COVID-19. (Клинический случай). *Кардиологический вестник*. 2021;16(4):76–80.

<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211604176>

Hybrid treatment of recurrent atrial fibrillation associated with COVID-19

© A.S. ZHIGALKOVICH, A.R. CHASNOITS, R.R. ZHMAILIK

Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology», Minsk, Belarus

Abstract

Objective. To present the results of hybrid surgical treatment of recurrent atrial fibrillation (AF) in a patient with previous COVID-19 infection.

Material and methods. The patient admitted to the 1st cardiac surgery department of the Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology» with persistently recurrent form of atrial fibrillation. Considering clinical course of arrhythmia, tachycardia-induced cardiomyopathy, low efficiency of electrical cardioversion and antiarrhythmic therapy, we performed hybrid ablation. At the first stage, epicardial video-assisted radiofrequency ablation of the left and right atria was carried out. The next stage included transcatheter endocardial cryoablation of pulmonary veins and cavo-tricuspid isthmus within the same admission.

Results and discussion. Epicardial ablation made it possible to eliminate AF in this patient. However, this procedure possibly predisposed to atypical atrial flutter. Endocardial ablation ensured complete isolation of pulmonary veins and restoration of stable sinus rhythm.

Conclusion. Hybrid ablation in a patient with COVID-associated atrial fibrillation was valuable for rhythm control strategy despite persistent arrhythmia and previous ineffective cardioversion.

Keywords: atrial fibrillation, COVID-19, radiofrequency ablation.

Information about the authors:

Zhigalkovich A.S. — <https://orcid.org/0000-0001-8461-2802>; e-mail: kardio@tut.by

Chasnoits A.R. — <https://orcid.org/0000-0003-4394-2746>

Zhmailik R.R. — <https://orcid.org/0000-0001-6342-3527>

Corresponding author: Zhigalkovich A.S. — e-mail: kardio@tut.by

To cite this article:

Zhigalkovich AS, Chasnoits AR, Zhmailik RR. Hybrid treatment of recurrent atrial fibrillation associated with COVID-19. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(4):76–80. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211604176>

Введение

Всемирная организация здравоохранения объявила о чрезвычайной ситуации в связи с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) 30 января 2020 г. [1]. По состоянию на март 2021 г. новой коронавирусной инфекцией заболели 120 млн человек, 67,9 млн человек выздоровели, и у 2,65 млн человек заболевание привело к летальному исходу. Ранее существовавшие сердечно-сосудистые заболевания оказались фактором риска неблагоприятных исходов и смерти у взрослых с COVID-19. Первые упоминания о том, что сердечные аритмии являются осложнением течения COVID-19 у взрослых, появлялись с самого начала пандемии [2, 3]. Наиболее распространенной формой нарушения ритма была фибрилляция предсердий (ФП). Исследование госпитализированных с COVID-19 в Италии показало, что ФП чаще встречалась у умерших пациентов по сравнению с выжившими (46,2% у умерших против 15,1% у выживших), однако данные не скорректированы с учетом сопутствующих заболеваний. Рецидивы ФП отмечены у 23–33% тяжелобольных пациентов с сепсисом или острым респираторным дистресс-синдромом, а у 10% ФП развилась впервые [4]. Новая коронавирусная инфекция увеличивает риск развития ишемического инсульта в 5 раз, и все большее количество данных указывает на склонность к тромбозам и связанным с ними осложнениями у взрослых [4]. В крупном многоцентровом исследовании с включением 68 975 пациентов после проведения псевдорандомизации методом propensity score matching и сопоставления оценок предрасположенности выполнен анализ Каплана—Мейера с оценкой 30-дневной вероятности выживания после COVID-19. У взрослых с ФП по сравнению с теми, у кого не было ФП, отношение риска (ОР) составило 1,61 (1,46–1,78) или 82,7 и 88,3% соответственно ($p < 0,0001$). Риск развития тромбозов в течение 30 дней после COVID-19 был значительно выше у пациентов с ФП по сравнению с пациентами без ФП (9,9 и 7,0% соответственно, $p < 0,0001$), ОР 1,41 (1,26–1,59) [5]. Кроме того, 99 881 пациент соответствовал критериям включения для ретроспективного контроля с коротким анамнезом ФП, а 2 455 пациентов — критериям включения для случаев с коротким анамнезом ФП и COVID-19. По сравнению с пациентами этой группы ретроспективная группа контроля с ФП без COVID-19 состояла из пациентов более старшего возраста, отличалась более высокой долей женщин и меньшей долей лиц с сопутствующими заболеваниями, включая сердечную недостаточность, цереброваскулярную болезнь, сахарный диабет, хроническую болезнь почек, заболевания дыхательной, пищеварительной и нервной систем. Статистически значимые различия в анамнезе, касающиеся наличия гипертонической болезни, ишемиче-

ской болезни сердца или новообразований, между пациентами группы исследования и контрольной отсутствовали. Анализ Каплана—Мейера показал, что 30-дневная вероятность выживания после впервые зарегистрированной ФП была значительно ниже у взрослых с COVID-19, по сравнению с ретроспективной контрольной группой (80,0 и 93,6% соответственно, $p < 0,0001$); ОР 3,63 (3,02–4,36). Риск развития тромбозов в течение 30 дней после впервые зарегистрированной ФП не отличался у взрослых с COVID-19 по сравнению с пациентами из ретроспективной контрольной группы (14,5 и 13,7% соответственно, $p = 0,27$), ОР 1,06 (0,93–1,22) [5].

В чрескожной катетерной абляции при ФП ведущую роль отводят изоляции легочных вен (ЛВ) как основного аритмогенного субстрата. Катетерные методики доказали свою эффективность при пароксизмальной форме ФП. Однако эффективность этого пособия в случае персистирующих форм ФП невысока, поэтому нередко требуется проведение нескольких процедур, что увеличивает стоимость лечения и приводит к росту частоты развития и тяжести осложнений.

Миниинвазивная видеоторакокопическая эпикардиальная абляция уже более 15 лет применяется для лечения изолированной ФП после неэффективной катетерной абляции или в случае непароксизмальных форм ФП. Первоначально основанная на изоляции только ЛВ, эпикардиальная абляция со временем перешла в формат фрагментации левого предсердия (ЛП), максимально повторяя операцию Maze. Эффективность торакокопической эпикардиальной абляции значительно превосходит таковую при катетерной эндокардиальной абляции в случае непароксизмальных форм ФП за счет эффективной изоляции не только ЛВ, но и задней стенки ЛП. Кроме этого торакокопические методики позволяют более эффективно выполнить механическую изоляцию (резекцию) ушка ЛП. К сожалению, анатомические особенности сердца не позволяют эффективно выполнить абляцию митрального и кавотрикуспидального истмуса со стороны эпикарда. В последнее десятилетие создана прочная основа для мультидисциплинарного подхода в лечении персистирующей ФП на основе применения гибридных методик [6].

Цель исследования — представление результатов гибридного хирургического лечения непрерывно-рецидивирующей персистирующей формы ФП у пациента с постковидным синдромом.

Материал и методы

Пациент Д., 45 лет, поступил в Республиканский научно-практический центр «Кардиология» с диагнозом: «Ише-

мическая болезнь сердца: атеросклеротический кардиосклероз. Атеросклероз аорты, коронарных артерий. Персистирующая форма фибрилляции предсердий, тахисистолический вариант, EHRA Ib. Электроимпульсная терапия (ЭИТ) без эффекта 31.12.20, 04.02.21. Рецидив фибрилляции предсердий. Тахииндуцированная кардиомиопатия. Недостаточность митрального клапана с митральной регургитацией II степени. Недостаточность кровообращения IIА (NYHA ФК II). Вторичная легочная гипертензия. Артериальная гипертензия I степени, риск 4. Аллергическая реакция на амиодарон по типу крапивницы. Малая аномалия развития сердца (МАРС): дополнительная хорда левого желудочка (ЛЖ). Реконвалесцент COVID-19 (11.2020 г.).

При поступлении предъявлял жалобы на частые эпизоды сердцебиения, одышку при нагрузке, редкую колющую боль в левой половине грудной клетки без связи с нагрузкой.

Анамнез: считает себя больным с ноября 2020 г., состояние ухудшилось после перенесенной инфекции COVID-19, которая протекала в виде двусторонней полисегментарной пневмонии средней степени тяжести. Лечение COVID-19 пациент проходил по месту жительства в инфекционном отделении районной больницы в течение 2 недель. На 2-е сутки пребывания у пациента возник пароксизм ФП с тахисистолией до 120—150 уд./мин, что отразилось на гемодинамике и послужило показанием к переводу в реанимационное отделение, в котором в течение 3 суток получал оксигенотерапию, инфузию амиодарона (1200 мг/сут) с одновременным назначением метопролола (25 мг 2 раза в день), Фраксипарин. На 2-е сутки произошла медикаментозная кардиоверсия, синусовый ритм сохранялся до выписки. Учитывая выявленную аллергическую реакцию у пациента на амиодарон в виде крапивницы, последний заменили на пропафенон 150 мг 3 раза в сутки. Фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) на момент выписки составляла 56%. На амбулаторном этапе через 3 недели на фоне приема пропафенона и метопролола в указанных дозах у пациента вновь возник пароксизм ФП с выраженной тахисистолией, что послужило поводом для госпитализации в УЗ «Минская областная клиническая больница» в декабре 2020 г. Пациенту увеличена доза метопролола до 150 мг в сутки в 3 приема, сохранен прием пропафенона и предпринята попытка восстановления ритма ЭИТ, которая дважды оказалась неэффективной. По лабораторным данным и результатам ЭХО-КГ миокардит исключен, ФВ ЛЖ составила 42%. Пропафенон отменен, назначен дигоксин 0,25 мг/сут, метопролол 100 мг 2 раза в сутки, Ксарелто 20 мг/сут. После 4 нед лечения удалось несколько уменьшить тахисистолию (средняя ЧСС за сутки с 128 снизилась до 108), однако ФВ ЛЖ на момент перевода для хирургического лечения составляла 36%.

В связи с непрерывно-рецидивирующим течением аритмии, развитием тахи-индуцированной кардиомиопатии, отсутствием эффекта от ЭИТ и антиаритмической терапии пациент госпитализирован в РНПЦ «Кардиология» 03.03.21 для оперативного лечения.

Результаты выполненных обследований.

Холтеровское мониторирование ЭКГ: Основной ритм ФП. Средняя ЧСС 81—106 в мин. Одиночные желудочковые экстрасистолы — 1592. Значимой динамики сегмента ST нет.

Эхо-КГ: объем ЛП — 81 мл, индекс объема ЛП 41 мл/м². ЛЖ: КДР 58 мм, КСР 46 мм, КДО 164 мл, КСО 98 мл, УО 66 мл, ФВ ЛЖ 40%, регургитация на митральном клапане II степени двумя потоками, объем регургитации 12 мл, регургитация на трикуспидальном клапане II степени, ДЛЖ

систолическое — 39 мм рт.ст., TPSE — 18, правое предсердие в 4-камерной позиции 41/52 мм.

Выполнена рентгеновская компьютерная томография органов грудной клетки с контрастным усилением и кардио-синхронизацией. Легочный ствол расширен до 30 мм. Вариант анатомии — впадение средней ЛВ справа. В просвете ЛВ и ушка ЛП дефекты контрастирования не выявлены.

В лабораторных данных — без существенных изменений.

Учитывая персистирующий характер ФП, предшествующие неэффективные попытки ЭИТ, прогрессирование тахи-индуцированной кардиомиопатии со снижением ФВ ЛЖ до 40%, пациенту предложили выполнение гибридного хирургического вмешательства.

На первом этапе выполнена видеоассистированная эпикардиальная радиочастотная абляция из билатеральной миниторакотомии, клипирование ушка ЛП. Протокол операции представлен ниже.

Под общей анестезией и в условиях раздельной вентиляции легких выполнена билатеральная миниторакотомия (4,0 см) в четвертом межреберье справа и третьем межреберье слева с использованием мягкого ретрактора. С применением видеоскопии вскрыт перикард с обеих сторон. Реканализированы поперечный и косой синусы перикарда. Выделены коллекторы правых и левых ЛВ с использованием специальных торакоскопических диссекторов. Через поперечный и косой синусы перикарда поочередно справа и слева выполнена вертикальная антральная радиочастотная изоляция коллекторов правых и левых ЛВ, ушка ЛП и задней стенки ЛП box lesion, межжавальной борозды и устьев нижней полой вены и верхней полой вены с изоляцией ганглиев борозды Ватерстоуна и ушка правого предсердия (устройство радиочастотной абляции (РЧА) Gemini Cardioblate S (Medtronic Inc., США). Во время операции отмечена модификация нарушения ритма из ФП в трепетание предсердий, после проведения ЭИТ восстановлен синусовый ритм. Эпикардиальной стимуляцией верифицирован блок проведения с мест изоляции (коллекторы ЛВ, задняя стенка ЛП). Схема эпикардиального воздействия РЧА представлена на рисунке. Под контролем чреспищеводной Эхо-КГ выполнено клипирование ушка

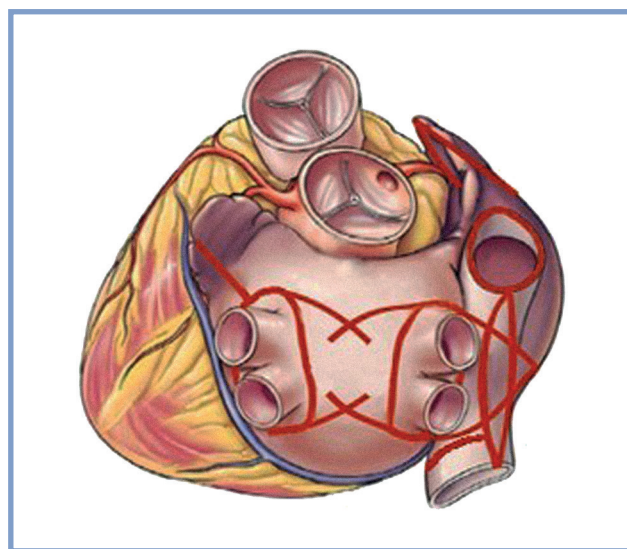


Схема эпикардиального воздействия с использованием биполярного устройства Gemini Cardioblate S.

Epicardial ablation using the Gemini Cardioblate S bipolar device.

ЛП устройством Atriclip 40 мм. Дренированы обе плевральные полости. Контроль гемостаза. Ушивание ран.

В послеоперационном периоде на 4-е сутки, несмотря на проводимую антиаритмическую терапию (пропафенон в дозе 450 мг и метопролол 100 мг в сутки), у пациента развилось атипичное высокочастотное трепетание предсердий с частотой сокращения желудочков 135—168 в минуту.

На 5-е сутки выполнена эндоваскулярная катетерная криоабляция устьев ЛВ. Протокол операции представлен ниже.

Пункционно через бедренные вены введены электроды: коронарный синус, верхушка правого желудочка. На ЭКГ — атипичное трепетание предсердий с циклом 190 мс и активацией слева направо. Под контролем чреспищеводной Эхо-КГ под местной анестезией выполнена транссептальная пункция, через нее в ЛП проведен электрод для абляции. Выполнена ангиография ЛВ. Отмечены 2 ЛВ слева и 3 ЛВ справа. Выполнена проверка изоляции ЛВ изначально после эпикардиальной абляции в процентах от окружности диагностического катетера типа «лаассо» по следующим градациям (0-25-50-75-100%): левая верхняя ЛВ — 50%, левая нижняя ЛВ — 50%, правая верхняя ЛВ — 100%, правая нижняя ЛВ — 100% и правая срединная ЛВ — 100%. Выполнена криоабляция левых ЛВ: верхняя левая ЛВ — изоляция на 90 со 2-й аппликации + 1 бонус аппликация 180 с, нижняя левая ЛВ — изоляция на 2-й аппликации (на 140 с) + 1 бонус аппликация 180 с. Правые легочные вены — изоляция на фоне стимуляции диафрагмального нерва из верхней полой вены при мониторинговании его потенциала; СМАР (compound motor action potential, регистрация мышечной электрической активности, *ред.*) — из области правой реберной дуги. Выполнена дополнительная криоабляция правых ЛВ. Ритм восстановлен с помощью ЭИТ. Проверка изоляции ЛВ после конверсии ритма — вены изолированы. Сохраняется устойчивый синусовый ритм. Контроль трансторакальной Эхо-КГ — дополнительная жидкость в полости перикарда отсутствует.

Результаты

В результате выполнения гибридного воздействия достигнута полная изоляция легочных вен как основного субстрата развития и поддержания ФП. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент выписан на 12-е сутки после операции. Медикаментозное лечение на амбулаторном этапе включало прием ривароксабана 20 мг, пропафенона 450 мг и метопролола 100 мг в сутки. В период наблюдения до 6 мес у пациента не отмечены пароксизмы ФП и трепетания предсердий, для контроля ритма и исключения бессимптомных пароксизмов аритмии выполняли холтеровское мониторирование каждые 2 месяца.

Обсуждение

Инфекция COVID-19 является ведущей инфекционной проблемой современности. Воздействие этой инфекции на сердечно-сосудистую систему является многогранным. Нарушения ритма относятся к наиболее частым событиям, ассоциированным с COVID-19, и ФП — одно из наиболее частых и сложных в коррекции нарушений. Текущие рекомендации [7] указывают на целесообразность рассмотрения стратегии контроля ритма после коррекции острых проявлений COVID-19. В данном клиническом случае попытки

конверсии ритма предприняты уже на фоне купирования признаков системного воспаления. Дважды неэффективная ЭИТ указывает на выраженные процессы ремоделирования в миокарде ЛП, которые по своему объему определили низкую способность удержания синусового ритма. С учетом персистирующей формы ФП в постковидном периоде консилиумом принято решение о выполнении максимально радикального вмешательства для конверсии ритма. Выполнение первого эпикардиального этапа было достаточно эффективным для предотвращения фибрилляции предсердий, но, в свою очередь, с учетом характера абляционного воздействия создало условия для развития атипичного левостороннего трепетания предсердий. Второй этап позволил значительно дополнить воздействие с точки зрения обеспечения полной изоляции ЛВ и устранения трепетания предсердий.

Существуют методологические ограничения при выполнении как катетерной, так и торакоскопической абляции. Достижение непрерывной трансмуральной изоляции ЛВ при выполнении абляции со стороны эндокарда в условиях сохранения кровотока в стенке и полости ЛП является сложным, несмотря на совершенствование катетеров [8]. В ряде исследований определено, что изоляция только ЛВ недостаточна для устранения непароксизмальных форм ФП, так как аритмогенный субстрат, ответственный за возникновение и поддержание ФП, может располагаться в левопредсердном субстрате вне зоны ЛВ [9, 10]. Однако надо признать, что катетерная абляция более индивидуализирована и ориентирована на поиск источников аритмии, позволяет провести контроль блока выхода не только изоляционных, но и линейных воздействий, в отличие от хирургической. Преимуществом торакоскопической абляции с использованием низкопрофильных биполярных щипцов-электродов является более вероятная полная изоляция ЛВ за счет отсутствия охлаждающего эффекта циркулирующей крови, а также возможность изоляции задней стенки ЛП при нанесении соединительных линий абляции по крыше ЛП и нижней линии выше и параллельно коронарному синусу [11, 12]. В ряде случаев требуется препаровка эпикардиальной жировой ткани в доступных зонах для исключения «прорывов» линии абляции. Выполнение воздействия в зонах митрального и кавотрикуспидального истмусов при торакоскопической абляции ограничено отсутствием четких эпикардиальных ориентиров и прохождением огибающей ветви левой коронарной артерии и коронарного синуса. Сохранение преимуществ и нивелирование недостатков каждого из вышеописанных методов нашло отражение в возникновении гибридного подхода в хирургии ФП.

Заключение

В приведенном клиническом случае с развитием COVID-ассоциированной фибрилляции предсердий, индуцированной тахикардиомиопатии с достоверным снижением фракции выброса и серией неэффективной электроимпульсной терапии секвенциальная гибридная абляция, сочетающая миниинвазивную видеоассистированную эпикардиальную биатриальную радиочастотную абляцию и криоабляцию легочных вен, показала себя как эффективный метод коррекции данной аритмии.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- World Health Organization. *Novel Coronavirus (2019-nCoV)*. Situation Report — 11 [Electronic resource]. Accessed October 25, 2021. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200131-sitrep-11-ncov.pdf?sfvrsn=de7c0f7_4
- Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, Brown TS, Der Nigoghossian C, Zidar DA, Haythe J, Brodie D, Beckman JA, Kirtane AJ, Stone GW, Krumholz HM, Parikh SA. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(18):2352-2371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus — infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- Inciardi RM, Adamo M, Lupi L, Cani DS, Di Pasquale M, Tomasoni D, Italia L, Zaccone G, Tedino C, Fabbriatore D, Curnis A, Faggiano P, Gorga E, Lombardi CM, Milesi G, Vizzardi E, Volpini M, Nodari S, Specchia C, Maroldi R, Bezzi M, Metra M. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *European Heart Journal*. 2020;41(19):1821-1829. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa388>
- Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Lane DA, Underhill P, Lip GYH. Atrial fibrillation and the risk of 30-day incident thromboembolic events, and mortality in adults ≥ 50 years with COVID-19. *Journal of Arrhythmia*. 2021;37(1):231-237. <https://doi.org/10.1002/joa3.12458>
- Жигалкович А.С. Гибридная хирургия фибрилляции предсердий: взгляд кардиохирурга. *Кардиология в Беларуси*. 2016;2(8):230-236.
- Zhigalkovich AS. Hybrid atrial fibrillation surgery: a view of a cardiac surgeon. *Kardiologiya v Belarusi*. 2016;2(8):230-236. (In Russ.).
- The European Society for Cardiology. *ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic (Last update: 10 June 2020)*. [Electronic resource]. Accessed October 25, 2021. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>
- Kottkamp H, Hindricks G. Beyond pulmonary vein isolation: the issue of reconnection. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2009;20(12):1388-1390. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2009.01581.x>
- Sy RW, Gula LJ, Leong-Sit P, Klein GJ, Yee R, Krahn AD, Bentley C, Razak S, Skanes AC. Complete antral encirclement is not required for pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm*. 2011;8(1):16-22. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.09.069>
- Жигалкович А.С. Миниинвазивная хирургия фибрилляции предсердий. *Кардиология в Беларуси*. 2012;3(22):116-126.
- Zhigalkovich AS. Minimally invasive surgery for atrial fibrillation. *Kardiologiya v Belarusi*. 2012;3(22):116-126. (In Russ.).
- Lee AM, Aziz A, Clark KL, Schuessler RB, Damiano RJ Jr. Chronic performance of a novel radiofrequency ablation device on the beating heart: limitations of conduction delay to assess transmural ablation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2012;144(4):859-865. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.01.001>
- Жигалкович А.С. Результаты биполярной миниинвазивной эпикардиальной радиочастотной абляции у пациентов с персистирующей формой изолированной фибрилляции предсердий. *Кардиология в Беларуси*. 2015;41(4):26-33.
- Zhigalkovich AS. The results of minimally invasive bipolar epicardial radiofrequency ablation in patients with persistent form of isolated atrial fibrillation. *Kardiologiya v Belarusi*. 2015;41(4):26-33. (In Russ.).

Поступила 13.10.2021

Received 13.10.2021

Принята к печати 15.11.2021

Accepted 15.11.2021

Пациент с мультифокальным атеросклерозом и тяжелым стенозом устья аорты. (Клинический случай)

© О.А. ЗЕМЛЯНСКАЯ, Е.П. ПАНЧЕНКО, Г.К. АРУТЮНЯН, Т.В. БАЛАХОНОВА, В.В. КУШНИР

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

Резюме

В настоящее время определение стратегии лечения у больных с мультифокальным атеросклерозом остается актуальной проблемой. Это связано с отсутствием четкого алгоритма выбора между хирургическими, эндоваскулярными и гибридными методами лечения, а также сложностями с определением последовательности их выполнения. В этой статье представлен случай лечения больного с тяжелым стенозом устья аорты и клинически значимым поражением нескольких артериальных бассейнов, сосудистыми осложнениями и многочисленными факторами риска неблагоприятного течения атеросклероза.

Ключевые слова: мультифокальный атеросклероз, стеноз устья аорты, транскатетерное протезирование аортального клапана, реваскуляризация коронарных артерий, стентирование сонных артерий.

Информация об авторах:

Землянская О.А. — <https://orcid.org/0000-0003-4035-2943>; e-mail: zemo73@mail.ru

Панченко Е.П. — <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>

Арутюнян Г.К. — <https://orcid.org/0000-0001-8600-3189>

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

Кушнир В.В. — <https://orcid.org/0000-0001-9175-8615>

Автор, ответственный за переписку: Землянская О.А. — e-mail: zemo73@mail.ru

Как цитировать:

Землянская О.А., Панченко Е.П., Арутюнян Г.К., Балахонова Т.В., Кушнир В.В. Пациент с мультифокальным атеросклерозом и тяжелым стенозом устья аорты. (Клинический случай). *Кардиологический вестник*. 2021;16(4):81–88. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211604181>

Treatment of a patient with multifocal atherosclerosis and severe aortic stenosis

© О.А. ZEMLYANSKAYA, Е.П. PANCHENKO, G.K. ARUTYUNYAN, T.V. BALAKHONOVA, V.V. KUSHNIR

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Currently, optimal treatment strategy in patients with multifocal atherosclerosis is still an urgent problem. This is due to the lack of a clear algorithm for choosing between surgical, endovascular and hybrid treatment, as well as certain difficulties in determining the sequence of their implementation. This report is devoted to treatment of a patient with severe aortic stenosis and atherosclerotic lesions of several arterial pools, vascular complications and multiple risk factors for unfavorable course of atherosclerosis.

Keywords: multifocal atherosclerosis, aortic stenosis, transcatheter aortic valve implantation, coronary artery bypass surgery, carotid artery stenting.

Information about the authors:

Zemlyanskaya O.A. — <https://orcid.org/0000-0003-4035-2943>; e-mail: zemo73@mail.ru

Panchenko E.P. — <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>

Arutyunyan G.K. — <https://orcid.org/0000-0001-8600-3189>

Balakhonova T.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7273-6979>

Kushnir V.V. — <https://orcid.org/0000-0001-9175-8615>

Corresponding author: Zemlyanskaya O.A. — e-mail: zemo73@mail.ru

To cite this article:

Zemlyanskaya OA, Panchenko EP, Arutyunyan GK, Balakhonova TV, Kushnir VV. Treatment of a patient with multifocal atherosclerosis and severe aortic stenosis. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(4):81–88. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211604181>

Введение

Больные с мультифокальным атеросклеротическим поражением являются наиболее сложной категорией больных как в отношении своевременной диагностики, так и в плане выбора оптимальной тактики лечения. В большинстве случаев поражение не ограничивается одной локализацией. Клинические проявления преимущественно наблюдаются в трех сосудистых бассейнах — коронарном, экстракраниальном и артерий нижних конечностей. По данным регистра REACH, частота развития тяжелых эпизодов закономерно возрастает с 12,14% у пациентов с поражением одного артериального бассейна до 21,14 и 26,27% с поражением двух и более бассейнов соответственно ($p < 0,001$) [1].

Кроме того, необходимо учитывать, что в течение длительного времени заболевание протекает бессимптомно и может быть выявлено только с помощью дополнительных методов обследования. Например, перемежающаяся хромота «маскирует» клинические проявления поражения коронарных артерий, и часто клинической манифестацией ишемической болезни сердца (ИБС) у таких больных является инфаркт миокарда. «Немые» стенозы в сонных артериях у больных ИБС обнаруживаются, по данным разных авторов, в 10—50% случаев [2—4].

Четкого алгоритма выбора между открытыми, эндоваскулярными и гибридными методами лечения у таких больных до сих пор нет. Поэтому решение о той или иной лечебной тактике должно приниматься мультидисциплинарной командой на основе индивидуального подхода с учетом всех клинических, ангиографических и прочих особенностей больного.

В этой статье представлен клинический случай больного с мультифокальным атеросклерозом и тяжелым аортальным стенозом, клинический разбор которого состоялся в сентябре 2021 г. в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. В статье представлена аргументация лечащих врачей, касающаяся выбора способа лечения пациента.

Клинический случай

Больной М., 75 лет, поступил в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России в августе 2021 г. для решения вопроса об оперативной коррекции дегенеративного аортального порока с преобладанием стеноза устья аорты. Порок выявлен в мае 2021 г. при обследовании пациента по месту жительства.

Основные жалобы на момент госпитализации связаны с клиникой недостаточности кровообращения, церебральными симптомами и перемежающейся хромотой. При осмотре обращали на себя внимание грубый систолический шум в проекции аортального клапана, шум в проекции сонных артерий (больше слева), снижение лодыжечно-плечевого индекса с обеих сторон (справа — 0,58, слева — 0,78). Индекс массы тела 25 кг/м².

Из анамнеза известно, что больной постоянно проживает в сельской местности, по образованию агроном, до пенсии работал председателем колхоза. Из вредных привычек следует отметить длительный стаж курения (до 1 пачки в сутки), с июля 2021 г. не курит.

Дебют сердечно-сосудистого заболевания состоялся в 2007 г., когда на фоне кризового подъема уровня артериального давления пациент перенес острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) с правосторонней гемипарезией. Нейровизуализация не проведена. Однако с этого

момента больному впервые назначена гипотензивная терапия, которую он аккуратно принимал до настоящей госпитализации. С 2015 г. появилась и стала медленно прогрессировать клиника перемежающейся хромоты. В 2019 г. установлен диагноз сахарного диабета 2-го типа, но гипогликемические препараты не назначались. Поддерживать целевой уровень гликемии удавалось с помощью диеты.

Существенное ухудшение состояния отмечено в мае 2021 г., когда появилась и стала резко нарастать сердечная недостаточность по обоим кругам кровообращения. Больной госпитализирован по месту жительства. При обследовании обнаружены выраженный стеноз устья аорты (табл. 1), клинически значимые нарушения проводимости сердца (транзиторная симптомная синоатриальная блокада I степени с паузами до 3,2 с в сочетании с двухпучковой блокадой ножек пучка Гиса, АВ-блокада I степени, PQ 232 мс).

В анализах крови при поступлении обращали на себя внимание нецелевые значения липидов крови, повышенный уровень глюкозы, однако уровень гликированного гемоглобина соответствовал рекомендуемым значениям для данного возраста и имеющейся патологии. Отмечены снижение почечной функции и анемия легкой степени (табл. 2).

При коронароангиографии (КАГ) выявлен гемодинамически значимый стеноз правой коронарной артерии, в остальных артериях визуализировались пограничные стенозы. При мультиспиральной компьютерной томографической аортографии и ангиографии нижних конечностей обнаружена мешотчатая аневризма инфраренального отдела аорты размером 31 × 33 мм протяженностью до 50 мм без признаков расслоения и тромбоза, а также признаки облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей.

Кроме того, во время предоперационного обследования с целью уточнения распространенности и тяжести атеросклеротического поражения выполнено дуплексное сканирование сонных артерий, по данным которого обнаружены множественные, в том числе осложненные, бляшки в каротидном бассейне, максимальная степень стенозирования 80—85% — в левой внутренней сонной артерии (рис. 1).

Таблица 1. Результаты эхокардиографии обследованного пациента
Table 1. Echocardiography data

Показатель	Значение
Аорта, см	2,9
Левое предсердие, см	4,7
Объем левого предсердия, мл	96
Конечный диастолический размер левого желудочка, см	4,9
Конечный систолический размер левого желудочка, см	3,4
Фракция выброса (по Симпсону), %	>60
Межжелудочковая перегородка, см	1,35
Задняя стенка левого желудочка, см	1,3
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт.ст.	45
Максимальный градиент давления на аортальном клапане, мм рт.ст.	95
Средний градиент давления на аортальном клапане, мм рт.ст.	59
Площадь клапанного отверстия аортального клапана, см ²	0,5
Недостаточность аортального клапана, ст.	2

Таблица 2. Результаты лабораторных исследований

Table 2. Laboratory data

Лабораторный показатель	Значение
Глюкоза крови, ммоль/л	6,9
HbA1c, %	7,0
Креатинин, мкмоль/л	109,6
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	60
Общий холестерин, ммоль/л	4,56
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,48
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,22
Липопротеин (а), мг/дл	4,9
Гемоглобин, г/дл	12,2
Гематокрит, %	36,5
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,06

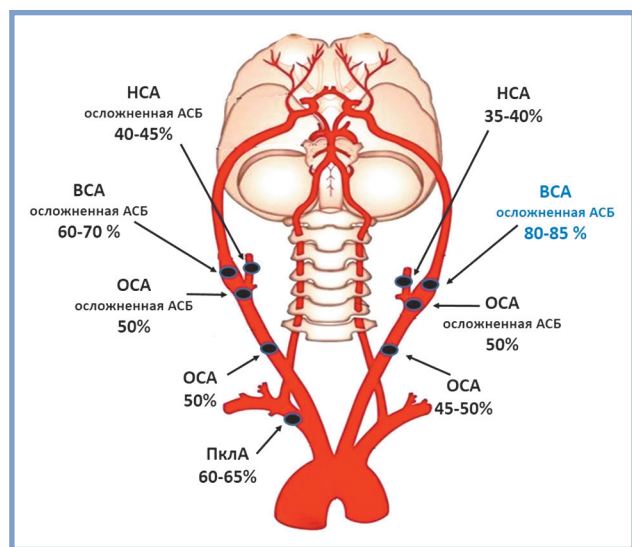


Рис. 1. Данные ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий.

НСА — наружная сонная артерия; ВСА — внутренняя сонная артерия; ОСА — общая сонная артерия; ПкЛА — подключичная артерия.

Fig. 1. Ultrasound of supra-aortic arteries.

НСА — external carotid artery; ВСА — internal carotid artery; ОСА — common carotid artery; ПкЛА — subclavian artery.

С учетом перенесенного ОНМК для визуализации возможных очаговых изменений выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. В левой затылочной доле обнаружена киста, окруженная зоной глиоза, расцениваемая как последствия ОНМК в бассейне левой задней мозговой артерии (ЗМА). Задний рог левого бокового желудочка расширен и подтянут к зоне кистоно-глиозных изменений. При МРТ сосудов окклюзии и артериовенозные мальформации не выявлены. Отмечены индивидуальные особенности строения и топографии артериального русла (правая ЗМА отходит от правой внутренней сонной артерии (ВСА) — вариант строения; кровоток по позвоночным артериям асимметричный (D>S); виллизиев круг не замкнут — не визуализируются задние соединительные артерии) (рис. 2).

Таким образом, перед нами больной с клинически значимым поражением большинства артериальных бассейнов, сосудистыми осложнениями и факторами риска неблагоприятного течения атеросклероза (курение, сахарный диа-

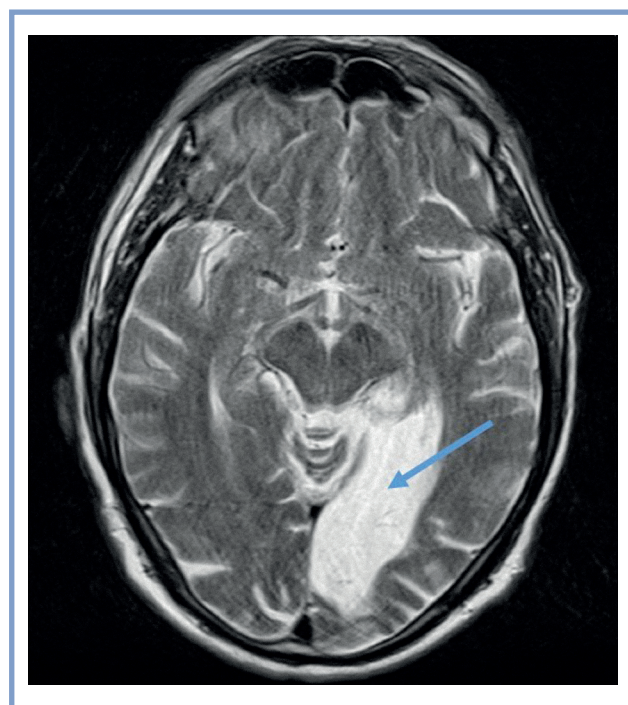


Рис. 2. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга.

В левой затылочной доле — киста с зоной глиоза (72×29 мм) — нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в хронической стадии в бассейне левой задней мозговой артерии. Единичные очаги в белом веществе головного мозга сосудистого генеза.

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the brain.

A cyst with gliosis zone (72×29 mm) is visualized in the left occipital lobe (chronic ischemic circulatory disorder in the left posterior cerebral artery). Single vascular foci in the white matter.

бет, гиперлипидемия и прочее). Следовало определить необходимые вмешательства и приоритетность их выполнения.

Выбор происходил между хирургической и эндоваскулярной тактикой лечения имеющейся патологии. Риск открытого хирургического вмешательства представлялся очень высоким с учетом сопутствующей патологии, перенесенного ОНМК и большого объема требуемого оперативного вмешательства. Консилиумом в составе кардиологов, кардиохирургов и неврологов принято решение в пользу проведения эндоваскулярных вмешательств — транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК), стентирования коронарных и сонных артерий.

Имеющиеся нарушения проводимости сердца, клинически значимые паузы, а также предстоящее оперативное вмешательство на аортальном клапане обусловили необходимость имплантации электрокардиостимулятора, которая выполнена на первом этапе. Вмешательство прошло без осложнений.

Известно, что вмешательства на аорте связаны со средней или даже высокой вероятностью риска развития кардиальных и церебральных осложнений. Поэтому в рамках подготовки к ТИАК больному проведено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с устранением стеноза и установкой стента в среднем сегменте правой коронарной артерии (рис. 3), а также и стентирование левой ВСА (рис. 4). После ЧКВ больной получал двойную антитромбоцитарную терапию (ацетилсалициловая кислота 100 мг и клопидогрел 75 мг).

Через 3 нед с момента госпитализации проведен заключительный этап эндоваскулярного лечения — ТИАК.

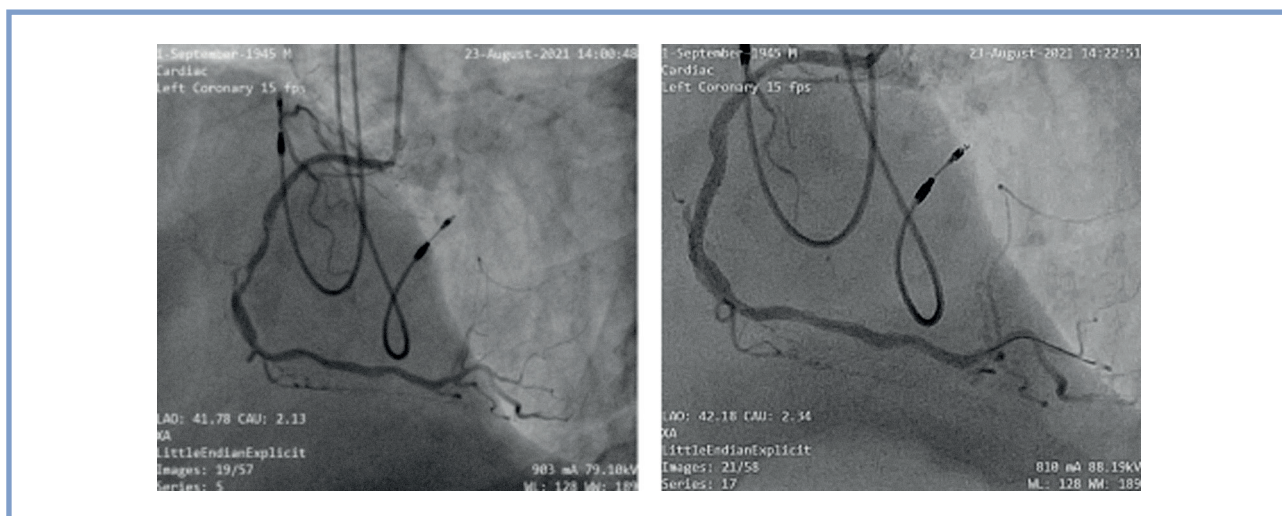


Рис. 3. Стентирование правой коронарной артерии.

Слева: стеноз средней трети правой коронарной артерии; справа: результат стентирования. На рисунках видны два электрода (расположены в проекции межжелудочковой перегородки в полости правого желудочка и ушка правого предсердия) после установки постоянного электрокардиостимулятора в режиме DDD.

Fig. 3. Stenting of the right coronary artery.

Left: stenosis of the middle third of the right coronary artery; right: post-stenting result. Two electrodes (in projection of interventricular septum in the right ventricle and right atrial appendage) after pacemaker implantation (DDD mode) are visualized.

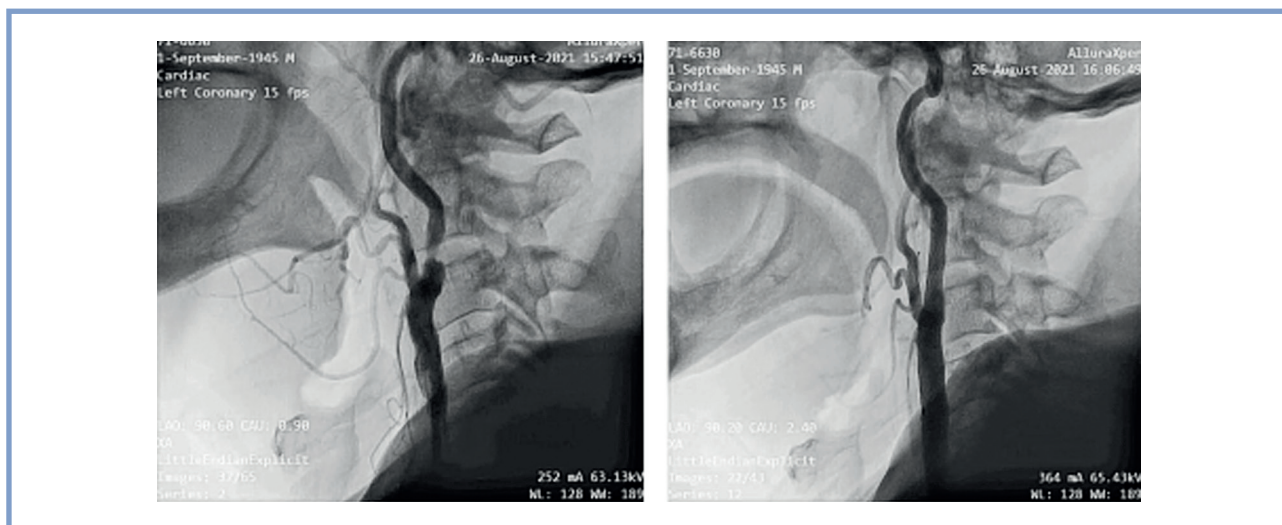


Рис. 4. Стентирование левой внутренней сонной артерии.

Слева: ангиография левой внутренней сонной артерии, стеноз 80—85%; справа: результат стентирования.

Fig. 4. Stenting of the left internal carotid artery.

Left: angiography of the left internal carotid artery, stenosis 80-85%; right: post-stenting result.

При контрольной эхокардиографии сократительная функция миокарда удовлетворительная, жидкости в полости перикарда нет, створки биологического протеза подвижны, раскрытие полное. Остаточные систолические градиенты в пределах допустимых значений (**рис. 5**).

Диагноз сформулирован следующим образом: «Распространенный атеросклероз с поражением аорты, коронарных, сонных артерий и артерий нижних конечностей. Гипертоническая болезнь III стадии, III степени (достигнуты целевые значения), риск ССО 4».

ИБС: стенокардия напряжения II ФК. ЧКВ со стентированием ПКА (стент Promus Premier 3.00×24 мм) от 23.08.21. Нарушения проводимости сердца: полная бло-

када ПНПГ, блокада ПВЛНПГ, АВ-блокада I степени, СА-блокада I степени. Имплантация двухкамерного ЭКС BS Essentio DR 791166 (16.08.21). Дегенеративный порок сердца: стеноз устья аорты тяжелой степени, недостаточность аортального клапана I—II степени. Операция TAVR биопротезом Portico 29 мм от 03.09.21.

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной систолической функцией II степени, II—III ФК по NYHA.

ИБМ: Ишемический инсульт в левой гемисфере в 2007 г. Стентирование левой ВСА (Carotid Wallstent 9×40 мм) 26.08.21. Малая аневризма инфраренального отдела брюшной аорты. Перемежающаяся хромота II b степени по Fontaine. Сахарный диабет 2-го типа. Хроническая

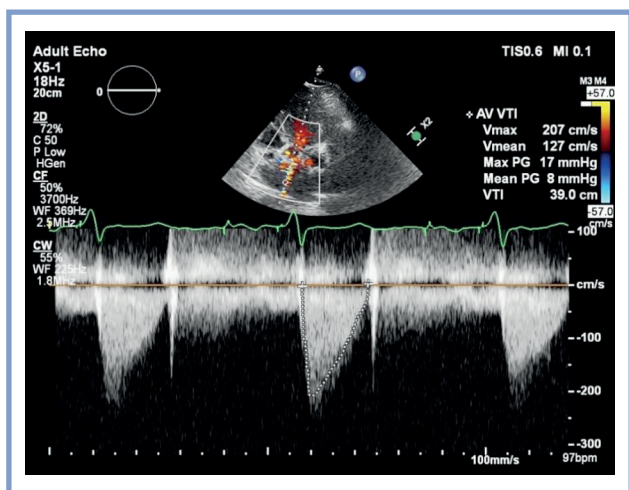


Рис. 5. Эхокардиография после транскатетерной имплантации аортального клапана.

Fig. 5. Echocardiography after transcatheter aortic valve implantation.

болезнь почек II стадии (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по Кокрофт—Голт 60 мл/мин). Хроническая обструктивная болезнь легких. Хронический бронхит курильщика. Язвенная болезнь желудка, стадия ремиссии».

После выписки больному рекомендован прием гипотензивной терапии, гипогликемических (эмпаглифлозин 10 мг/сут) и гиполипидемических (аторвастатин 80 мг/сут) препаратов. С учетом язвенного анамнеза продолжен прием гастропротекторов. В связи с проведенным ЧКВ назначена двойная антитромбоцитарная терапия (ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут) в течение 3 мес. После отмены клопидогрела рекомендовано к терапии ацетилсалициловой кислотой добавить ривароксабан в «сосудистой» дозе (2,5 мг×2 раза в сутки).

Обсуждение

Основной причиной госпитализации больного в ФГБУ «НИИЦ кардиологии» Минздрава России явилась необходимость протезирования аортального клапана. Однако у пациента было несколько отягчающих факторов, включая мультифокальный атеросклероз и тяжелую сопутствующую патологию (сахарный диабет, перенесенное ОНМК, хроническую обструктивную болезнь легких, хроническую болезнь почек, язвенную болезнь желудка и прочее). Больному требовалась реваскуляризация в коронарном и каротидном бассейнах.

Современная медицина предлагает широкий спектр методов реваскуляризации, включая открытую хирургию, эндоваскулярные и гибридные вмешательства. Нашей задачей было определение оптимальной для данного больного стратегии реваскуляризации, позволяющей минимизировать риск развития осложнений.

Хорошо известно, что у больных с мультифокальным атеросклерозом вмешательства на одном из сосудистых бассейнов зачастую приводят к тяжелым осложнениям в других. Операции на открытом сердце сопровождаются гемодинамическими колебаниями, резко увеличивающими риск развития осложнений в коронарном и церебральном бассейнах, а также в артериях нижних конечностей, вплоть до критической ишемии и полиорганной недостаточности.

Риск неблагоприятного исхода при хирургическом подходе и проведении операции протезирования аортального клапана в сочетании с коронарным шунтированием и одновременной каротидной эндартерэктомией представлялся очень высоким. Согласно оценке интерактивного калькулятора EUROSCORE II, риск смерти и других сердечно-сосудистых осложнений составлял 6,38%, по шкале STS — более 10%. При мультифокальном поражении эндоваскулярные методики имеют потенциальное преимущество перед хирургическим лечением. Они позволяют одновременно выполнить реваскуляризацию в нескольких артериальных бассейнах и считаются более безопасными. Таким образом, консилиумом принято решение о проведении поэтапного лечения, завершающей стадией которого должна стать ТИАК.

За последние несколько лет опубликованы результаты исследований, показавшие преимущества эндоваскулярного протезирования аортального клапана не только у больных с высоким хирургическим риском, но и у пациентов с умеренным и даже низким риском [5, 6]. Это способствовало расширению показаний к эндоваскулярным вмешательствам и нашло отражение в новых рекомендациях Американской ассоциации сердца по патологии клапанов [7].

В рамках подготовки к оперативному лечению (ТИАК) для предотвращения интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений больному проведено ЧКВ на правой коронарной артерии и стентирование левой ВСА. Вмешательства прошли без осложнений. Это позволило успешно транскатетерное протезирование аортального клапана.

Основными нерешенными вопросами при выписке оставались недостижение целевых значений липидов крови (несмотря на увеличение дозы аторвастатина до 80 мг/сут, уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) при выписке составлял 1,45 ммоль/л), а также сохраняющееся клинически значимое поражение артерий нижних конечностей и аневризматическое расширение аорты (рис. 6).

Периферический атеросклероз сам по себе является фактором риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. По данным А.Л. Комарова и соавт. [8], почти у 400 пациентов со стабильной ИБС, подвергнутых плановому ЧКВ, в течение трех лет выявили отчетливую зависимость частоты тромботических событий от наличия сопутствующего периферического атеросклероза, которая в наибольшей степени проявилась через 6—12 мес после ЧКВ на фоне отмены второго антитромбоцитарного препарата, как правило, клопидогрела. Через 3 года наблюдения шанс прожить этот период времени без тромботических событий у пациентов с изолированным поражением коронарных артерий был в 4,12 раза выше — 95% ДИ (1,9—9,3), $p=0,0003$.

Понимание механизмов тромбообразования, указывающих на важность одновременной активации тромбоцитов и каскада свертывания крови, способствовало организации исследования COMPASS по изучению эффективности комбинации антитромбоцитарных и антикоагулянтных препаратов для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений [9]. В нем приняло участие более 27 тыс. больных с высоким риском развития ишемических событий. Около 90% больных в каждой группе болели ИБС, у 27% выявлен атеросклероз периферических артерий. Добавление к ацетилсалициловой кислоте ривароксабана в дозе

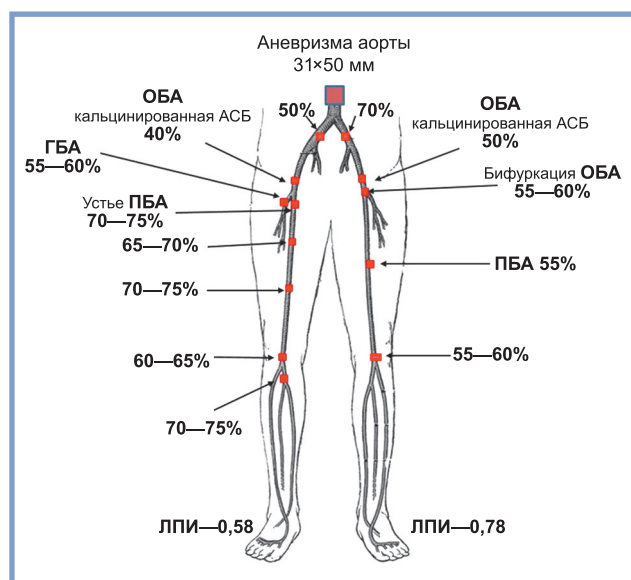


Рис. 6. Данные ультразвукового дуплексного сканирования артерий нижних конечностей и аорты.

ОБА — общая бедренная артерия; ГБА — глубокая бедренная артерия; ПБА — поверхностная бедренная артерия; АСБ — атеросклеротическая бляшка; ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс.

Fig. 6. Ultrasound of lower limb arteries and aorta.

ОБА — common femoral artery; ГБА — deep femoral artery; ПБА — superficial femoral artery; АСБ — atherosclerotic plaque; ЛПИ — ankle-brachial index.

2,5 мг×2 раза в сутки статистически значимо снижало накопительный риск трех основных определяющих прогноз исходов: сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта (ОШ 0,76; 95% ДИ 0,66—0,86), $p < 0,001$. Частота смерти от всех причин также была статистически значимо ниже у пациентов, получавших ацетилсалициловую кислоту и ривароксабан в «сосудистой» дозе — 3,4% по сравнению с 4,1% (ОШ 0,82; 95% ДИ 0,71—0,96), $p = 0,01$.

И хотя отмечено увеличение частоты больших кровотечений на фоне комбинированной терапии (преимущественно за счет желудочно-кишечных), однако статистически значимых различий в частоте фатальных, внутричерепных, а также кровотечений в жизненно важные органы не было. И самое главное, у пациентов группы комбинированной антитромботической терапии по сравнению с пациентами группы монотерапии ацетилсалициловой кислотой отмечены преимущества в отношении «чистой клинической выгоды», представляющей собой сумму первичных конечных точек эффективности и тяжелых геморрагических осложнений (соответственно 4,7 и 5,9%; ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,70 до 0,91; $p < 0,001$). Анализ показал, что основные тенденции исследования распространяются на все подгруппы изученных больных, в том числе и на пациентов с подтвержденным мультифокальным атеросклерозом.

Результаты этого исследования стали основой для обновления нескольких клинических рекомендаций в 2019 г.: по лечению стабильной ИБС, лечению предиабета и диабета у больных с сердечно-сосудистой патологией, по лечению заболеваний артерий нижних конечностей [10—12]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов представлены несколько возможных вариантов усиления антитромботической терапии у больных стабильной ИБС высокого и среднего риска развития ишемических осложнений (рис. 7).

И наконец, европейскими экспертами в консенсусном документе 2021 г. назначение «сосудистой» дозы ривароксабана 2,5 мг × 2 раза в сутки в дополнение к ацетилсалициловой кислоте признано новым стандартом лечения мультифокального атеросклероза и заболеваний периферических артерий [13]. В этом документе детализированы аспекты длительной терапии у пациентов с различными проявлениями мультифокального атеросклероза, включающие в себя как хроническую стадию заболевания, так и послеоперационное лечение (рис. 8).

Наш больной полностью соответствовал критериям включения в исследование COMPASS, и решение о назначении ривароксабана по окончании приема двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) принято с учетом действующих рекомендаций.

При определении продолжительности ДАТТ (в нашем случае 3 мес) мы опирались на консенсус рабочей группы по тромбозам, ассоциации специалистов по ЧКВ и совета по клапанной недостаточности сердца Европейского общества кардиологов. В нем указано, что в случае высокого риска возникновения кровотечений и необходимости проведения ТИАК ДАТТ после планового ЧКВ может быть сокращена до 1—3 мес и до 3—6 мес после острого коронарного синдрома [14].

На момент выписки, несмотря на прием максимально переносимой дозы статинов (аторвастатин 80 мг/сут), уровень ХС ЛННП составлял 1,45 ммоль/л. Как известно, при сахарном диабете значительно ухудшается прогноз у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Поэтому таких пациентов относят к категории очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений, и целевым уровнем ХС ЛННП в этом случае является $\leq 1,4$ ммоль/л, оптимальным — $\leq 1,3$ ммоль/л [11]. Но есть основания думать, что достижение уровня ХС ЛННП $\leq 1,0$ ммоль/л у мультиморбидных больных будет даже более предпочтительным. Однако на данный момент доказательная база для такой рекомендации только формируется.

В случае недостижения целевых значений липидов на фоне приема максимально переносимых доз статинов предполагается усиление гиполипидемической терапии за счет назначения эзетимиба, а в ряде случаев и ингибиторов PCSK9. При сочетании сахарного диабета с сердечно-сосудистыми заболеваниями и хронической сердечной недостаточностью в качестве противодиабетической терапии предпочтение отдается эмпаглифлозину.

Как отмечалось выше, у нашего больного имеется перемежающаяся хромота II в степени по Fontaine. Данные ультразвукового исследования показали более выраженное поражение правой нижней конечности со снижением лодыжечно-плечевого индекса справа до 0,58, слева до 0,78. Признаков критической ишемии конечностей у больного нет.

Считается, что эндоваскулярные и открытые хирургические вмешательства для уменьшения симптомов перемежающейся хромоты необходимо выполнять в случае, если лечебная физкультура и другие терапевтические процедуры не принесли ожидаемого эффекта. Кроме того, к ним прибегают при нестабильной клинической ситуации и когда у больного имеются выраженные симптомы, существенно затрудняющие его повседневную активность.

Аневризматическое расширение инфраренального отдела брюшной аорты у нашего больного по данным ультразвукового исследования не распространяется на общие

Препарат	Суточная доза	Показания	Ограничения
Клопидогрел	75 мг	После ИМ, тем, кто хорошо переносил ДАТТ в течение 1-го года	
Прасургрел	10 мг или 5 мг при массе тела <60 кг или возрасте >75 лет	После ЧКВ у больных ИМ, тем, кто хорошо переносил ДАТТ в течение 1-го года	Возраст >75 лет
Ривароксабан	2,5 мг×2 раза	После ИМ, случившегося более года назад, или при многососудистом поражении коронарных артерий	Клиренс креатинина 15—29 мл/мин
Тикагрелор	60 мг×2 раза	После ИМ, тем, кто хорошо переносил ДАТТ в течение 1-го года	—

Рис. 7. Опции двойной антитромботической терапии в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (75—100 мг) у больных стабильной ишемической болезнью сердца с высоким* и средним* риском ишемических событий и без высокого риска кровотечений** (рекомендации ЕОК, 2019).

* — многососудистое поражение коронарных артерий + ≥ один признак: сахарный диабет, требующий лечения; повторный инфаркт миокарда; заболевания периферических артерий; рСКФ 15—59 мл/мин/1,73 м²; ** — внутримозговое кровоизлияние или ишемический инсульт в анамнезе, другая внутримозговая патология; недавнее желудочно-кишечное кровотечение или анемия из-за потери крови из желудочно-кишечного тракта; другая патология желудочно-кишечного тракта, повышающая риск развития кровотечения; печеночная недостаточность; геморрагический диатез, коагулопатия; старческий возраст; «хрупкость»; хроническая болезнь почек с показаниями к проведению диализа или рСКФ <15 мл/мин/1,73 м²; * — один и более из признаков: многососудистое поражение коронарных артерий; сахарный диабет с показаниями к лечению; повторный инфаркт миокарда; заболевания периферических артерий; хроническая сердечная недостаточность или хроническая болезнь почек рСКФ 15—59 мл/мин/1,73 м²; ИМ — инфаркт миокарда; ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Fig. 7. Dual antiplatelet therapy combined with acetylsalicylic acid (75-100 mg) in patients with stable coronary artery disease with high* and medium* risk of ischemic events and no high risk of bleeding** (ESC guidelines, 2019).

* — multiple-vessel coronary artery disease + ≥ one sign: diabetes mellitus; repeated myocardial infarction; peripheral artery disease; eGFR 15—59 ml/min/1.73 m²; ** — previous intracranial hemorrhage or ischemic stroke, other intracranial pathology; recent gastrointestinal bleeding or anemia following gastrointestinal bleeding; other gastrointestinal disease increasing the risk of bleeding; liver failure; hemorrhagic diathesis, coagulopathy; old age; fragility; chronic kidney disease with indications for dialysis or eGFR <15 ml/min/1.73 m²; * — one or more of the following signs: multiple-vessel coronary artery disease; diabetes mellitus with indications for treatment; repeated myocardial infarction; peripheral artery disease; chronic heart failure or chronic kidney disease eGFR 15—59 ml/min/1.73 m²; ИМ — myocardial infarction; ДАТТ — dual antiplatelet therapy; ЧКВ — percutaneous coronary intervention.

	Длительная терапия при хроническом заболевании		Послеоперационный период (1—3 месяца)	
	Симптомы (+)	Симптомы (–)	Операция	Чрескожное вмешательство
Сонные артерии	АСК (или клопи) АСК	АСК (клопи) Без АТТ	АСК (Клопидогрел)	АСК + Клопи
Подключичные/арт. плеча	АСК (или клопи) АСК	АСК (клопи) Без АТТ	АСК	АСК + Клопи
Аорта	АСК (клопи) АСК	АСК (Без АТТ) Без АТТ	АСК	АСК + Клопи
Почечные артерии	АСК (клопи) АСК	АСК (Без АТТ) Без АТТ	АСК	АСК + Клопи
Артерии нижних конечностей	Ривароксабан + АСК Клопи (АСК)	Без АТТ ^a	Ривароксабан + АСК Клопидогрел (АСК)	Ривароксабан+АСК ±Клопидогрел ^b (АСК + К) К (АСК)
Мультифокальное поражение артерий	Ривароксабан + АСК Клопи (АСК)			

Рис. 8. Анти тромботическая терапия у больных с мультифокальным атеросклерозом и заболеваниями периферических артерий (Консенсус по анти тромботической терапии при заболеваниях аорты и периферических артерий, ЕОК, 2021).

АСК — ацетилсалициловая кислота; клопи — клопидогрел; АТТ — анти тромботическая терапия.

Fig. 8. Antithrombotic therapy in patients with multifocal atherosclerosis and peripheral artery disease (Consensus document from the ESC working group on aorta and peripheral vascular diseases, ESC, 2021).

АСК — acetylsalicylic acid; клопи — clopidogrel; АТТ — antithrombotic therapy.

подвздошные артерии, целостность интимы сохранена. Несмотря на малые размеры аневризмы, больному с учетом гемодинамически значимого поражения подвздошных артерий и артерий нижних конечностей рекомендован более

частый ультразвуковой контроль размеров аневризмы, чем это предлагается существующими рекомендациями. Исходно — через 6 мес для исключения быстрого роста, далее с периодичностью 1 раз в год.

Заключение

Представляя этот случай, мы хотели привлечь внимание, с одной стороны, к проблеме мультифокального атеросклероза, с другой стороны — продемонстрировать возможности современных эндоваскулярных технологий. Подобных больных очень много, и зачастую проявления мультифокального атеросклероза у них длительно остаются незамеченными и диагностируются тогда, когда уже

имеются тяжелые осложнения. Ранняя диагностика атеросклероза в различных артериальных бассейнах и комплексный подход к его лечению могут обеспечить профилактику тяжелых сосудистых осложнений, снижение инвалидизации и смертности у этой категории больных.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R Sr, Ohman EM, Röther J, Liao CS, Hirsch AT, Mas JL, Ikeda Y, Pencina MJ, Goto S; REACH Registry Investigators. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2007;297(11):1197-1206. <https://doi.org/10.1001/jama.297.11.1197>
2. Hennerici M, Aulich A, Sandmann W, Freund H. Incidence of asymptomatic extracranial arterial disease. *Stroke*. 1981;12(6):750-758. <https://doi.org/10.1161/01.str.12.6.750>
3. Ciccone M, Di Noia D, Di Michele L, Corriero F, Di Biase M, Biasco MG, Novo S, Strano A, Rizzon P. The incidence of asymptomatic extracoronary atherosclerosis in patients with coronary atherosclerosis. *International Angiology*. 1993;12(1):25-28.
4. Naylor A, Bown M. Stroke after cardiac surgery and its association with asymptomatic carotid disease: an updated systematic review and meta-analysis. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2011;41(5):607-624. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2011.02.016>
5. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, Bajwa T, Heiser JC, Merhi W, Kleiman NS, Askew J, Sorajja P, Rovin J, Chetcuti SJ, Adams DH, Teirstein PS, Zorn GL 3rd, Forrest JK, Tchétché D, Reszar J, Walton A, Piazza N, Ramlawi B, Robinson N, Petrossian G, Gleason TG, Oh JK, Bouware MJ, Qiao H, Mugglin AS, Reardon MJ; Evolut Low Risk Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *The New England Journal of Medicine*. 2019;380(18):1706-1715. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1816885#header_fn1 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816885>
6. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Pibarot P, Leipsic J, Hahn RT, Blanke P, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Sze-to WY, Genereux P, Pershad A, Pocock SJ, Alu MC, Webb JG, Smith CR; PARTNER 3 Investigators. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *The New England Journal of Medicine*. 2019;380(18):1695-1705. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814052>
7. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, Jneid H, Krieger EV, Mack M, McLeod C, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM 3rd, Thompson A, Toly C. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;143(5):72-227. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000923>
8. Комаров А.Л., Новикова Е.С., Гуськова Е.В., Яровая Е.Б., Самко А.Н., Панченко Е.П. Новые возможности лечения больных с распространенным атеросклеротическим поражением. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(2):272-283. Komarov AL, Novikova ES, Guskova EV, Yarovaia EB, Samko AN, Panchenko EP. New Possibilities of Antithrombotic Therapy of Patients with Peripheral and Widespread Atherosclerotic Lesion. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2018;14(2):272-283. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-2-272-283>
9. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, Probstfield J, Bhatt DL, Zhu J, Liang Y, Maggioni AP, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Kakkar AK, Fox KAA, Parkhomenko AN, Ertl G, Störk S, Keltai M, Ryden L, Pogossova N, Dans AL, Lanan F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Verhamme PB, Vinereanu D, Kim J-H, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusuf K, Steg PG, Metsarinne KP, Bruns NC, Misselwitz F, Chen E, Leong D, and Yusuf S, for the COMPASS Investigators. *The New England Journal of Medicine*. 2017;377(14):1319-1330. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709118>
10. 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, Erdvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil 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>
11. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halilidoy A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglul M, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2020;41(1):111-188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
12. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. Ссылка активна на 25.10.21. Nacional'naya rekomendacii po diagnostike i lecheniyu zabolevanij arterij nizhnih konechnostej. Accessed October 25, 2021. (In Russ.). https://www.angiology.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf
13. Aboyans V, Bauersachs R, Mazzolai L, Brodmann M, Palomares JFR, Debus S, Collet JP, Drexel H, Espinola-Klein C, Lewis BS, Roffi M, Sibbing D, Sillesen H, Stabile E, Schlager O, De Carlo M. Antithrombotic therapies in aortic and peripheral arterial diseases in 2021: a consensus document from the ESC working group on aorta and peripheral vascular diseases, the ESC working group on thrombosis, and the ESC working group on cardiovascular pharmacotherapy. *European Heart Journal*. 2021;42(39):4013-4024. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab390>
14. Ten Berg J, Sibbing D, Rocca B, Van Belle E, Chevalier B, Collet JP, Dudek D, Gilard M, Gorog DA, Grapsa J, Grove EL, Lancellotti P, Petronio AS, Rubboli A, Torracca L, Vilahur G, Witkowski A, Mehilli J. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: a consensus document of the ESC Working Group on Thrombosis and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), in collaboration with the ESC Council on Valvular Heart Disease. *European Heart Journal*. 2021;42(23):2265-2269. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab196>

Поступила 23.11.2021

Received 23.11.2021

Принята к печати 24.11.2021

Accepted 24.11.2021

К 75-летию Всеволода Арсеньевича Ткачука

By the 75th anniversary of Vsevolod Arsenievich Tkachuk

Как цитировать:

К 75-летию Всеволода Арсеньевича Ткачука. *Кардиологический вестник*. 2021;16(4):89–90.
<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211604189>

To cite this article:

By the 75th anniversary of Vsevolod Arsenievich Tkachuk. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(4):89–90. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211604189>



Выдающийся ученый мирового уровня в области рецепции и внутриклеточной сигнализации, крупнейший специалист в области регенеративной медицины, руководитель лаборатории молекулярной эндокринологии Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, декан факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, директор Института регенеративной медицины и президент Национального общества регенеративной медицины акад. Всеволод Арсеньевич Ткачук отмечает 75-летний юбилей.

Всеволод Арсеньевич родился 19 декабря 1946 г. в городе Бийске Алтайского края, окончил среднюю школу с золотой медалью. В 1970 г. он, выпускник кафедры биохимии животных МГУ им. М.В. Ломоносова, с отличием окончил биолого-почвенный факультет.

С 1973 по 1982 г. Всеволод Арсеньевич работал на кафедре биохимии животных биологического факультета МГУ, где в 1974 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Na⁺, K⁺-активируемая, Mg²⁺-зависимая — аденозинтрифосфатаза сарколеммы» под руководством акад. С.Е. Северина. Опубликовав цикл работ по рецепции и внутриклеточной сигнализации, талантливый ученый стал известен как эксперт с мировым именем.

В 1982 г. при создании Института экспериментальной кардиологии во Всесоюзном кардиологическом научном центре АМН СССР Е.И. Чазов и В.Н. Смирнов — директор ИЭК — пригласили на работу в Институт самых лучших специалистов во всех областях, в том числе уже известного специалиста в области внутриклеточной сигнализации, в то время старшего научного сотрудника биологического факультета Всеволода Арсеньевича Ткачука, который и возглавил лабораторию молекулярной эндокринологии. В лаборатории под руководством В.А. Ткачука было сделано несколько выдающихся открытий: установлен молекулярный механизм влияния G-белков на развитие как гиперчувствительности, так и толерантности клеток к действию катехоламинов и лекарственных препаратов, впервые описано нарушение чувствительности клеток к гормонам, развивающееся при гипертонии, ишемии или инфаркте миокарда, раскрыт механизм влияния гипоксии на чувствительность клеток к гормонам.

В 1986 г. В.А. Ткачук защитил докторскую диссертацию по теме «Биохимические механизмы регуляции аденيلاتциклазной системы сердца», в 1988 г. он был избран профессором.

В 1990-х годах коллектив, руководимый В.А. Ткачуком, опубликовал пионерские работы об участии рецепторов растяжения в специфической регуляции экспрессии генов в сосудистых клетках. Впервые были описаны гормоноподобные эффекты липопротеидов низкой плотности и установлен новый рецептор — Т-кадгерин, через который эти эффекты осуществляются. В ходе дальнейших исследований было показано, что Т-кадгерин является навигационным рецептором, определяющим траекторию роста нервов и сосудов. Позже было установлено, что Т-кадгерин, экспрессируемый в эндотелиальных клетках, способен регулировать проницаемость эндотелия, а также участвовать в опухолевом ангиогенезе и росте и метастазировании мелано-

мы. Под руководством В.А. Ткачука впервые обнаружено, что рецептор липопротеидов Т-кадгерин также является высокоспецифичным рецептором для адипонектина, который необходим для защиты миокарда и сосудистой стенки.

В 1992 г. В.А. Ткачук организовал на факультете фундаментальной медицины МГУ кафедру биологической и медицинской химии, которую он возглавляет и по сей день, являясь также руководителем научно-исследовательской лаборатории генных и клеточных технологий.

В 1994 г. Всеволод Арсеньевич избран членом-корреспондентом РАМН, в 1997 г. — членом-корреспондентом РАН, является академиком РАМН с 2000 г. и академиком РАН — с 2006 г. (отделение физиологии и фундаментальной медицины).

В 2000 г. акад. Всеволод Арсеньевич Ткачук был избран деканом факультета Фундаментальной медицины им. М.В. Ломоносова и продолжил успешно возглавлять лабораторию молекулярной эндокринологии в Кардиоцентре. За прошедшие годы под руководством акад. В.А. Ткачука были проведены масштабные совместные исследования в области изучения механизмов роста и ремоделирования сосудов и репаративных процессов в сердечно-сосудистой системе. Под руководством В.А. Ткачука в сотрудничестве с лабораториями, возглавляемыми Е.В. Парфеновой, Р.Ш. Библашвили, С.П. Домогацким, проведены пионерские работы, позволившие установить роль компонентов системы фибринолиза в процессах роста и ремоделирования сосудов, роста нервов, развития фиброза тканей, что позволило обозначить новые мишени для воздействия на эти процессы. Исследования доменной специфичности урокиназы показали, что протеолитическая активность урокиназы играет критическую роль в регуляции миграции клеток и констриктивном ремоделировании поврежденной сосудистой стенки. Впервые доказано, что активирующее действие урокиназы на пролиферацию клеток опосредует супероксидный радикал, который действует как вторичный посредник. Была определена третичная структура урокиназы и ее комплекса с урокиназным рецептором. Совместные работы по исследованию молекулярных механизмов регуляции роста сосудов привели к разработке серии оригинальных прототипов лекарственных препаратов для стимуляции ангиогенеза при ишемии миокарда и нижних конечностей, успешно прошедшие доклинические исследования и находящиеся на стадии перехода к клиническим испытаниям. Недавно под руководством В.А. Ткачука были обнаружены уникальные свойства урокиназной системы в регуляции направленного роста нервов, формировании структур головного мозга и регенерации нервов во взрослом организме, способность урокиназного рецептора опосредовать траекторию роста и ветвление аксонов. Впервые получены комплексные данные о роли урокиназной системы в регенерации нервов, выживаемости, дифференцировке и гибели нейронов. Выявлена защитная роль рецептора урокиназы в выживаемости нейронов, которая обеспечивается взаимодействием uPAR с $\alpha 5\beta 1$ интегринами. Впервые раскрыты биохимические и молекулярно-биологические механизмы участия урокиназной системы в процессах роста и ветвления аксонов.

С начала 2000-х годов В.А. Ткачуком были начаты исследования в области изучения стволовых клеток, в частности, изучается роль мезенхимных стволовых клеток (МСК) в регуляции процессов обновления, регенерации и репара-

ции тканей и органов. Эти исследования внесли существенный вклад в развитие нового направления биомедицинской науки — регенеративной медицины. Совместными исследованиями ИЭК и ФФМ было впервые установлено влияние возраста и патологии, в частности, ишемической болезни и сахарного диабета на функциональные свойства мезенхимных стволовых клеток, показано снижение способности МСК больных с этими патологиями стимулировать рост сосудов и установлен механизм этого снижения, обусловленный увеличением продукции клетками больных антиангиогенных факторов, продемонстрирована возможность нивелировать эти нарушения и восстановить регенеративные свойства клеток с помощью генетической модификации или специальных условий их культивирования при низком содержании кислорода.

Всеволод Арсеньевич Ткачук активно развивает новое научное направление в российской медицине — регенеративную медицину. В 2015 г. он был избран Президентом Национального общества регенеративной медицины. В составе Научного совета Минздрава В.А. Ткачук возглавляет платформу «Регенеративная медицина». С 2016 г. также возглавляет в качестве директора созданный им Институт регенеративной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, в котором продолжают и развиваются исследования, начатые в сотрудничестве Института экспериментальной кардиологии и факультета фундаментальной медицины. Активно исследуется роль МСК как регуляторов процессов морфогенеза, обновления и регенерации тканей. На факультете фундаментальной медицины создана первая магистратура по регенеративной биомедицине.

Всеволод Арсеньевич имеет более 5000 цитирований научных работ, опубликованных в российских и международных рецензируемых научных журналах; индекс Хирша — 42. Его исследования хорошо известны за рубежом и активно цитируются в мире. Будучи автором 26 книг, 40 патентов, 14 учебных курсов, он является членом 9 редколлегий журналов, руководителем и консультантом 40 диссертационных работ, ведет активную преподавательскую деятельность, является основателем научной школы.

В.А. Ткачук награжден медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением» (2004, орденом Почета (2005), Научной премией I степени имени М.В. Ломоносова за цикл работ «Молекулярные механизмы роста и ремоделирования сосудов» (2007), Европейским орденом Н.И. Пирогова как выдающийся деятель отечественной медицины, науки и педагогики (2008), золотой медалью им. М.А. Лаврентьева за особые заслуги в развитии биологической и медицинской науки (2016).

В повседневной жизни Всеволод Арсеньевич демократичный, интеллигентный и отзывчивый человек, чуткий к просьбам окружающих, добрый и ответственный, оптимист и энтузиаст с прекрасным чувством юмора, любитель и знаток истории, литературы и живописи.

Мы очень рады возможности поздравить Всеволода Арсеньевича от лица администрации НМИЦ Кардиологии Минздрава России, коллег и учеников с юбилеем, и пожелать ему долгих лет плодотворной творческой и преподавательской жизни, новых открытий и свершений, крепкого здоровья и талантливых учеников.

*Редколлегия и читатели журнала
«Кардиологический вестник»*

К 70-летию Сергея Павловича Голицына

By the 70th anniversary of Sergei Pavlovich Golitsyn

Как цитировать:

К 70-летию Сергея Павловича Голицына. *Кардиологический вестник*. 2021;16(4):91–92. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211604191>

To cite this article:

By the 70th anniversary of Sergei Pavlovich Golitsyn. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(4):91–92. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211604191>



К юбилею профессора, д.м.н. Голицына Сергея Павловича, руководителя отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ.

Сергея Павловича Голицына по праву можно считать одним из родоначальников отечественной аритмологии и клинической электрофизиологии в нашей стране.

Свой путь Сергей Павлович начал в 1975 г., когда после успешного окончания 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова был зачислен в клиническую ординатуру во Всесоюзный кардиологический научный центр (ВКНЦ) АМН СССР. В 1976 г., будучи еще ординатором второго года обучения, совместно с аспирантом С.Ф. Соколовым впервые в СССР он выполнил внутрисердечное электрофизиологическое исследование у больного с пароксизмальной желудочковой тахикардией. Это послужило началом крупномасштабного изучения механизмов пароксизмальных наджелудочковых и желудочковых тахикардий, а также пионерских исследований эффектов различных антиаритмических препаратов.

За период с 1976 по 1990 г. С.П. Голицыным и его коллегами по Институту было проведено более тысячи электрофизиологических исследований сердца, что позволило ВКНЦ выйти на передовые позиции в аритмологии не только в нашей стране, но и за рубежом. Были получены уникальные данные, на основании которых разработаны не потерявшие за четыре десятилетия своей актуальности алгоритмы дифференциальной диагностики тахикардий, методики стратификации риска внезапной сердечной смерти, способы прогнозирования эффективности противоритмического лечения.

С 1990 г. С.П. Голицын — бессменный руководитель вновь созданного отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца ВКНЦ (ныне ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» МЗ РФ). Основными направлениями работы отдела в настоящее время являются клинические исследования нового противоритмического препарата рефралона, изучение воспалительных механизмов развития нарушений ритма и проводимости сердца, совершенствование алгоритмов диагностики и лечения жизнеугрожающих желудочковых тахикардий, дифференциальная диагностика синкопальных состояний, а также разработка стратегий, повышающих эффективность применения имплантированных устройств для лечения сердечной недостаточности.

Сергей Павлович Голицын всегда был активным сторонником взаимодействия с другими подразделениями и учреждениями, работающими как в области фундаментальной науки, так и в сфере клинической практики. Совместно с лабораторией электрофизиологии сердца Института экспериментальной кардиологии, которую возглавлял академик РАН Л.В. Розенштраух, были получены впечатляющие ре-

зультаты в изучении новых, созданных в России, антиаритмических лекарственных средств. За разработку и внедрение в клиническую практику первого оригинального отечественного препарата III класса Нибентан в 2003 г. Голицын С.П. в составе группы авторов удостоен Государственной премии Российской Федерации. Под непосредственным руководством С.П. Голицына в отделе клинической электрофизиологии прошел все стадии клинических испытаний другой представитель этой группы лекарственных средств — рефралон, продемонстрировавший чрезвычайно высокую антиаритмическую эффективность в качестве средства для медикаментозного восстановления синусового ритма у больных с фибрилляцией и трепетанием предсердий.

С.П. Голицын является членом правления Всероссийского научного общества по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции Московского городского общества кардиологов, членом редколлегии журналов «Кардиология» и «Неотложная кардиология, заместителем главного редактора журнала «Вестник аритмологии». Под его руководством выполнено и защищено

20 кандидатских и 5 докторских диссертаций. Он является автором 350 научных публикаций в отечественных и международных изданиях, автором 7 монографий, 7 патентов. Профессор Голицын С.П. награжден медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» 2-й степени.

Сергей Павлович не только ученый с большой буквы, но и врач от Бога, результаты его работы — это тысячи спасенных человеческих жизней.

Для трудового коллектива ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ проф. С.П. Голицын всегда был и остается настоящим наставником, учителем, к которому всегда можно обратиться за советом или получить ответы на самые сложные вопросы, источником мудрости, основанной на богатейшем клиническом опыте и энциклопедических знаниях.

От всей души поздравляем Сергея Павловича с юбилеем, желаем ему крепкого здоровья, бодрости духа и неиссякаемого заряда энергии для реализации новых проектов!

*Редколлегия и читатели журнала
«Кардиологический вестник»*

ПРАВИЛА

ПОДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ЖУРНАЛЕ «КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК»

Полную версию правил для авторов с примерами оформления списка литературы можно найти по адресу:
<https://www.cochrane.ru/>

Журнал «Кардиологический вестник» входит в Перечень ведущих российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, а также в международные информационные системы и базы данных, в соответствии с требованиями которых авторы должны соблюдать следующие правила:

1. Редакционная этика и конфликт интересов. Оригинальная статья должна иметь визу руководителя и сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа.

Статья должна быть подписана всеми авторами. Нельзя направлять в редакцию работы, опубликованные или ранее направленные для публикации в иных изданиях.

При представлении рукописи авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу.

При наличии спонсоров авторы должны указать их роль в определении структуры исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, а также принятии решения опубликовать полученные результаты. Если источники финансирования отсутствуют, это также следует отметить в прилагаемом бланке направления.

Информированное согласие. Запрещается публиковать любую информацию, по которой можно распознать больного (указывать его имя, инициалы, номера историй болезни на фотографиях при составлении письменных описаний и родословных), за исключением тех случаев, когда она представляет большую научную ценность и больной (его родители или опекуны) дал (дали) на это информированное письменное согласие. При получении согласия об этом следует сообщить в публикуемой статье.

Права человека и животных. Если в статье имеется описание экспериментов на человеке, необходимо указать, соответствовали ли они этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке (входящего в состав учреждения, в котором выполнялась работа, или регионального) или Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г.

При 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 день поступления окончательного (переработанного в соответствии с замечаниями редколлегии или рецензента) варианта статьи.

3. Плата за публикацию рукописей не взимается.

4. Отправка статей осуществляется через сайт электронной редакции <https://www.cochrane.ru>. Для отправки статьи через электронную редакцию требуется подготовить следующие файлы:

— весь текстовый материал статьи (рисунки и таблицы с подписями, сведения о каждом авторе, участие авторов) одним файлом в формате Microsoft Word (файл doc, docx, rtf);

— рисунки отдельными файлами (все рисунки одной архивной папкой zip или rar);

— отсканированную форму направления с визой руководителя (файл pdf).

Перед отправкой статьи в связи с необходимостью сбора полных и корректных метаданных:

1) **обязательно** указывать идентификатор **ORCID** для автора, который подает статью, и желательно — для каждого автора статьи.

2) верификация англоязычных названий учреждений. Для корректности предоставляемых сведений рекомендуем авторам проверять англоязычное написание названия учреждения на сайте <https://grid.ac>

5. Требования к рисункам. Иллюстрации в тексте должны быть пронумерованы и иметь подрисовочные подписи. В тексте на рисунки должны быть ссылки. Нумерация рисунков сквозная. Рисунки прикладываются отдельными файлами в формате TIFF, JPEG или PNG. Иллюстрации, созданные или обработанные средствами Microsoft Office (в программах WORD, POWER POINT), прикладываются файлом соответствующего формата (файлы doc, docx, ppt). Каждый файл назван по номеру рисунка (например: Рис. 1, Рис. 2а, Рис. 2б и т.д.). Для отправки через систему электронной редакции все файлы рисунков объединяются в одну архивную папку **zip** или **rar**.

Кроме этого, подписи к рисункам и фотографиям группируются вместе в конце статьи. Каждый **рисунок должен** иметь общий заголовок и расшифровку всех сокращений. Недопустимо нанесение средствами MS WORD каких-либо элементов поверх вставленного в файл рукописи рисунка (стрелки, подписи) ввиду большого риска их потери на этапах редактирования и верстки. В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения, приводятся пояснения по каждой кривой. В подписях к микрофотографиям указываются метод окраски и увеличение. Все иллюстрации должны быть высокого качества. Фотографии должны иметь достаточное разрешение (>300 dpi), а цифровые и буквенные обозначения должны хорошо читаться при том размере, в котором иллюстрация будет напечатана в журнале. Если в рукописи приводятся рисунки, ранее опубликованные в других изданиях (даже если их элементы переведены с иностранного на русский язык), автор обязан предоставить в редакцию разрешение правообладателя на публикацию данного изображения в журнале «Кардиологический вестник», в противном случае это будет считаться плагиатом.

6. Требования к тексту статьи. Статья должна быть напечатана шрифтом Times New Roman, размер шрифта 14, с 1,5 интервалом между строками, все поля, кроме левого, шириной 2 см, левое поле — 3 см. Все страницы должны быть пронумерованы. Автоматический перенос слов использовать нельзя.

Объем статей не должен превышать 18 страниц (включая иллюстрации, таблицы, резюме и список литературы), рецензий и информационных сообщений — 3 страниц.

Титульный лист должен содержать 1) название статьи; 2) инициалы и фамилии авторов; 3) полное наименование учреждения, в котором работает автор, в именительном падеже с обязательным указанием статуса организации (аббревиатура перед названием) и ведомственной принадлежности; 4) полный адрес учреждения, город, почтовый индекс, страну; 5) колонтитул (сокращенный заголовок) для помещения вверху 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 (неясных, 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 Submitted to Biomedical Journals).

Оформление библиографии как российских, так и зарубежных источников должно быть основано на Ванкуверском стиле в версии AMA (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 загрузки 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 страничке <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.

Пример:

Статьи:

1. Медведев Б.И., Сюндыкова 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>

Книги:

1. Гиляревский С.Р. *Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению*. М.: Медиа Сфера; 2008. Gilyarevskii SR. *Miokardity: sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu*. М.: Медиа Сфера; 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.: Медиа Сфера; 2007:11-33. (In Russ.).

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.