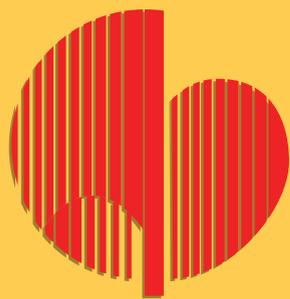


НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ



# КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

№ 3, 2021

Том XVI



ISSN 2077-6764

Прадакса®  
дабигатрана этексилат

Праксбайнд®  
идаруцизумаб

# ВАШ ВЫБОР – ЕЕ БУДУЩЕЕ!

Прадакса® – это единственный#  
НОАК, сочетающий 4 преимущества  
по сравнению с хорошо  
контролируемым варфарином<sup>1</sup>:

- ✓ Снижение на 24%\* риска ишемического инсульта<sup>1,2</sup>
- ✓ Снижение на 20%\*\* риска сердечно-сосудистой смерти<sup>3</sup>
- ✓ Снижение на 72%\*\* риска внутримозговых кровоизлияний<sup>3</sup>
- ✓ Возможность нейтрализации в неотложной ситуации<sup>4-6</sup>

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

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

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

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

Результат



ООО «Берингер Ингельхайм». 125171 Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Телефон (495) 5445044. Факс (495) 5445620.  
[www.boehringer-ingenheim.ru](http://www.boehringer-ingenheim.ru). Сообщить информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу: ООО «Берингер Ингельхайм».  
Почтовый адрес: 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Тел.: +7 495 544 50 44. Электронная почта:  
[PV\\_local\\_Russia@boehringer-ingenheim.com](mailto:PV_local_Russia@boehringer-ingenheim.com)

Р-СНУ-10059 02/2020

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 18.11.2021  
Формат 60×90 1/8; тираж 5000 экз.  
Усл. печ. л. 11  
Заказ 21-Z-1851  
Отпечатано в ООО «МЕДИАКОЛОР»

# КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Том 16

№3 · 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.  
В.Н. Смирнов (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.б.н.  
С.Н. Терещенко (Москва, Россия), профессор, д.м.н.  
С.К. Терновой (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.  
В.А. Ткачук (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.б.н.  
Г.Г. Хубулава (Санкт-Петербург, Россия), член-корр. РАН, профессор, д.м.н.  
В.П. Ширинский (Москва, Россия), профессор, д.м.н.

#### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

## Russian Cardiology Bulletin

№3· 2021

Vol. XVI

# Russian Cardiology Bulletin

Vol. 16

No.3·2021

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  
3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya, 15a  
Phone: (495)414-72-77

**A.L. Komarov** (scientific editor)

**M.V. Kostyukevich**

e-mail: vestnik@cardio.ru

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

### EDITOR-IN-CHIEF

**E.I. Chazov** (Moscow, Russia)

### DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

S.A. Boytsov (Moscow, Russia)

I.E. Chazova (Moscow, Russia)

R.S. Akchurin (Moscow, Russia)

E.V. Parfenova (Moscow, Russia)

### EXECUTIVE SECRETARY

S.N. Nakonechnikov (Moscow, Russia)

A.A. Skvortsov (Moscow, Russia)

### ASSOCIATE EDITORS

F.T. Ageev (Moscow, Russia)

D. Baldassarre (Milan, Italy)

O.L. Barbarash (Kemerovo, Russia)

T.V. Byzova (Cleveland, USA)

A.S. Galyavich (Kazan, Russia)

S.P. Golitsyn (Moscow, Russia)

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

V.I. Kapelko (Moscow, Russia)

A.M. Karaskov (Novosibirsk, Russia)

R.S. Karpov (Tomsk, Russia)

Yu.A. Karpov (Moscow, Russia)

V.V. Kuharchuk (Moscow, Russia)

I.V. Medvedeva (Tyumen, Russia)

E.V. Oshchepkova (Moscow, Russia)

A.N. Samko (Moscow, Russia)

V.B. Sergienko (Moscow, Russia)

V.P. Shirinskiy (Moscow, Russia)

**V.N. Smirnov** (Moscow, Russia)

S.N. Tereshchenko (Moscow, Russia)

S.K. Ternovoy (Moscow, Russia)

V.A. Tkachuk (Moscow, Russia)

### EDITORIAL BOARD

K.G. Adamyan (Yerevan, Armenia), V.A. Azizov (Baku, Azerbaijan),  
P.Ya. Dovgalevsky (Saratov, Russia), R.D. Kurbanov (Tashkent, Uzbekistan),

V.Z. Lankin (Moscow, Russia), V.P. Masenko (Moscow, Russia),

A.G. Mrotchek (Minsk, Belarus), Yu.P. Nikitin (Novosibirsk, Russia),

M.Yu. Ogarkov (Kemerovo, Russia), O.D. Ostroumova (Moscow, Russia),

A.Yu. Postnov (Moscow, Russia), A.N. Rogoza (Moscow, Russia),

S.V. Shlyk (Rostov-on-Don, Russia), A.N. Zakirova (Ufa, Russia)

Памяти Евгения Ивановича Чазова .....	5
---------------------------------------	---

**ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ**

<i>Миронова А.И., Кропачева Е.С., Комлев А.Е., Макеев М.И., Имаев Т.Э., Панченко Е.П.</i> Антитромботическая терапия у больных, нуждающихся в транскатетерной имплантации аортального клапана .....	7
---	---

**ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ**

<i>Максименко А.В., Сахарова Ю.С., Бибилашвили Р.Ш.</i> Влияние гликозаминогликановых производных на функционирование гиалуронидазы. Экспериментальное исследование воздействия на нативный и модифицированный фермент .....	15
<i>Шария А.М., Мартынюк Т.В.</i> Клиническое течение и прогноз у пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией по данным современных регистров .....	23

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

<i>Курбанов С.К., Филатова А.Ю., Арефьева Т.И., Ильина Л.Н., Власова Э.Е., Ширяев А.А., Акчурун Р.С.</i> Циркулирующие регуляторные Т-клетки и субпопуляционный состав моноцитов крови при диффузном поражении коронарных артерий. (Пилотное исследование) .....	28
<i>Погосова Н.В., Бадтиева В.А., Овчинникова А.И., Соколова О.Ю.</i> Восприятие болезни, психологический статус, качество жизни и приверженность к лечению у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших радиочастотную абляцию .....	33
<i>Аманатова В.А., Ускач Т.М., Сафиуллина А.А., Аншелес А.А., Терещенко С.Н., Сергиенко В.Б.</i> Динамика объема гибернированного миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне модуляции сердечной сократимости .....	45
<i>Шаленкова М.А., Иванов А.В., Климкин П.Ф.</i> Особенности коморбидной патологии и ее влияние на прогноз у больных онкологическим заболеванием, госпитализированных с острым коронарным синдромом .....	53
<i>Овчинников А.Г., Борисов А.А., Жеребчикова К.Ю., Рябцева О.Ю., Гвоздева А.Д., Масенко В.П., Агеев Ф.Т.</i> Эмпаглифлозин у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и сахарным диабетом 2-го типа. (Результаты пилотного проспективного рандомизированного исследования) .....	60

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

<i>Лютлова А.А., Сухинина Т.С., Певзнер Д.В., Зюряев И.Т., Шахнович Р.М., Жукова Н.С., Меркулова И.Н., Барышева Н.А., Мершин К.В., Власова Э.Е., Шитов В.Н., Стукалова О.В., Арутюнян Г.К., Староверов И.И.</i> Разрыв аневризмы некоронарного синуса Вальсальвы как причина развития тяжелой сердечной недостаточности .....	74
---	----

**ЮБИЛЕИ**

К юбилею Ирины Евгеньевны Чазовой .....	81
К 80-летию Кухарчука Валерия Владимировича .....	83

<b>ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ</b> .....	85
----------------------------------	----

In the memory of E.I. Chazov . . . . . 5

**FRONT-PAGE ARTICLE**

*Mironova A.I., Kropacheva E.S., Komlev A.E., Makeev M.I., Imaev T.E., Panchenko E.P.*  
Antithrombotic therapy in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation . . . . . 7

**REVIEW ARTICLES**

*Maksimenko A.V., Sakharova Y.S., Beabealashvili R.S.*  
Influence of glycosaminoglycan derivative on hyaluronidase function. Experimental study of effect on native and modified enzyme . . . . . 15

*Shariya A.M., Martynyuk T.V.*  
Data of modern registries on clinical course and prognosis of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension . . . . . 23

**ORIGINAL ARTICLES**

*Kurbanov S.K., Filatova A.Yu., Arefieva T.I., Il'ina L.N., Vlasova E.E., Shiryayev A.A., Akchurin R.S.*  
Circulating regulatory T cells and blood monocytes subpopulations in diffuse coronary artery atherosclerosis. (A pilot study) . . . . . 28

*Pogosova N.V., Badtieva V.A., Ovchinnikova A.I., Sokolova O.Yu.*  
Illness perception, psychological status, quality of life and treatment adherence in patients with paroxysmal atrial fibrillation after radiofrequency ablation . . . . . 33

*Amanatova V.A., Uskach T.M., Safiullina A.A., Ansheles A.A., Tereshchenko S.N., Sergienko V.B.*  
Hibernating myocardium volume in patients with chronic ischemic heart failure under modulation of myocardial contractility . . . . . 45

*Shalenkova M.A., Ivanov A.V., Klimkin P.F.*  
Features of comorbidities and their effect on prognosis in cancer patients hospitalized with acute coronary syndrome . . . . . 53

*Ovchinnikov A.G., Borisov A.A., Zhrebchikova K.Yu., Ryabtseva O.Yu., Gvozdeva A.D., Masenko V.P., Ageev F.T.*  
Empagliflozin in heart failure patients with preserved ejection fraction and diabetes mellitus type 2. (Results of a pilot prospective randomized trial) . . . . . 60

**CLINICAL CASE**

*Lutova A.A., Sukhinina T.S., Pevzner D.V., Zyuryayev I.T., Shakhnovich R.M., Zhukova N.S., Merkulova I.N., Barysheva N.A., Mershin K.V., Vlasova E.E., Shitov V.N., Stukalova O.V., Arutunyan G.K., Staroverov I.I.*  
Ruptured aneurysm of the non-coronary sinus of Valsalva as a cause of severe heart failure . . . . . 74

**ANNIVERSARIES**

By the anniversary of I.E. Chazova . . . . . 81  
By the 80<sup>th</sup> anniversary of V.V. Kuharchuk . . . . . 83

**INSTRUCTION FOR AUTHORS**

. . . . . 85

# Памяти Евгения Ивановича Чазова (10 июня 1929 — 12 ноября 2021)

In the memory of E.I. Chazov (10.06.1929 — 12.11.2021)



Ушел из жизни всемирно известный кардиолог, великий ученый, выдающийся государственный и общественный деятель, основоположник кардиологической службы в СССР и РФ, основатель ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, академик Чазов Евгений Иванович.

Известность и мировое признание Е.И. Чазову принесли его фундаментальные и клинические исследования в области сердечно-сосудистых заболеваний. Движение вперед, познание неизвестного, научный поиск и постоянный поиск путей совершенствования в лечении и оказании медицинской помощи пациентам — именно эти принципы были положены в основу его достижений, открытий, историю создания и становления его главного детища — кардиологической службы страны с сетью научно-исследовательских институтов кардиологии и республиканских диагностических центров практического здравоохранения во всех бывших республиках СССР, и ее головного учреждения — Кардиологического центра (ныне ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России), этапы развития которого навсегда и неразделимо связаны и переплетены с именем и деятельностью Евгения Ивановича.

Чазов Евгений Иванович родился 10 июня 1929 года в Нижнем Новгороде. Путь Е.И. Чазова как ученого и врача-клинициста берет начало с 1953 года: после окончания в 1953-м году Киевского медицинского института Е.И. Чазов поступил в ординатуру 1-го Московского медицинского института им. И.М. Сеченова на кафедру госпитальной терапии, руководимой А.Л. Мясниковым — директором Института терапии АМН СССР. Уже спустя три года без прохождения аспирантуры состоялась защита кандидатской диссертации, а с января 1959 года Е.И. Чазов приступил к работе в Институте терапии в должности старшего научного сотрудника. Талант и трудолюбие, огромная работоспособность и требовательность к себе способствовали быстрому профессиональному росту, и уже в 1963 году после защиты докторской диссертации Евгений Иванович был назначен на должность заместителя директора Института терапии по науке. Спустя два года ему было присвоено звание профессора, а после ухода из жизни в 1965 году А.Л. Мясникова, Е.И. Чазов был назначен директором Института терапии АМН СССР, преобразованного в феврале 1967 года в НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова АМН СССР, впоследствии Всесоюзный кардиологический научный центр АМН СССР, ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. Евгений Иванович оставался на посту Генерального, а с 2015 года — Почетного директора Кардиоцентра до конца своей жизни.

В 1967 году по решению руководства СССР Евгений Иванович был назначен на должность начальника Четвертого главного управления при Министерстве здравоохранения СССР, являлся лечащим врачом нескольких руководителей СССР, и более 20 лет успешно сочетал эту работу с руководством Кардиологическим центром. В эти годы были сформированы принципы и заложены основы кардиологической службы страны, в последствии получившей высочайшую оценку во всем мире.

Наследие Евгения Ивановича огромно, бесценно и многогранно, оно оказало влияние на весь мир. Е.И. Чазов является основоположником кардиологической службы в СССР и РФ, создателем и разработчиком специализированной помощи и этапного лечения больных острым инфарктом миокарда, одним из пионеров в исследованиях тромболитической терапии инфаркта миокарда у нас в стране и в мире. Признанный мировой приоритет Е.И. Чазова — внутрикоронарный тромболизис, навсегда изменивший лечение инфаркта миокарда, что позволило сохранить жизнь миллионам больных во всем мире.

Е.И. Чазову удалось опередить время и реализовать общепризнанный сегодня инновационный принцип трансляционной медицины, позволяющий воплотить самые смелые идеи от фундаментальных и клинических исследований до разработки и внедрения в клиническую практику лекарственных препаратов, положенный в основу созданного им Кардиоцентра — ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Минздрава России, его Институтов клинической и экспериментальной кардиологии и собственного производства разрабатываемых лекарственных препаратов.

Важнейшей заслугой Е.И. Чазова является широкое внедрение и развитие научных основ организации работы учреждений лечебно-профилактической помощи, программ реабилитации и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Выдающиеся организаторские способности Е.И. Чазова были чрезвычайно востребованы на государственном уровне. За годы работы на посту заместителя и Министра здравоохранения СССР впервые были созданы система кардиологической помощи и сеть диагностических центров, сформирована система борьбы с ВИЧ-инфекцией, пересмотрено законодательство по оказанию психиатрической помощи, появились новые принципы финансово-хозяйственной деятельности, создана сеть детских учреждений, обеспечивающих снижение детской смертности. На основе опыта ликвидации последствий жестоких событий для народа нашей страны конца 1990-х годов — Чернобыльской катастрофы в апреле 1986 года и декабрьского землетрясения 1988 года в Армении была организована специальная служба экстремальной медицины — медицина катастроф.

После ухода в 1990 году с поста Министра здравоохранения Е.И. Чазов полностью посвятил себя работе на посту директора Кардиологического центра, параллельно являясь главным внештатным специалистом-кардиологом Минздрава России. При его непосредственном участии, а также организационно-методическом руководстве возглавляемого им Кардиоцентра была разработана и реализована Федеральная целевая программа «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации» (2002—2012 гг.), а в рамках приоритетного Национального проекта «Здоровье» проходила реализация «сосудистой программы» по совершенствованию оказания медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом в сосудистых центрах, открытых к настоящему моменту практически во всех регионах страны.

Основные научные исследования Е.И. Чазова признаны и высоко оценены в СССР, РФ и за рубежом. Так, в 1967 году Евгений Иванович был избран членом-корреспондентом, а в 1971 году — действительным членом АМН СССР и в 1979 году — академиком АН СССР. Евгений Иванович Чазов является Героем Социалистического труда, четырежды лауреатом Государственной премии СССР и Ленинской премии. За выдающиеся заслуги в развитии

здравоохранения и медицинской науки, многолетнюю добросовестную работу он награжден орденом «За заслуги перед отечеством» всех 4-х степеней, четырьмя орденами Ленина, большой золотой медалью им. М.В. Ломоносова, золотой медалью им. И.П. Павлова, премией Андрея Первозванного «За веру и верность», золотой медалью имени Альберта Швейцера. Очередным признанием выдающихся заслуг Евгения Ивановича Чазова в развитии мировой кардиологии стало вручение ему в 2013 г. на Европейском конгрессе кардиологов в Амстердаме Золотой медали Европейского кардиологического общества.

Евгений Иванович является выдающимся общественным деятелем, «человеком мира». Он удостоен званий почетного профессора, доктора, действительного и почетного члена многочисленных зарубежных академий наук и университетов, различных научных обществ, члена экспертного совета ВОЗ. В 1997 году Е.И. Чазов был награжден премией Фонда Леона Бернара с вручением медали «За выдающиеся заслуги в области общественной медицины». В сложные 70—80-е годы прошлого столетия Евгений Иванович совместно с Б. Лауном (США) явился инициатором создания и многие годы был сопредседателем международного движения «Врачи мира за предотвращение ядерной войны». В 1985 году этому движению была присуждена Нобелевская премия мира.

Евгений Иванович — создатель общепризнанной школы кардиологии. Под руководством Е.И. Чазова защищено около 100 докторских и кандидатских диссертаций. Он — автор более 500 научных трудов, в том числе 17 монографий, 6 из которых переведены на иностранные языки и изданы в США и Европе. По книгам и трудам Евгения Ивановича училось и воспитывалось не одно поколение студентов, врачей и кардиологов.

Евгений Иванович Чазов относится к созвездию отечественных ученых мирового масштаба, его вклад в современную кардиологию является бесценным, его мнение и авторитет как клинициста и ученого имели колоссальное значение и вес в мировом кардиологическом сообществе, у коллег и пациентов, у всех нас.

В своей яркой жизни, оставаясь на самых высоких постах, Евгению Ивановичу всегда удавалось оставаться в первую очередь врачом, великим клиницистом, благодаря таланту которого были спасены жизни тысяч благодарных ему пациентов.

Память о Чазове Евгении Ивановиче навсегда останется в сердцах коллектива Кардиоцентра, коллег, друзей и близких покойного.

## Антитромботическая терапия у больных, нуждающихся в транскатетерной имплантации аортального клапана

© А.И. МИРОНОВА, Е.С. КРОПАЧЕВА, А.Е. КОМЛЕВ, М.И. МАКЕЕВ, Т.Э. ИМАЕВ, Е.П. ПАНЧЕНКО

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

### Резюме

Обзор посвящен обсуждению эволюции подходов к антитромботической терапии у больных, которым выполнена транскатетерная имплантация аортального клапана. Даже при использовании современных протезов и транскатетерной методики имплантации риск развития инсульта в постоперационном и отдаленном периоде составляет 2—8%. Обзор содержит описание эволюции подходов к антитромботической терапии у больных с синусовым ритмом, а также аспекты терапии антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий, подвергаемых транскатетерной имплантации аортального клапана. Отдельный раздел посвящен периоперационному ведению больных и назначению антитромботической терапии.

**Ключевые слова:** транскатетерная имплантация аортального клапана, фибрилляция предсердий, антикоагулянты, кровотечения.

### Информация об авторах:

Миронова А.И. — <https://orcid.org/0000-0001-5788-5880>; e-mail: [adiy-sun@mail.ru](mailto:adiy-sun@mail.ru)

Кропачева Е.С. — <https://orcid.org/0000-0002-3092-8593>

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

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

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

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

**Автор, ответственный за переписку:** Миронова А.И. — e-mail: [adiy-sun@mail.ru](mailto:adiy-sun@mail.ru)

### Как цитировать:

Миронова А.И., Кропачева Е.С., Комлев А.Е., Макеев М.И., Имаев Т.Э., Панченко Е.П. Антитромботическая терапия у больных, нуждающихся в транскатетерной имплантации аортального клапана. *Кардиологический вестник*. 2021;16(3):7–14. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2021160317>

## Antithrombotic therapy in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation

© A.I. MIRONOVA, E.S. KROPACHEVA, A.E. KOMLEV, M.I. MAKEEV, T.E. IMAEV, E.P. PANCHENKO

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation

### Abstract

The review is devoted to evolution of approaches to antithrombotic therapy in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. Despite modern prostheses and transcatheter implantation techniques, the risk of stroke in early and long-term postoperative period is 2—8%. The authors discuss evolution of approaches to antithrombotic therapy in patients with sinus rhythm and atrial fibrillation undergoing transcatheter aortic valve implantation. A separate chapter is devoted to perioperative management of patients and aspects of antithrombotic therapy.

**Keywords:** transcatheter aortic valve implantation, atrial fibrillation, anticoagulants, bleeding.

### Information about the authors:

Mironova A.I. — <https://orcid.org/0000-0001-5788-5880>; e-mail: [adiy-sun@mail.ru](mailto:adiy-sun@mail.ru)

Kropacheva E.S. — <https://orcid.org/0000-0002-3092-8593>

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

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

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

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

**Corresponding author:** Mironova A.I. — e-mail: [adiy-sun@mail.ru](mailto:adiy-sun@mail.ru)

### To cite this article:

Mironova AI, Kropacheva ES, Komlev AE, Makeev MI, Imaev TE, Panchenko EP. Antithrombotic therapy in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(3):7–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2021160317>

## Введение

Тяжелый симптомный стеноз устья аорты является наиболее частым клапанным пороком сердца у пожилых людей. Традиционным методом лечения этой патологии является хирургическая замена аортального клапана (АК), однако значительное число пациентов (30–40%) имеет высокий операционный риск, в связи с чем проведение им открытой операции связано с определенными ограничениями [1, 2]. Шкала EuroSCORE, используемая для оценки операционного риска кардиохирургических операций, включает в себя следующие параметры: возраст, пол, значимые сердечно-сосудистые факторы (атеросклеротическое поражение магистральных артерий, ишемическую болезнь сердца, хроническую сердечную недостаточность (ХСН), а также такие коморбидные состояния, как хроническая болезнь почек, хронические заболевания легких, тяжелые неврологические нарушения в анамнезе. Транскатетерная имплантация АК (ТИАК) изначально разработана для пациентов очень высокого кардиохирургического риска, которым отказано в традиционном оперативном лечении. Большое количество баллов по шкале EuroSCORE, указывающее на крайне высокий операционный риск при открытой операции, не является противопоказанием к проведению ТИАК. Так, по данным исследований Sapien и CoreValve, заложивших доказательную базу эффективности и безопасности эндоваскулярной операции, в среднем оценка по шкале кардиохирургического риска EuroSCORE у больных с тяжелым стенозом устья аорты составила 23 балла и выше (Sapien) и более 16 баллов (CoreValve) [3–6].

В последние годы показания к операции ТИАК расширяются, и в настоящее время получены результаты исследований, свидетельствующие об эффективности и безопасности данной методики у пациентов не только высокого, но умеренного и низкого хирургического риска [7, 8]. В обновленных рекомендациях европейского общества кардиологов (ЕОК) 2021 г. отмечено, что решение о способе коррекции тяжелого аортального стеноза должно быть принято на коллегиальной основе врачами, имеющими высокий профессиональный опыт и тщательно оценивающими все клинические, анатомические и хирургические аспекты. ТИАК с самым высоким классом и уровнем доказанности рекомендована больным в возрасте 75 лет и старше, пациентам с высоким риском (STS PROM/EuroSCORE II >8%) или тем, кому не может быть выполнена открытая операция на сердце. Больным моложе 75 лет с низким операционным риском эксперты рекомендуют проводить открытую операцию. Для всех остальных больных выбор между открытой операцией на сердце и транскатетерным вмешательством должен осуществляться коллегиально командой кардиологов и кардиохирургов на основании комплексной оценки больного (рис. 1, 2).

ТИАК характеризуется такими очевидными преимуществами, как малоинвазивный доступ, сокращенное время подготовки и самой операции, а также отсутствие потребности в длительном наркозе, что способствует уменьшению сроков госпитализации и более быстрой реабилитации. Для проведения ТИАК используются самораскрывающиеся биологические протезы, которые в сложном виде доставляются через бедренный артериальный либо верхушечный доступ к стенозированному клапанному отверстию. Собственные створки АК не удаляются, а отодвигаются и прижимаются протезом к аортальным синусам.

К сожалению, малая инвазивность ТИАК не смогла полностью исключить развитие как тромбэмболических, так и геморрагических осложнений. Развитие кровотечений связано с использованием бедренного доступа, особенностями анатомии АК, аорты и ее ветвей, и с так называемой «хрупкостью» пациента и необходимостью применения антитромботической терапии. По данным многоцентровых исследований, у 15–32% больных

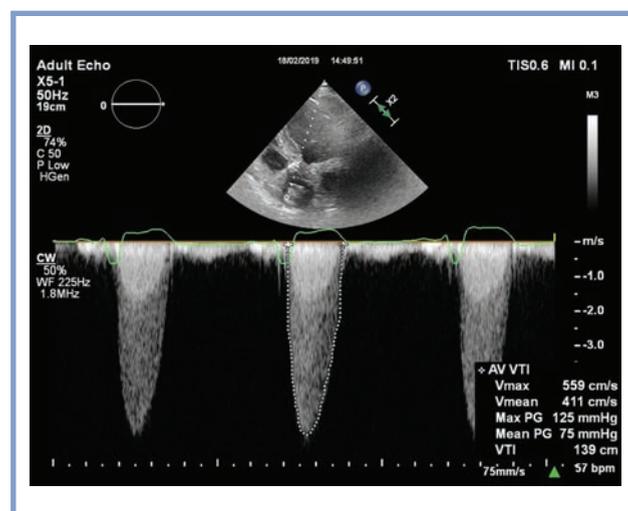


Рис. 1. Визуализация стеноза устья аорты с помощью трансторакальной эхокардиографии у больного Н., 80 лет, перед операцией транскатетерной имплантации аортального клапана.

Признаки стеноза аортального клапана тяжелой степени: V макс 4,6 м/с; максимальный градиент=125 мм рт.ст.; средний градиент =75 мм рт.ст.; площадь отверстия (по уравнению непрерывности) =0,5–0,6 см<sup>2</sup>.

Из личного архива М.И. Макаева.

Fig. 1. Preoperative transthoracic echocardiography of a patient with severe aortic stenosis.

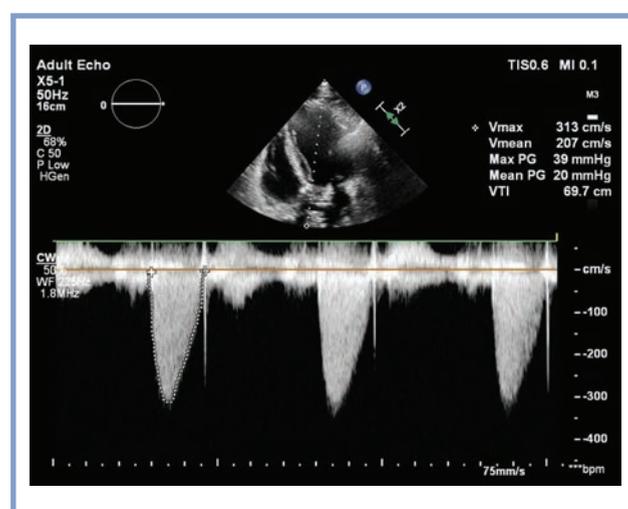


Рис. 2. Контрольная трансторакальная эхокардиография у больного Н., 80 лет, на 2-е сутки после транскатетерной имплантации аортального клапана.

В проекции аортального клапана визуализируется биологический протез Edwards SAPIEN XT 26 мм, амплитуда раскрытия створок в полном объеме. Функциональные показатели протеза удовлетворительные.

Из личного архива М.И. Макаева.

Fig. 2. Transthoracic echocardiography in 2 days after TAVI.

в процессе и после проведения ТИАК возникают большие кровотечения [3], причем в 5–16% они являются опасными для жизни, служат показанием к переливанию крови [4], что обуславливает актуальность поиска оптимального состава антитромботической терапии у больных с показаниями ТИАК.

#### Аспекты хирургической коррекции аортального стеноза

Хирургическая замена АК сердца на механический протез, будучи одной из самых распространенных операций, является показанием к обязательному пожизненному приему антагонистов витамина К (АВК), обладающих узким терапевтическим окном и большим количеством лекарственных и пищевых взаимодействий, а также требующих постоянного контроля международного нормализованного отношения (МНО). В свою очередь имплантация биологического клапана при проведении открытой операции на сердце позволяет отказаться от варфарина через 3 мес после вмешательства [9, 10]. В большинстве случаев материалом для створок биологического протеза, используемого при ТИАК, является химически обработанный перикард крупного рогатого скота или АК свиньи, который фиксируется на кобальт-хромовый каркас с полиэфирным покрытием, что позволяет полностью отказаться от назначения антикоагулянтной терапии (АКТ).

Несмотря на заведомо меньшую тромбогенность биологических протезов, нежели механических, операция ТИАК связана с относительно высоким риском развития тромботических осложнений. По данным исследований [11, 12], частота субклинического тромбоза биологического протеза, верифицированного данными мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), составляет 7–13%. При этом клиническое значение такого тромбоза не совсем очевидно: достоверного влияния на развитие инсульта он не оказывает, статистически значимая связь верифицированных данными МСКТ тромботических наложений на АК обнаруживается лишь с развитием транзиторных ишемических атак (ТИА) (рис. 3, 4).

#### Факторы, связанные с риском развития инсульта у больных, подвергаемых операции транскатетерной имплантации аортального клапана

Частота развития ишемического инсульта в раннем послеоперационном периоде и в первый месяц после операции составляет 2–5% и остается высокой (8,7%) в течение первого года после операции [3, 13–15]. Риск развития инсульта у больных, подвергаемых ТИАК, связан не только с развитием тромбоза клапана, но и с сердечно-сосудистыми факторами риска: возрастом, мультифокальным атеросклерозом, фибрилляцией предсердий (ФП).

В многоцентровом рандомизированном исследовании CoreValve сравнивались эффективность и безопасность ТИАК и хирургической замены АК. В исследование включено 795 больных с тяжелым стенозом устья аорты высокого хирургического риска (EuroSCORE более 16), средний возраст больных составил 83,2 года, среди пациентов мужчин было 52,7%, большинство пациентов имели высокую оценку (5 баллов и более) по индексу коморбидности Charlson. Первичной конечной точкой являлась смерть от всех причин в течение первого года. Вторичные конечные точки включали развитие любых неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий (инфаркт миокарда, любой инсульт, необходимость в повторном

вмешательстве), также оценивались класс ХСН и эхокардиографические характеристики протеза клапана.

По результатам данного исследования, проведение операции ТИАК связано со значительно более высоким уровнем выживаемости в течение первого года, чем проведение кардиохирургической операции. Предикторы инсульта у больных, подвергнутых ТИАК, можно условно разделить на причины, связанные с пациентом, и причины, связанные с процедурой. В исследовании CoreValve по данным многофакторного анализа предикторами раннего (в первые 10 дней) инсульта, связанными с пациентом, являлись оценка по шкале NIHSS больше 0 баллов, инсульт или ТИА

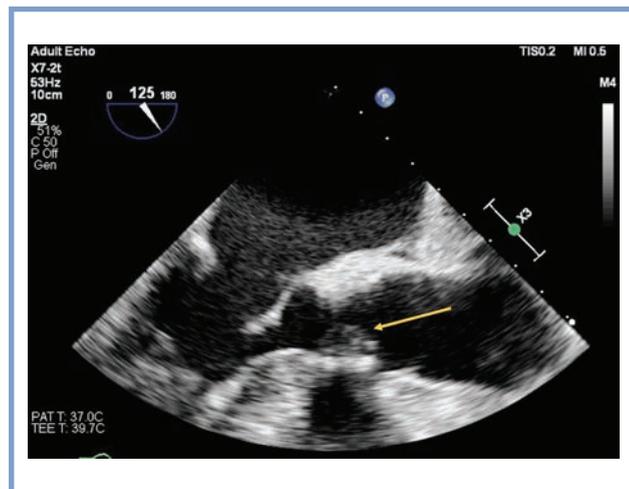


Рис. 3. Признаки тромбоза протеза аортального клапана у больного А. через 9 мес после транскатетерной имплантации аортального клапана, по данным трансторакальной эхокардиографии. Из личного архива М.И. Макеева.

Fig. 3. Transthoracic echocardiography in 9 months after TAVI. Thrombosis of aortic valve prosthesis.

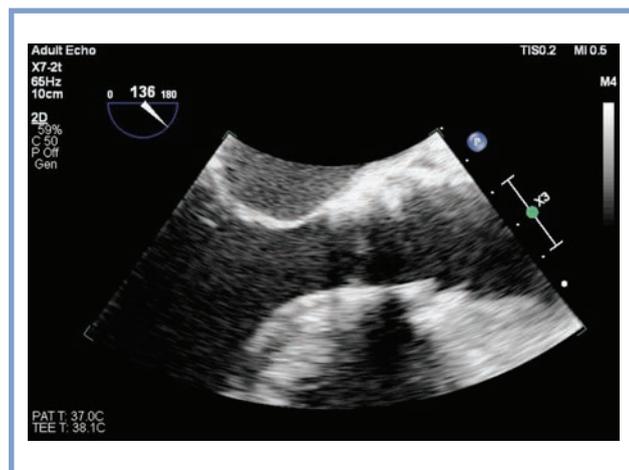


Рис. 4. Динамика лизиса тромбоза протеза аортального клапана у больного А., перенесшего транскатетерную имплантацию аортального клапана, на фоне антикоагулянтной терапии энوكсапарином натрия в дозе 70 мг × 2 раза/сут, по данным трансторакальной эхокардиографии. Из личного архива М.И. Макеева.

Fig. 4. Lysis of aortic valve thrombosis under anticoagulant therapy after previous TAVI.

в анамнезе, заболевание периферических сосудов, отсутствие предшествующей операции коронарного шунтирования, клиника стенокардии, низкий индекс массы тела и падения в анамнезе в течение последних 6 месяцев. Выявлены предикторы раннего постоперационного инсульта, связанные с процедурой: общее время пребывания в операционной, длительность нахождения катетера в теле пациента, быстрая электрокардиостимуляция в процессе вальвулопластики и репозиция клапана с помощью ловушки. Предикторами инсульта в отсроченном постоперационном периоде (от 11 дней до года) явились сниженный индекс массы тела, тяжелый кальциноз аорты, а наиболее прогностически значимым оказалось падение пациента в анамнезе в течение последних 6 месяцев [16].

В многоцентровое рандомизированное клиническое исследование PARTNER, протокол которого разработан для сравнения традиционной хирургической замены АК и ТИАК, включено 358 пациентов высокого хирургического риска с тяжелым аортальным стенозом, средний возраст больных составил 83,2 года. Первичными конечными точками являлись смерть от всех причин и повторная госпитализация, связанная с дисфункцией протеза. Вторичные конечные точки включали развитие сердечно-сосудистой смерти, тромботических и геморрагических осложнений, острой почечной недостаточности, декомпенсации ХСН, а также эхокардиографические характеристики клапанного протеза. Это исследование также подтвердило возможность проведения эндоваскулярной имплантации АК пациентам высокого кардиохирургического риска как альтернативы традиционному методу лечения. В данном исследовании предикторами инсульта, связанными с процедурой, при проведении ТИАК трансфеморальным доступом являлись более высокий пиковый градиент на АК до вмешательства, а также большая продолжительность постдилатации, тогда как длительность процедуры не влияла на частоту развития инсульта. Отсроченный инсульт наблюдался статистически значимо чаще у пациентов с анамнезом инсульта или ТИА, периферическим атеросклерозом, наличием ФП и деменции. Хирургическим предиктором инсульта в отдаленном периоде оказался меньший размер клапанного протеза [17].

Выполненный в 2016 г. метаанализ 64 исследований с участием 72 318 пациентов показал, что женский пол, хроническая болезнь почек и постпроцедурное возникновение ФП являются предикторами повышенного риска развития раннего инсульта после ТИАК [18]. Значимость ФП как предиктора инсульта общеизвестна. При этом следует отметить, что впервые возникшая ФП в раннем постоперационном периоде развивалась в среднем у каждого третьего больного, перенесшего ТИАК [18].

#### **Антитромботическая терапия после операции транскатетерной имплантации аортального клапана у больных с синусовым ритмом**

В соответствии с современными представлениями биологический клапан, используемый при ТИАК у больных с синусовым ритмом, не требует постоянной АКТ, которую назначают только больным ФП. Обновленные рекомендации ЕОК 2021 г. выступают за длительную монотерапию Аспирином больных, перенесших ТИАК и не имеющих иных показаний к антикоагулянтной терапии, подчеркивая, что назначение антикоагулянтов таким пациентам не рекомендовано [19].

#### **Сравнение монотерапии и двойной антиагрегантной терапии после транскатетерной имплантации аортального клапана у больных с синусовым ритмом**

До 2014 г. рутинным подходом к антитромботической терапии после ТИАК было назначение двойной антиагрегантной терапии. С 2014 г. публикуются результаты исследований, демонстрирующие лучший профиль безопасности при использовании монотерапии Аспирином по сравнению с двойной антиагрегантной терапией.

Так, в опубликованном в 2014 г. небольшом исследовании SAT-TAVI, включившем 120 больных, показано, что геморрагические осложнения развивались чаще среди пациентов, у которых применялась двойная антитромботическая терапия (ДАТТ), состоявшая из Аспирина и клопидогрела, в сравнении с монотерапией Аспирином (ДАТТ — 13,3% по сравнению с Аспирином — 5%;  $p=0,03$ ), при сопоставимой частоте конечных точек эффективности (ДАТТ — 1,7% по сравнению с Аспирином — 1,7%;  $p>0,05$ ). Несмотря на малочисленность групп, сами пациенты, включенные в исследование, были типичными для больных с критическим аортальным стенозом: средний возраст составил 81 год, больше 50% имели тяжелую ХСН, каждый пятый подвергался чрескожному коронарному вмешательству [20].

В исследовании ARTE (2017) сравнивали эффективность и безопасность ДАТТ Аспирином (80—100 мг/день) и клопидогрелом (75 мг/день) с монотерапией Аспирином (80—100 мг/день) в течение 3 мес после операции. Средний возраст больных составлял  $79\pm 9$  лет, большинство имели промежуточный и высокий риск в баллах по шкале стратификации кардиохирургического риска STS (в среднем  $6,3\pm 4,5\%$ ), более 80% больных страдали артериальной гипертензией, около 70% имели клинические признаки хронической болезни почек, около 25% имели ишемическую болезнь сердца в анамнезе. Частота больших и клинически значимых кровотечений была статистически значимо выше в группе ДАТТ по сравнению с группой монотерапии Аспирином (ДАТТ — 10,8% по сравнению с Аспирином — 3,6%; OR: 3,22;  $p=0,038$ ) при сопоставимой частоте ишемических событий: ишемический инсульт + ТИА (ДАТТ — 2,7% по сравнению с Аспирином — 0,9%;  $p=0,313$ ), инфаркт миокарда (ДАТТ — 3,6% по сравнению с Аспирином — 0,9%;  $p=0,175$ ) и смерти (ДАТТ — 6,3% по сравнению с Аспирином — 3,6%;  $p=0,370$ ) [21].

В японском исследовании 144 пациента, подвергнутых ТИАК, разделены на 2 подгруппы: монотерапия Аспирином ( $n=78$ ) по сравнению с двойной антиагрегантной терапией Аспирином и клопидогрелом ( $n=66$ ). Средний возраст больных составлял 83 года, риск развития осложнений по шкалам оценки риска кардиохирургических операций EuroSCORE и STS был высоким и очень высоким и составлял  $24,8\pm 16,9\%$  и  $11,4\pm 10,2\%$  соответственно. Через 1 год наблюдения после ТИАК «комбинированная» конечная точка, включающая смерть от всех причин, инфаркт миокарда, инсульт и развитие больших/клинически значимых кровотечений, встречалась значительно реже у пациентов группы монотерапии Аспирином, чем группы ДАТТ (Аспирин — 15,4% по сравнению с ДАТТ — 30,3%;  $p=0,031$ ) [22].

Итальянский регистр (F. D'Ascenzo и соавт.) включал в себя 1210 больных с тяжелым стенозом устья аорты среднего хирургического риска. Больные разделены на 2 равные группы, монотерапии Аспирином и ДАТТ, состоящую из клопидогрела и Аспирина. После 30-дневного

наблюдения показатели смертности от сердечно-сосудистых причин были ниже у пациентов, принимавших только Аспирин (ДАТТ — 4,1% по сравнению с Аспирином — 1,5%;  $p=0,003$ ), в основном за счет уменьшения числа крупных кровотечений (ДАТТ — 11,5% по сравнению с Аспирином — 6,6%;  $p<0,001$ ) и тяжелых сосудистых осложнений (ДАТТ — 10,7% по сравнению с Аспирином — 5,3%;  $p<0,001$ ) [23].

#### **Эффективность и безопасность прямых оральных антикоагулянтов у больных с синусовым ритмом, перенесших операцию транскатетерной имплантации аортального клапана**

Наряду с двойной антиагрегантной терапией с целью уменьшения риска развития тромботических осложнений у больных, не имеющих иных показаний к антикоагулянтной терапии, оценивалась эффективность прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК). В настоящее время доступны первые результаты исследований GALILEO [24] и ATLANTIS [25], наблюдение в рамках которых продолжается.

В исследование GALILEO включены 1 644 пациента среднего кардиохирургического риска без установленных показаний к пероральной антикоагулянтной терапии, медиана возраста составляла 80,6 года. После проведения успешной ТИАК комбинированная терапия ривароксабаном 10 мг в сутки и Аспирином 75–100 мг/сут сравнивается с традиционной ДАТТ, состоящей из клопидогрела 75 мг/сут и Аспирин 75–100 мг/сут. Комбинированную терапию назначали на 90 дней, по истечении которых продолжали монотерапию ривароксабаном 10 мг или Аспирином 75–100 мг. По предварительным результатам исследования, назначение ривароксабана, без показаний к приему АКТ, ассоциировано с более высоким риском смерти (ривароксабан — 5,8 по сравнению с ДАТТ — 3,4 на 100 пациенто-лет,  $p=0,03$ ), тромбэмболических осложнений (ривароксабан — 9,8 по сравнению с ДАТТ — 7,2 на 100 пациенто-лет,  $p=0,04$ ), а также кровотечений (ривароксабан — 4,3 по сравнению с ДАТТ — 2,8 на 100 пациенто-лет,  $p=0,08$ ), чем ДАТТ [24].

В исследование ATLANTIS на данный момент включено 1 510 пациентов, в основном с синусовым ритмом, среднего хирургического риска, средний возраст составляет 82 года, 53% включенных больных — женщины. В данном исследовании проводится сравнение эффективности апиксабана 10 мг/сут с ДАТТ, состоящей из Аспирин 75 мг/сут и клопидогрела 75 мг/сут в отсутствие четких показаний к пероральной антикоагулянтной терапии. Первичные результаты показали более высокую частоту смерти от всех причин в группе апиксабана по сравнению с ДАТТ (апиксабан — 7,2% по сравнению с ДАТТ — 5,5%), более частое достижение комбинированной конечной точки эффективности, включающей развитие сердечно-сосудистой смерти/инфаркта миокарда/инсульта: 10,5% по сравнению с 8,3%, однако частота развития больших и клинически значимых кровотечений сопоставима в сравниваемых группах (апиксабан — 6,7% по сравнению с ДАТТ — 6,4%,  $p=0,61$ ). Частота тромбоза клапана была ниже у больных, принимавших апиксабан, однако это не повлияло на клинические исходы [25].

В исследование, выполненное E.W. Noly и соавт., включено 514 больных, средний возраст которых составил 80,4 года, медиана баллов по шкале EuroSCORE — 18,49. В исследовании сравнивалась эффективность и безопас-

ность ДАТТ Аспирином и клопидогрелом с комбинированной терапией антикоагулянтном (в большинстве случаев фенопрокумоном) и клопидогрелом в течение минимум 3 мес с последующей монотерапией Аспирином и АКТ. Существенных различий в конечных точках эффективности (ДАТТ — 21,5% по сравнению с АКТ+ клопидогрел — 19,7%,  $p=0,61$ ) и безопасности (ДАТТ — 25,1% по сравнению с АКТ+клопидогрел — 27,8%,  $p=0,53$ ) в исследуемых подгруппах не наблюдалось, однако в группе ПОАК наблюдалось снижение частоты тромбоза клапана (ДАТТ — 2,5% по сравнению с АКТ+клопидогрел — 0%,  $p=0,02$ ), клиническая значимость которого не совсем ясна [26].

На данный момент продолжают несколько крупных рандомизированных исследований, также посвященных оценке эффективности и безопасности использования пероральных антикоагулянтов у больных с синусовым ритмом после ТИАК. В исследовании AVATAR сравнивается эффективность и безопасность монотерапии Аспирином с антикоагулянтной терапией АВК или ПОАК (при назначении АВК рекомендовано поддержание МНО в диапазоне 2–3, среди ПОАК назначаются апиксабан и эдоксабана тозилата моногидрат) [27]. Продолжается исследование POPular-TAVI, в котором сравнивается монотерапия антикоагулянтами с терапией, состоящей из антикоагулянта и клопидогрела [28].

Тем не менее опубликованные к настоящему времени исследования позволили экспертам ЕОК высказаться против использования пероральных антикоагулянтов после ТИАК у больных, не имеющих иных показаний к длительной антикоагулянтной терапии. Таким больным назначают двойную антитромбоцитарную терапию, состоящую из Аспирин 75–100 мг/сут и клопидогрела 75 мг/сут сроком на 3–6 мес, по истечении которого продолжается монотерапия Аспирином. Следует иметь в виду возможность назначения монотерапии Аспирином больным, не имеющим показаний (острый коронарный синдром/чрескожное коронарное вмешательство).

#### **Антитромботическая терапия у больных с фибрилляцией предсердий, подвергаемых операции транскатетерной имплантации аортального клапана**

ФП является независимым фактором риска развития инсульта, в том числе инвалидизирующего и фатального [29, 30]. Наличие у пациента мужского пола с ФП оценки по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 2 балла, а у женщины — 3 балла является строгим показанием к приему пероральных антикоагулянтов, при этом предпочтение следует отдавать ПОАК.

ФП регистрируется в среднем у каждого третьего пациента среди больных, подвергаемых ТИАК. Следует учитывать, что больные со стенозом устья аорты характеризуются старческим возрастом и имеют высокую оценку в баллах по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, а проведение операции протезирования АК у больного ФП связано с более высокой частотой развития инсульта как в раннем, так и в отдаленном периоде. Получены данные о том, что у 14% больных в течение первого месяца после ТИАК впервые возникают эпизоды ФП, которые также ассоциированы с высоким риском развития инсульта.

Долгое время вопрос о возможности применения монотерапии антикоагулянтами после ТИАК у таких больных оставался предметом дискуссии.

В исследовании PARTNER выполнено сравнение эффективности и безопасности монотерапии антикоагулянтном

(АВК с поддержанием МНО в диапазоне 2–3) с комбинированной антитромботической терапией (АВК+клопидогрел) в течение 3 мес [31]. Средний возраст исследуемых больных составил  $82,9 \pm 6,7$  года, большинство (96,7%) пациентов имело оценку по шкале  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  4 балла и более. Результаты исследования подтвердили возможность назначения монотерапии антикоагулянтами — частота ишемических событий была сопоставима в сравниваемых группах (АВК+ клопидогрел — 6,6% по сравнению с АВК — 5,6%,  $p=0,53$ ), тогда как частота кровотечений была значительно выше у пациентов, получающих комбинированную антитромботическую терапию (АВК + клопидогрел — 36% по сравнению с АВК — 18%,  $p=0,02$ ).

В недавнем исследовании, выполненном Abdul-Jawad Altisent и соавт., в которое включен 621 больной после ТИАК, также показано, что добавление антиагрегантной терапии (Аспирин или клопидогрел) к варфарину по сравнению с монотерапией варфарином не привело к снижению частоты инсульта (5%, по сравнению с 5,2%; 95% ДИ: 0,45–3,48;  $p=0,67$ ), тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (13,9% по сравнению с 16,3%; 95% ДИ: 0,75–2,36;  $p=0,33$ ) или смерти (22,8% по сравнению с 19,2%; 95% ДИ: 0,58–1,50;  $p=0,76$ ) у пациентов, в то же время риск больших и клинически значимых кровотечений статистически значимо увеличился (14,9% по сравнению с 24,4%; 95% ДИ: 1,05–3,28;  $p=0,04$ ) [32].

Несмотря на полученные результаты, свидетельствующие о повышении риска развития кровотечений при комбинированной терапии у больных ФП, перенесших ТИАК, учитывая пожилую и старческую возрастную группу, а соответственно, и высокую частоту коронарного атеросклероза, у подобных больных при наличии показаний перед ТИАК проводят предварительную реваскуляризацию миокарда, которая требует назначения многокомпонентной антитромботической терапии (в подавляющем большинстве случаев состоящая из перорального антикоагулянта и клопидогрела).

Следует отметить, что в соответствии с рекомендациями 2021 г. для пациентов ФП, подвергаемых ТИАК, в отсутствие строгих показаний к назначению антиагрегантной терапии рекомендована монотерапия пероральным антикоагулянтом.

#### Антитромботическая терапия в процессе операции транскатетерной имплантации аортального клапана

С целью уменьшения риска развития интраоперационных и послеоперационных кровотечений у больных ФП в процессе ТИАК важно одновременно оценить риск развития кровотечений, связанный как с наличием сопутствующих заболеваний, так и вмешательством, а также риск развития тромбоэмболических осложнений.

Операция ТИАК относится к вмешательствам, связанным с высоким риском развития кровотечений [33]. С целью снижения риска развития интраоперационных и послеоперационных кровотечений ПОАК должны быть отменены за 48 часов до операции (с возможным удлинением времени отмены для больного со сниженной функцией почек, что особенно важно при терапии дабигатрана этексилатом) [34]. При этом рутинное использование «терапии моста» (назначение низкомолекулярного гепарина на время отмены перорального антикоагулянта) не рекомендовано [35].

«Терапия моста» показана больным, получающим варфарин, при высоком риске развития тромбоэмболических осложнений (протез митрального клапана, ревматическое поражение клапанов, недавний инсульт/ТИА в анамнезе). Переход на парентеральное введение низкомолекулярного гепарина также следует рассмотреть у больных с крайне высоким риском по шкале  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  (7 баллов и более) [36]. Во всех остальных случаях показана временная отмена варфарина на 3–5 дней без использования «терапии моста».

В случае проведения операции на фоне антиагрегантной терапии ее отмена перед вмешательством не требуется (таблица).

#### Тактика периоперационного ведения больных, подвергаемых транскатетерной имплантации аортального клапана, в зависимости от антитромботической терапии

##### Perioperative management of patients undergoing TAVI depending on antithrombotic therapy

Антиагрегантная терапия:		
Монотерапия ацетилсалициловой кислотой		Отмена не требуется
Двойная антиагрегантная терапия		Отмена не требуется
Пероральные антикоагулянты:		
Препарат	Стандартная тактика	Особые указания
Варфарин	Нет крайне высокого риска развития инсульта*: — временная отмена варфарина до достижения уровня МНО менее 1,8 без использования «терапии моста»	Крайне высокий риск развития тромбоза (протез митрального клапана, ревматическое поражение клапанов, недавний инсульт/ТИА в анамнезе): — использовать «терапию моста» — переход на терапию низкомолекулярным гепарином в дозе, рекомендованной для лечения венозного тромбоза на фоне отмены варфарина при достижении МНО 2,0 и ниже)
Апиксабан	Отмена за 48 ч до операции	Рассмотреть вопрос об удлинении времени отмены дополнительно на 12 ч
Ривароксабан	Отмена за 48 ч до операции	Рассмотреть вопрос об удлинении времени отмены дополнительно на 12 ч
Дабигатрана этексилат	Отмена за 48 ч при КлКр $\geq 80$ мл/мин до операции	Удлинение времени отмены при КлКр 50–79 мл/мин до 60 ч и при КлКр 30–49 мл/мин до 72 ч

Примечание. \* — крайне высокий расчетный риск развития инсульта,  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  7 и более баллов; МНО — международное нормализованное отношение; ТИА — транзиторная ишемическая атака; КлКр — клиренс креатинина.

## Заключение

Транскатетерная имплантация аортального клапана, будучи вмешательством, разработанным для больных высокого операционного риска, в настоящее время используется все чаще, расширяя показания за счет больных умеренного и низкого риска. Накопленные данные позволяют персонализировать подходы к антитромботической терапии. Современные рекомендации допускают назначение монотерапии ацетилсалициловой кислотой после операции транскатетерной имплантации аортального клапана у больных с синусовым ритмом, не имеющих показаний к двойной антиагрегантной терапии. Больным с фибрил-

ляцией предсердий рекомендована монотерапия пероральным антикоагулянтом. При сочетании ишемической болезни сердца, требующей реваскуляризации с установкой стентов, проводится многокомпонентная антитромботическая терапия, в подавляющем большинстве случаев состоящая из перорального антикоагулянта и клопидогрела.

Безопасность раннего и отдаленного послеоперационного периода, во многом определяемая адекватной антитромботической терапией, остается предметом активного изучения.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2006;82(6):2111-2115. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.07.048>
- Iung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, Gohlke-Bärwolf C, Boersma E, Ravaut P, Vahanian A. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *European Heart Journal*. 2005;26(24):2714-2720. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi471>
- Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(23):2187-2198. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103510>
- Gilard M, Eltchaninoff H, Iung B, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, Leprince P, Leguerrier A, Lieve M, Prat A, Teiger E, Lefevre T, Humbert D, Tchetché D, Carrié D, Albat B, Cribier A, Rioufol G, Sudre A, Blanchard D, Collet F, Dos Santos P, Meneveau N, Tirouvanziam A, Caussin C, Guyon P, Boschot J, Le Breton H, Collart F, Houel R, Delpine S, Souteyrand G, Favereau X, Ohlmann P, Doisy V, Grollier G, Gommeaux A, Claudel JP, Bourlon F, Bertrand B, Van Belle E, Laskar M; FRANCE 2 Investigators. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(18):1705-1715. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1114705>
- Rodés-Cabau J, Webb JG, Cheung A, Ye J, Dumont E, Feindel CM, Osten M, Natarajan MK, Velianou JL, Martucci G, DeVarennes B, Chisholm R, Peterson MD, Lichtenstein SV, Nietlispach F, Doyle D, DeLarochelière R, Teoh K, Chu V, Dancea A, Lachapelle K, Cheema A, Latter D, Horlick E. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(11):1080-1090. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.12.014>
- Humbert D, Pontnau F, Messika-Zeitoun D, Descoutures F, Détaint D, Cuffe C, Sordi M, Laissy JP, Alkholder S, Brochet E, Iung B, Depoix JP, Nataf P, Vahanian A. Feasibility and outcomes of transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with stenotic bicuspid aortic valves. *American Journal of Cardiology*. 2012;110(6):877-883. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.04.064>
- Rahhab Z, El Faquir N, Tchetché D, Delgado V, Kodali S, Mara Vollema E, Bax J, Leon MB, Van Mieghem NM. Expanding the indications for transcatheter aortic valve implantation. *Nature Reviews. Cardiology*. 2020;17(2):75-84. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0254-6>
- Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, Pichard AD, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto WY, Williams MR, Kereiakes A, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Moses JW, Trento A, Brown DL, Fearon WF, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Anderson WN, Alu MC, Webb JG; PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *The New England Journal of Medicine*. 2016;374(17):1609-1620. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1514616>
- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Muñoz DR, Rosenhek R, Sjögren J, Mas PT, Vahanian A, Walthert T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease. *Revista Espanola de Cardiologia*. 2018;71(2):110. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.12.013>
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, Jneid H, Mack MJ, McLeod CJ, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM 3rd, Thompson A. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135(25):1159-1195. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000503>
- Chakravarty T, Sondergaard L, Friedman J, De Backer O, Berman D, Kofoed KF, Jilalawi H, Shiota T, Abramowitz Y, Jørgensen TH, Rami T, Israr S, Fontana G, de Knecht M, Fuchs A, Lyden P, Trento A, Bhatt DL, Leon MB, Makkar RR; RESOLVE; SAVORY Investigators. Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. *Lancet*. 2017;389(10087):2383-2392. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30757-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30757-2)
- Hansson NC, Grove EL, Andersen HR, Leipsic J, Mathiassen ON, Jensen JM, Jensen KT, Blanke P, Leetmaa T, Tang M, Krusell LR, Klaaborg KE, Christiansen EH, Terp K, Terkelsen CJ, Poulsen SH, Webb J, Botker HE, Norgaard BL. Transcatheter Aortic Valve Thrombosis: Incidence, Predisposing Factors, and Clinical Implications. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(19):2059-2069. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.08.010>
- Holmes DR Jr, Mack MJ, Kaul S, Agnihotri A, Alexander KP, Bailey SR, Calhoun JH, Carabello BA, Desai MY, Edwards FH, Francis GS, Gardner TJ, Kappetein AP, Linderbaum JA, Mukherjee C, Mukherjee D, Otto CM, Ruiz CE, Sacco RL, Smith D, Thomas JD. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(13):1200-1254. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.001>
- Daneault B, Kirtane AJ, Kodali SK, Williams MR, Genereux P, Reiss GR, Smith CR, Moses JW, Leon MB. Stroke associated with surgical and transcatheter treatment of aortic stenosis: a comprehensive review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(21):2143-2150. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.024>
- Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, Fontana GP, Dewey TM, Thourani VH, Pichard AD, Fischbein M, Szeto WY, Lim S, Greason KL, Teirstein PS, Malaisrie SC, Douglas PS, Hahn RT, Whisenant B, Zajarias A, Wang D, Akin JJ, Anderson WN, Leon MB; PARTNER Trial Investigators. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *The New England Journal of Medicine*. 2012;366(18):1686-1695. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200384>
- Kleiman NS, Maini BJ, Reardon MJ, Conte J, Katz S, Rajagopal V, Kauten J, Hartman A, McKay R, Hagberg R, Huang J, Popma J; CoreValve Investigators. Neurological Events Following Transcatheter Aortic Valve Replacement and Their Predictors: A Report from the CoreValve Trials. *Circulation. Cardiovascular Interventions*. 2016;9(9):e003551. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003551>

17. Kapadia S, Agarwal S, Miller DC, Webb JG, Mack M, Ellis S, Herrmann HC, Pichard AD, Tuzcu EM, Svensson LG, Smith CR, Rajeswaran J, Ehrlinger J, Kodali S, Makkari R, Thourani VH, Blackstone EH, Leon MB. Insights into Timing, Risk Factors, and Outcomes of Stroke and Transient Ischemic Attack after Transcatheter Aortic Valve Replacement in the PARTNER Trial (Placement of Aortic Transcatheter Valves). *Circulation. Cardiovascular Interventions*. 2016;9(9):e002981. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002981>
18. Auffret V, Regueiro A, Del Trigo M, Abdul-Jawad Altisent O, Campelo-Parada F, Chiche O, Puri R, Rodés-Cabau J. Predictors of Early Cerebrovascular Events in Patients With Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(7):673-684. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.065>
19. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Jung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schäfers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *European Heart Journal*. 2012;33(19):2451-2496. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs109>
20. Stabile E, Pucciarelli A, Cota L, Sorropago G, Tesorio T, Salemm L, Popusoi G, Ambrosini V, Cioppa A, Agrusta M, Catapano D, Moscarello C, Trimarco B, Esposito G, Rubino P. SAT-TAVI (single antiplatelet therapy for TAVI) study: a pilot randomized study comparing double to single antiplatelet therapy for transcatheter aortic valve implantation. *International Journal of Cardiology*. 2014;174(3):624-627. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.04.170>
21. Rodés-Cabau J, Masson JB, Welsh RC, García Del Blanco B, Pelletier M, Webb JG, Al-Qoofi F, Gèneux P, Maluenda G, Thoenes M, Paradis JM, Chamandi C, Serra V, Dumont E, Côté M. Aspirin Versus Aspirin Plus Clopidogrel as Antithrombotic Treatment Following Transcatheter Aortic Valve Replacement With a Balloon-Expandable Valve: The ARTE (Aspirin Versus Aspirin + Clopidogrel Following Transcatheter Aortic Valve Implantation) Randomized Clinical Trial. *JACC. Cardiovascular Interventions*. 2017;10(13):1357-1365. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.04.014>
22. Ichibori Y, Mizote I, Maeda K, Onishi T, Ohtani T, Yamaguchi O, Torikai K, Kuratani T, Sawa Y, Nakatani S, Sakata Y. Clinical Outcomes and Bioprosthetic Valve Function After Transcatheter Aortic Valve Implantation Under Dual Antiplatelet Therapy vs. Aspirin Alone. *Circulation Journal*. 2017;81(3):397-404. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-0903>
23. D'Ascenzo F, Verardi R, Visconti M, Conrotto F, Scacciarella P, Dziewierz A, Stefanini GG, Paradis JM, Omedé P, Kodali S, D'Amico M, Rinaldi M, Salizzoni S. Independent impact of extent of coronary artery disease and percutaneous revascularisation on 30-day and one-year mortality after TAVI: a meta-analysis of adjusted observational results. *EuroIntervention*. 2018;14(11):e1169-e1177. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-18-00098>
24. Windecker S, Tjijss J, Giustino G, Guimarães AH, Mehran R, Valgimigli M, Vranckx P, Welsh RC, Baber U, van Es GA, Wildgoose P, Volkl AA, Zazula A, Thomitzek K, Hemmrich M, Dangas GD. Trial design: Rivaroxaban for the prevention of major cardiovascular events after transcatheter aortic valve replacement: Rationale and design of the GALILEO study. *American Heart Journal*. 2017;184:81-87. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.10.017>
25. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA*. 1999;282(21):2019-2026. <https://doi.org/10.1001/jama.282.21.2019>
26. Holy EW, Kebernik J, Allali A, El-Mawady M, Richardt G, Abdel-Wahab M. Comparison of dual antiplatelet therapy versus oral anticoagulation following transcatheter aortic valve replacement: A retrospective single-center registry analysis. *Cardiology Journal*. 2017;24(6):649-659. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2017.0050>
27. Kappetein AP, Head SJ, Génèreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, Brott TG, Cohen DJ, Cutlip DE, van Es GA, Hahn RT, Kirtane AJ, Krucicoff MW, Kodali S, Mack MJ, Mehran R, Rodés-Cabau J, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW, Leon MB. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *European Heart Journal*. 2012;33(19):2403-2418. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs255>
28. Brouwer J, Nijenhuis VJ, Delewi R, Hermanides RS, Holvoet W, Dubois CLF, Frambach P, De Bruyne B, van Houwelingen GK, Van Der Heyden JAS, Toušek P, van der Kleij F, Buyschaert I, Schotborgh CE, Ferdinande B, van der Harst P, Roosen J, Peper J, Thielen FWF, Veenstra L, Chan Pin Yin DRPP, Swaans MJ, Rensing BJWM, van 't Hof AWJ, Timmers L, Kelder JC, Stella PR, Baan J, Ten Berg JM. Aspirin with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(15):1447-1457. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2017815>
29. Miyasaka Y, Barnes ME, Bailey KR, Cha SS, Gersh BJ, Seward JB, Tsang TS. Mortality trends in patients diagnosed with first atrial fibrillation: a 21-year community-based study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(9):986-992. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.10.062>
30. Sannino A, Gargiulo G, Schiattarella GG, Perrino C, Stabile E, Losi MA, Galderisi M, Izzo R, de Simone G, Trimarco B, Esposito G. A meta-analysis of the impact of pre-existing and new-onset atrial fibrillation on clinical outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*. 2016;12(8):1047-1056. [https://doi.org/10.4244/EIJ15M11\\_12](https://doi.org/10.4244/EIJ15M11_12)
31. Summers MR, Leon MB, Smith CR, Kodali SK, Thourani VH, Herrmann HC, Makkari RR, Pibarot P, Webb JG, Leipsic J, Alu MC, Crowley A, Hahn RT, Kapadia SR, Tuzcu EM, Svensson L, Cremer PC, Jaber WA. Prosthetic Valve Endocarditis after TAVR and SAVR: Insights from the PARTNER Trials. *Circulation*. 2019;140(24):1984-1994. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041399>
32. Abdul-Jawad Altisent O, Durand E, Muñoz-García AJ, Nombela-Franco L, Cheema A, Kefer J, Gutierrez E, Benítez LM, Amat-Santos IJ, Serra V, Eltchaninoff H, Alnasser SM, Elizaga J, Dager A, García Del Blanco B, Ortas-Nadal Mdel R, Marsal JR, Campelo-Parada F, Regueiro A, Del Trigo M, Dumont E, Puri R, Rodés-Cabau J. Warfarin and Antiplatelet Therapy Versus Warfarin Alone for Treating Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC. Cardiovascular Interventions*. 2016;9(16):1706-1717. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.06.025>
33. Muscente F, De Caterina R. Risk of stroke after transcatheter aortic valve implant: the role of the new oral anticoagulants. *European Heart Journal Supplements*. 2019;21(suppl B):50-51. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suz016>
34. Панченко Е.П., Комаров А.Л., Кропачева Е.С., Добровольский А.Б. Протокол ведения пациентов, нуждающихся в длительном приеме антиромботической терапии, при инвазивных вмешательствах. *Кардиологический вестник*. 2020;2:63-68.  
Panchenko EP, Komarov AL, Kropacheva ES, Dobrovolskij AB. Protocol for the management of patients who need long-term antithrombotic therapy with invasive interventions. *Kardiologicheskij vestnik*. 2020;2:63-68. (In Russ.). <https://doi.org/10.36396/MS.2020.65.42.009>
35. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021;42(5):373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
36. Garwood CL, Korkis B, Grande D, Hanni C, Morin A, Moser LR. Anticoagulation Bridge Therapy in Patients with Atrial Fibrillation: Recent Updates Providing a Rebalance of Risk and Benefit. *Pharmacotherapy*. 2017;37(6):712-724. <https://doi.org/10.1002/phar.1937>

Поступила 13.09.2021

Received 13.09.2021

Принята к печати 15.09.2021

Accepted 15.09.2021

## Влияние гликозаминогликановых производных на функционирование гиалуронидазы. Экспериментальное исследование воздействия на нативный и модифицированный фермент

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

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

### Резюме

Биохимическим моделированием взаимодействия гиалуронидазы с гликозаминогликанами (ГАГ) их ковалентным присоединением к ферменту продемонстрировано, что полимерные ГАГ (хондроитинсульфат, гиалуронан) способствуют стабилизации биокатализатора, а сополимерные (гепарин, дерматансульфат) в заметной мере инактивируют его. Отмеченные разнонаправленные эффекты ассоциируются со структурными различиями исследованных ГАГ, связанных с C-5 эпимеризацией остатков глюкуроновой и идуроновой кислот, разным влиянием  $\alpha(1-4)$  и  $\alpha(1-3)$  в сравнении с действием  $\beta(1-4)$  и  $\beta(1-3)$  гликозидных связей. Изучение гликозилирования гиалуронидазы ди- и моносахаридами обнаружило выраженное влияние на эндогликозидазную активность фермента C-4 эпимеров галактозы в сравнении с глюкозой, заметные эффекты гликирования биокатализатора смесью дисахаридов (лактозы, целлобиозы, мальтозы), важность для регуляции функционирования фермента наличия его многообразного многоконтантного микроокружения. Выявление механизма регуляции эндогликозидазной активности гиалуронидазы обоснованно востребовало применения новых исследовательских подходов с последовательным изучением конформационных изменений молекулы биокатализатора при его взаимодействии с ГАГ лигандами.

**Ключевые слова:** гиалуронидаза, гликозаминогликаны, лиганды, молекулярный докинг, гепарин, хондроитин, хондроитинсульфат, молекулярная динамика, 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. Экспериментальное исследование воздействия на нативный и модифицированный фермент. *Кардиологический вестник*. 2021;16(3):15–22. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211603115>

## Influence of glycosaminoglycan derivative on hyaluronidase function. Experimental study of effect on native and modified enzyme

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

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

### Abstract

Biochemical modeling of interaction between hyaluronidase and glycosaminoglycans (GAG) by their covalent attachment to enzyme had demonstrated that polymeric GAG (chondroitin sulfate, hyaluronan) contributed to stabilization of biocatalyst while copolymeric GAG (heparin, dermatan sulfate) inactivated the enzyme. These diversified effects are associated with structural distinctions of GAG following C-5 epimerization of glucuronic and iduronic acid residues, different effects of  $\alpha[1-4]$  and  $\alpha[1-3]$  compared to influence of  $\beta[1-4]$  and  $\beta[1-3]$  glycosidic linkages. Analysis of hyaluronidase glycosylation by di- and monosaccharides had shown significant influence of galactose C-4 epimers on endoglycosidase activity of enzyme compared to glucose, effective glycosylation of biocatalyst by disaccharide mixture (lactose, cellobiose, maltose) and importance of multiform microenvironment for enzyme function regulation. Elucidation of regulation mechanism for endoglycosidase activity of hyaluronidase required the new researching approaches with sequential study of conformational alterations of biocatalyst molecule during its interaction with GAG ligands.

**Keywords:** hyaluronidase, glycosaminoglycans, glucose, galactose, heparin, chondroitin sulfate, lactose, maltose, cellobiose.

**Information about the authors:**Maksimenko A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7431-231X>; e-mail: alex.v.maks@mail.ruSakharova Y.S. — <https://orcid.org/0000-0002-1584-9731>Beabealashvili R.S. — <https://orcid.org/0000-0002-3293-7071>**Corresponding author:** Maksimenko A.V. — e-mail: alex.v.maks@mail.ru**To cite this article:**

Maksimenko AV, Sakharova YS, Beabealashvili RS. Influence of glycosaminoglycan derivative on hyaluronidase function.

Experimental study of effect on native and modified enzyme. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(3):15–22. (In Russ.).<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211603115>

## Введение

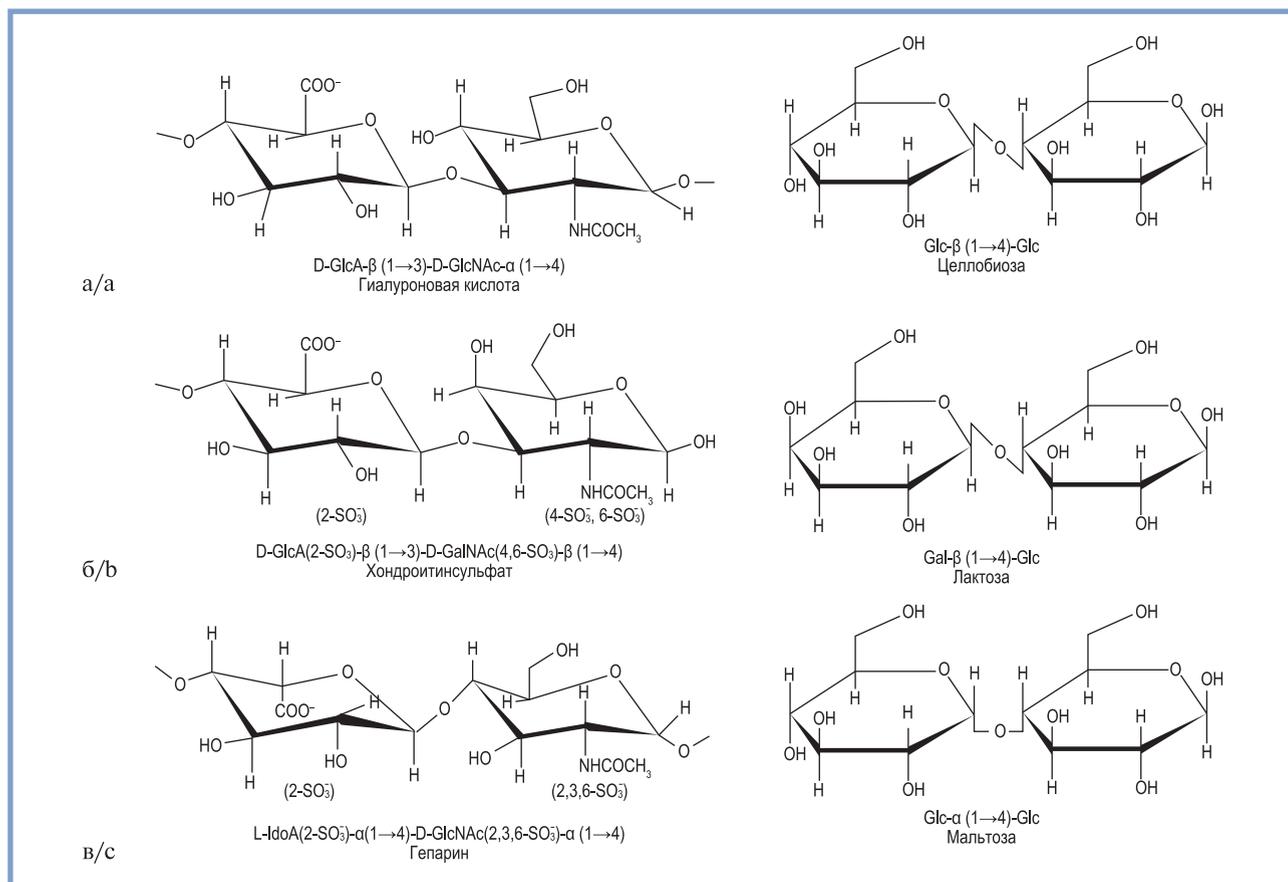
Пониманию механизма действия высокомолекулярных соединений в организме служат исследования их реакций с микроокружением этих макромолекул. В таких процессах участвуют разнообразные агенты высокой и низкой молекулярной массы, своим воздействием регулируя функционирование полимерных биологически активных веществ (в частности, изменяя целостность эндотелиального гликокаликса, уровень ферментативной активности биокатализаторов, клеточный рост и миграцию/распространение опухолей). Выявление при этом закономерностей патологического развития поражений способствует обоснованию и определению дизайна эффективных лекарственных средств нового поколения. В настоящее время заметное исследовательское внимание вызывает изучение комплексообразования белков с гликозаминогликанами (ГАГ), цепную структуру которых отличает наличие сотен индивидуальных сахаров, каждый из которых может быть сульфатирован по различным позициям и в разной степени. Установление значения такого разнообразия в ГАГ и родственных им соединениях является важной целью гликобиологии. Заметные успехи в изучении структуры и функций ГАГ достигнуты благодаря применению методов биохимического, структурного и молекулярного моделирования и способствовали выяснению конформационных свойств этих сложных молекул, установлению структурных детерминант их взаимодействия с белками и разработки молекул модельных терапевтических агентов, структурно сходных с ГАГ [1, 2]. Формирование соотношения между структурой ГАГ и природой их взаимодействия с разными белками определяет успешность разработки ГАГ-подобных лекарственных средств. Вместе с тем развитие экспериментальных подходов, отраженное в настоящей работе, стало превращаться из-за мириадного разнообразия взаимодействующих ферментных и сахаридных структур в безмерное накопление исследовательских данных без их внятного доказательного объяснения. Застойный характер ситуации оказался преодолимым благодаря использованию вычислительных методов изучения, последовательно представленных во второй части этого обзорного представления.

### Биохимическое исследование взаимодействия гиалуронидазы с гликозаминогликанами

Моделирование ГАГ микроокружения тестикулярной гиалуронидазы (ответственной *in vivo* за катаболизм гиалуронана) осуществлялось в результате многоточечного ковалентного присоединения к ферменту гликанов после их активации бензохиноном [3]. По своему составу ГАГ

предстают гетерополимерами, высокомолекулярная цепь которых состоит из звеньев повторяющихся дисахаридных последовательностей из остатков гексуроновых кислот и гексозамина (**рис. 1**). Ковалентное конъюгирование гиалуронидазы с ГАГ происходит через поверхностные аминогруппы фермента, меняя их доступность для взаимодействия с титрующим агентом — тринитробензолсульфокислотой — позволяя с его помощью контролировать степень модификации биокатализатора [4]. Вид ГАГ модификаторов гиалуронидазы определял эффекты их воздействия. Дерматансульфат (степень модификации аминогрупп гиалуронидазы 30—33%), гепарин (степень модификации 68—70%) вызывали заметную инактивацию биокатализатора при конъюгировании с такими сополимерными (построенных из альтернативных мономерных звеньев двух и более типов) ГАГ (остаточная ферментативная активность 25—27 и 46—50% от исходной при pH 5,5, соответственно, и 20—22 и 28—30% при pH 7,5, **рис. 2**). Модификация гиалуронидазы полимерными (построенными из одинаковых звеньев, то есть из мономерных звеньев одного типа) ГАГ (хондроитинсульфат, гиалуронан) способствовала сохранению высокого уровня остаточной ферментативной активности. У конъюгата гиалуронидаза-хондроитинсульфат она оказалась 76—78% от начальной даже при достижении высокой степени модификации фермента 82—88% (**см. рис. 1**) [3, 5]. Следует отметить, что хондроитинсульфатное микроокружение биокатализатора проявляет наибольший стабилизирующий эффект как в отношении уровня сохраняемой после конъюгирования остаточной эндогликозидазной активности гиалуронидазы, так и в отношении снижения ее ингибируемости гепарином (**см. рис. 2**). Образование вокруг глобулы гиалуронидазы (при ее конъюгировании с ГАГ) углеводной оболочки способствует развитию взаимодействий, изменяющих стабильность структуры фермента (**см. рис. 2**).

Высокомолекулярная природа модифицирующих биокатализатор ГАГ обуславливает создание вокруг фермента олигосахаридных слоев, эффекты которых во многом определяются взаимодействием структурных элементов реагентов по центрам их связывания (центрам присоединения на молекулярной поверхности гиалуронидазы и структурным особенностям/различиям дисахаридных звеньев ГАГ). Надо подчеркнуть заметные сложности в современном установлении последовательностей ГАГ из-за относительно недостаточно развитой гликомики и неполного понимания контроля биосинтеза ГАГ в эндоплазматическом ретикулуме и аппарате Гольджи [6]. Различие структурных звеньев полимерных и сополимерных ГАГ (**см. рис. 1**) позволяет связать больший эффект инактивации фермента (**см. рис. 2**) с присутствием в составе ГАГ остатков идуро-



**Рис. 1. Дисахаридные звенья гликозаминогликанов и структурные формулы дисахаридов.**

а — гиалуроновая кислота (гиалуронан) и целлобиоза; б — хондроитинсульфат и лактоза, в — гепарин, гепарансульфат и мальтоза. В круглых скобках указаны возможные центры сульфатирования ( $2\text{-SO}_3^-$ ), ( $2, 3, 6\text{-SO}_3^-$ ) составных компонентов дисахаридных звеньев гликозаминогликанов. а, б, в (слева) — гликозаминогликаны и галактозаминогликаны; справа — структурные аналоги полимерных звеньев гликозаминогликанов и галактозаминогликанов.

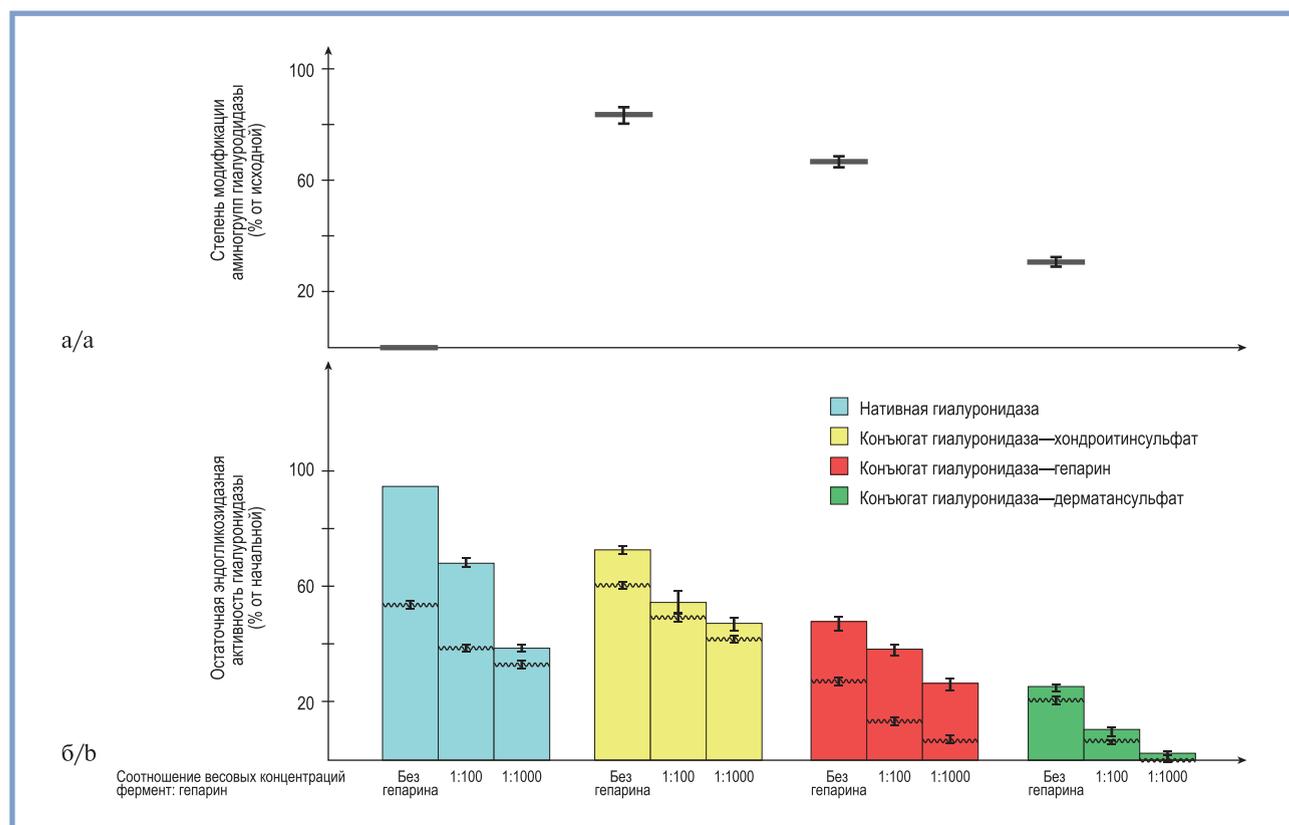
**Fig. 1. Disaccharide units of glycosaminoglycans and structural formulas of disaccharides.**

a — hyaluronic acid (hyaluronan) and cellobiose, b — chondroitin sulfate and lactose, c — heparin, heparan sulfate and maltose. Possible centers of sulfation ( $2\text{-SO}_3^-$ ), ( $2, 3, 6\text{-SO}_3^-$ ) of disaccharide units of glycosaminoglycans are indicated in parentheses; a, b, c (left) — glycosaminoglycans and galactosaminoglycans; on the right — structural analogs of polymer units of glycosaminoglycans and galactosaminoglycans.

новой кислоты (IdoA, гепарин, дерматансульфат L-IdoA- $\alpha(1-3)\text{-D-GalNAc}(4,6\text{-SO}_3^-)\beta(1-4)$ ),  $\alpha(1-4)$  (гепарин) и  $\alpha(1-3)$  (дерматансульфат) гликозидных связей [3]. В составе структурных звеньев рассматриваемых нами ГАГ (см. рис. 1) имеются остатки IdoA и GlcA. IdoA может быть представлена, по меньшей мере, в трех конформациях  ${}^4C_1$ ,  ${}^1C_4$  и  ${}^2S_0$ , тогда как GlcA имеет только стабильную  ${}^4C_1$  конформацию. Такое положение предполагает структурные отличия ГАГ, обусловленные особенностями отмеченных C-5 эпимеров L-IdoA и D-GlcA [7]. Следует заметить, что проницаемость эндотелиального гликокаликса определяется его ГАГ гиалуронаном ( $-4(\text{GlcA}\text{-}\beta(1-3)\text{-GlcNAc}\text{-}\beta(1-))_n$ ), а величина объема регулируется протеогликанами [8, 9]. Доминирующие в пространстве последних ГАГ демонстрируют зависимость своих размеров от состава звеньев ГАГ цепей и не зависят от изменения последовательностей [10]. Звенья IdoA увеличивают объем и жесткость ГАГ, а звенья GlcA снижают их пластичность. По этим причинам, возможно, гепарансульфат содержит микроархитектурные элементы для мультивалентного связывания с факторами роста и коллагеном [10], а остатки IdoA (в сравнении с остатками GlcA) отличаются большим деформирующим воздействием на структуру гиалуронидазы, обуславливая сравнительно сниженный

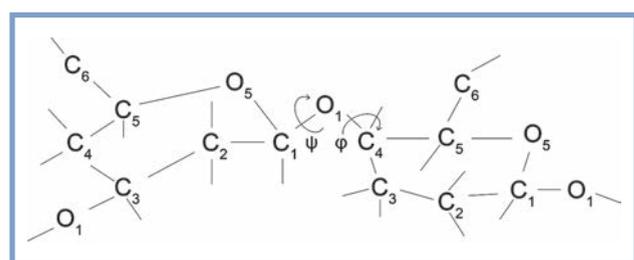
уровень остаточной активности фермента при его модификации гепарином или дерматансульфатом по сравнению с присоединением к хондроитинсульфату (см. рис. 2).

Приведенное выше объяснение различия величины остаточной активности гиалуронидазы при конъюгировании с разными ГАГ не выглядит полным из-за отсутствия рассмотрения уже упоминавшихся эффектов гликозидных связей. Их характеристическими параметрами, влияющими на конфигурацию полимерных цепей сахаридных производных, выступают величины торсионных углов (рис. 3), взаимодействия с заместителями в кольцевых элементах олигосахаридных структур (в результате их сульфатирования, ацетилирования и других модификаций по разным позициям), форма соединения гликозидных связей с аксиальным (а) или экваториальным (е) расположением структурных компонентов. Модели структур полисахаридов показывают, что основной вклад в конформационную гибкость их цепей вносят гликозидные связи, характеризуемые величиной степени закручивания — торсионными углами (см. рис. 3) [11]. Именно сохранение степеней свободы изменения торсионных углов определяет гибкость полисахаридных цепей. Отмечено, что сульфатирование по шестой позиции углерода (C-6 сульфатирование) в Gal-



**Рис. 2.** Степени модификации аминогрупп гиалуронидазы (%) в нативном виде и при получении ее конъюгатов с хондроитинсульфатом, гепарином и дерматансульфатом (а — последовательно слева направо) и величина остаточной эндогликозидазной активности нативного фермента и его конъюгатов с гликозаминогликанами (последовательно указанными выше) после получасовой инкубации ферментных производных без гепарина и с гепарином (соотношение весовых концентраций фермент:гепарин=1:100 и 1:1000) при комнатной температуре при pH 5,5 (финальный уровень показан прямой линией) и pH 7,5 (финальный уровень обозначен волнистой линией) (б — последовательно слева направо для сравнения присоединенных друг к другу тройных диаграмм).

**Fig. 2.** Modification of amino groups of hyaluronidase (%) in native form and conjugates with chondroitin sulfate, heparin and dermatan sulfate (a — sequentially from left to right). Residual endoglycosidase activity of the native enzyme and its conjugates with glycosaminoglycans after 30-min incubation of enzyme derivatives with and without heparin (weight ratio enzyme/heparin = 1:100 and 1:1000) at room temperature and pH 5.5 (final level is indicated by a straight line) and 7.5 (final level is indicated by a wavy line) (b — sequentially from left to right to compare triple diagrams connected to each other).

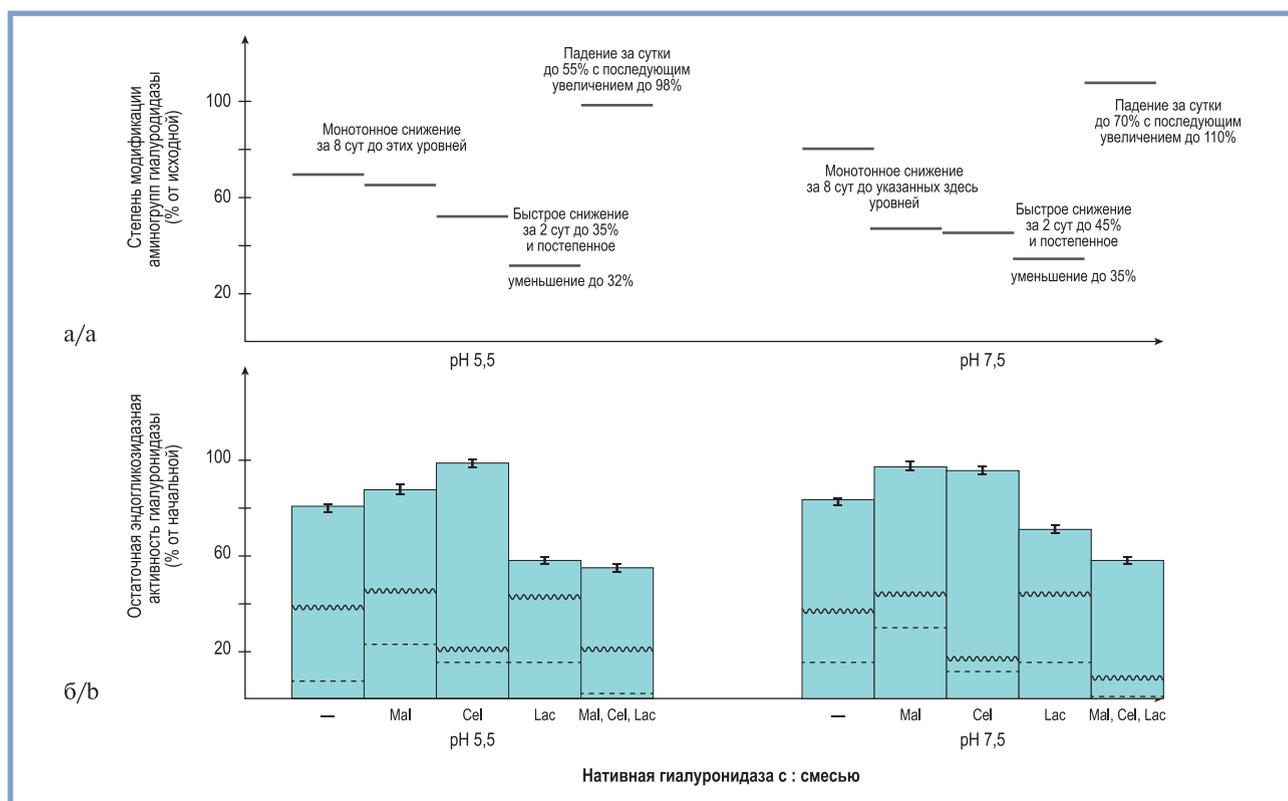


**Рис. 3.** Схематическое представление торсионных углов  $\beta(1-4)$  гликозидной связи в полисахаридной цепи, доминирующих в проявлении аномерных и стерических эффектов.

**Fig. 3.** Scheme of torsion angles  $\beta(1-4)$  of glycosidic bond in polysaccharide chain dominating in anomeric and steric effects.

NAc хондроитина существенно не влияет на гибкость его цепи, тогда как С-4 сульфатирование имеет значительный эффект (см. рис. 1, б). Такие результаты объясняются близостью расположения сульфатной группы при С-4 сульфатировании к  $\beta(1-3)$  гликозидной связи. Стерические затруднения, вызванные взаимодействием сульфогруппы с кольцевым кислородом (O) остатка GlcA, снижают гиб-

кость цепи хондроитин-4-сульфата. Напротив, сульфатная группа в хондроитин-6-сульфате имеет дистальную/периферическую локализацию по отношению к  $\beta(1-3)$  и  $\beta(1-4)$  гликозидной связи, что обуславливает ее слабое влияние на гибкость хондроитин-6-сульфатной цепи [11]. Важно, что С-4 сульфатирование GalNAc в хондроитин-4-сульфате демонстрирует высокую плотность отрицательного заряда по гликановой цепи благодаря аксиальному (а) расположению сульфогруппы по отношению к полимерной основе [11]. Такая локализация предупреждает самоассоциацию хондроитин-4-сульфата, укрепляя структуру конъюгированного фермента, не препятствуя продуктивно взаимодействию хондроитин-4-сульфата с гиалуронидазой и придавая ей резистентность к гепариновому ингибированию благодаря сбалансированным эффектам С-4 и С-6 сульфатирования хондроитина (см. рис. 2) [3]. Конфигурация гиалуронана (субстрата гиалуронидазы) отличается одной и той же схемой соединения гликозидных связей этого полимерного ГАГ: 1e-4e и 1e-3e с экваториальной (e) ориентацией гидроксильных групп. Эту же схему соединения гликозидных связей имеет хондроитинсульфат. Отмеченное структурное сходство, возможно, связано с образованием внутрилгикановых водородных связей экваториаль-



**Рис. 4.** Изменение финальной степени модификации аминогрупп нативной гиалуронидазы (%) после ее инкубирования в течение восьми суток без и в присутствии мальтозы, целлобиозы, лактозы и их смеси при pH 5,5 и 7,5 (а) и величины остаточной эндогликозидазной активности фермента до инкубации с гепарином (прямая линия) и после восьми суток инкубации с гепарином, дисахаридами и их смесью (б).

Внутри сравниваемых диаграмм волнистой линией обозначен уровень активности фермента в начальный момент времени после добавления гепарина (соотношение весовых концентраций биокатализатор:гепарин составляет 1:100), пунктирной линией показан уровень остаточной активности биокатализатора после восьми суток инкубации с гепарином и дисахаридами (соотношение весовых концентраций фермент:дисахарид 1:100).

**Fig. 4.** Change in final modification of amino groups of native hyaluronidase (%) after 8-day incubation with and without maltose, cellobiose, lactose and their mixture at pH 5.5 and 7.5 (a). Residual endoglycosidase activity of enzyme before incubation with heparin (straight line) and after 8-day incubation with heparin, disaccharides and their mixture (b).

ными гидроксильными группами остатка GlcA с соседними группами, что не может выполняться аксиальными (а) OH-группами остатка IdoA с  ${}^1C_4$  конформацией в дермансульфате.

Многоточечное ковалентное присоединение к гиалуронидазе полимерных и сополимерных ГАГ (см. рис. 1) вызывает различные структурные изменения как фермента, так и ГАГ [3]. Они сопровождаются достижением разного уровня остаточной активности биокатализатора и изменением степени его ингибирования гепарином (см. рис. 2). Указанные выше причины обнаруженного варьирования свойств полученных фермент-ГАГ конъюгатов многообразны (различие остатков гексуроновых кислот в ГАГ цепи, изменение их степени закручивания, влияние заместителей (по разным позициям) в гексозных структурах на конформацию последних, тип расположения (а или е) структурных компонентов в цепи углеводных производных), но они не выделяют лимитирующую форму взаимодействий или группу таких взаимодействий, способствующих проявлению наблюдаемых эффектов. Возможно, выявлению причин этих эффектов будет способствовать уменьшение молекулярных размеров ГАГ, когда для упрощения рассмотрения исследуются взаимодействия фермента не с высокомолекулярной формой ГАГ, а с их фрагментами.

#### Модификация гиалуронидазы низкомолекулярными ди- и моносахаридами

В роли таких фрагментов можно использовать дисахари-ды, повторяющиеся аналоги звеньев которых составляют цепи ГАГ. В качестве строительного блока (полимерного звена) хондроитинсульфата (как и кератансульфата) можно модельно представить лактозу (Lac, Gal[ $\beta$ 1-4]Glc), гиалуронана — целлобиозу (Cel, Glc[ $\beta$ 1-4]Glc), гепарансульфата — мальтозу (Mal, Glc[ $\alpha$ 1-4]Glc) (см. рис. 1) [12, 13]. Для определения соотношения структура—функция гиалуронидазы исследовано гликирование фермента (в нативном виде и в форме ковалентного конъюгата с хондроитинсульфатом) названными ранее дисахаридами [5] и моносахаридами (глюкозой/Glc/ и галактозой /Gal/) [14]. Инкубация нативной гиалуронидазы в течение восьми суток (37 °C при pH 5,5 или pH 7,5) вызывает инактивацию фермента с монотонным снижением количества титруемых аминогрупп и заметным ингибированием гепарином (рис. 4, а, б). Добавление к раствору субстрата гепарина приводит к резкому падению ферментативной активности уже в начальный момент времени при ее определении (на 62—64%) с дальнейшим снижением на 22—30% (см. рис. 4, б). Воздействие дисахаридов изменяет величину остаточной эндогликозидазной активности биокатализатора и еще в большей мере снижает количество его

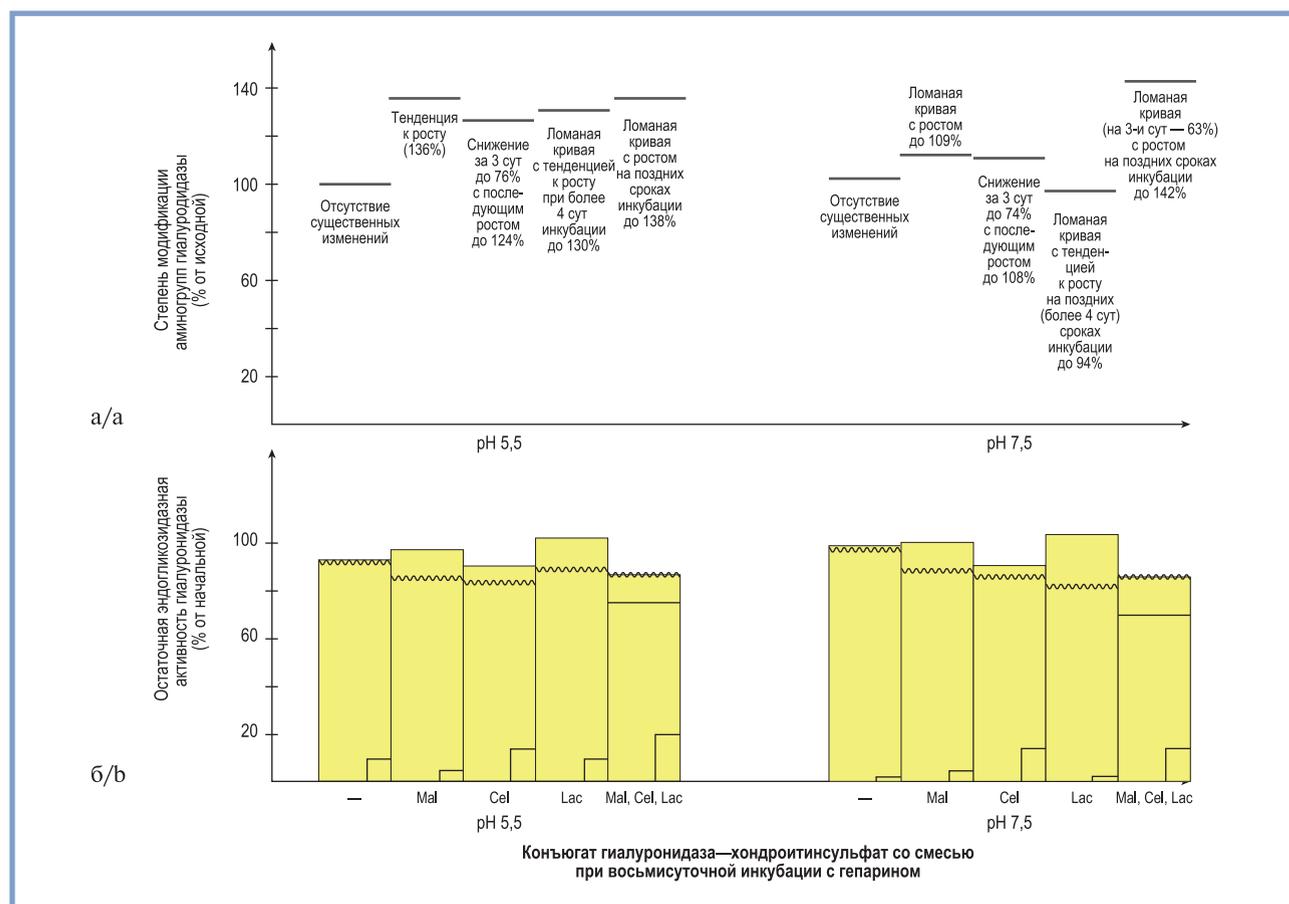


Рис. 5. Изменение степени модификации аминогрупп гиалуронидазы (%) в ее ковалентном конъюгате с хондроитинсульфатом при его инкубации в течение восьми суток без и в присутствии мальтозы, целлобиозы, лактозы и их смеси (соотношение весовых концентраций ферментное производное: дисахарид 1:100) при pH 5,5 и pH 7,5 (а) и величины остаточной эндогликозидазной активности ферментного конъюгата после восьми суток инкубации без гепарина (прямая линия) и с гепарином и дисахаридами при pH 5,5 и pH 7,5 (б).

Внутри сравниваемых диаграмм волнистой линией показан уровень активности фермента в начальный момент времени после добавления гепарина (соотношение весовых концентраций ферментный конъюгат:гепарин 1:100) и величина врезанной диаграммы указывает на значение дальнейшего уменьшения/снижения активности гиалуронидазы в ее конъюгате с хондроитинсульфатом при продолжении его инкубации с гепарином в течение восьми суток (т.е. глубина падения активности конъюгата гиалуронидазы—хондроитинсульфат как разница в величинах ферментативной активности на начальный и конечный момент времени проведения инкубации).

Fig. 5. Change in modification of amino groups of hyaluronidase (%) in its covalent conjugate with chondroitin sulfate throughout 8-day incubation with and without maltose, cellobiose, lactose and their mixture (weight concentration ratio enzyme derivative/disaccharide 1:100) at pH 5.5 and 7.5 (a). Residual endoglycosidase activity of enzyme conjugate after 8-day incubation without heparin (straight line) and with heparin and disaccharides at pH 5.5 and 7.5 (b).

титруемых аминогрупп. Наиболее заметны указанные эффекты при инкубации нативного фермента с Лас или смесью дисахаридов (Mal, Cel и Lac). В последнем случае достигается наибольшая величина инактивации гиалуронидазы (до уровня остаточной активности фермента 55—60% при pH 5,5 и 54—58% при pH 7,5) и происходят значимые конформационные перестройки молекулы фермента, когда количество его титруемых аминогрупп снижается за сутки инкубации (до 55% при pH 5,5 и 70% при pH 7,5) с последующим его увеличением (до 98% при pH 5,5 и 110% при pH 7,5, см. рис. 4) [5]. В ряду использованных дисахаридов указанные эффекты деформирующей инактивации биокатализатора могут ассоциироваться со структурными различиями этих гликирующих агентов, а именно, с присутствием галактозного остатка в Lac (Gal[β1-4]Glc, см. рис. 1), что подчеркивает сравнительно мягкий характер гликирования Cel (Glc[β1-4]Glc, см. рис. 4). Кроме того, взаимодействие нативной гиалуронидазы с моносахаридами (Glc и Gal) об-

наруживает больший инактивирующий эффект Gal (уровень остаточной активности биокатализатора 65% при pH 5,5) и смеси моносахаридов (Glc и Gal, остаточная активность фермента 61% при pH 5,5 и 66% при pH 7,5) с быстрым и существенным уменьшением степени экспонирования аминогрупп белка [14]. Гликирование гиалуронидазы сахарами демонстрирует заметное инактивирующее воздействие на ее структуру остатков Gal с указанием важности для проявления таких изменений C-4 эпимеризации Glc и Gal и сравнительно высокой эффективности гликирования биокатализатора смесью сахаридов.

Большие эффекты гликирования нативной гиалуронидазы Mal (Glc[α1-4]Glc) в сравнении с Cel (Glc[β1-4]Glc), уровень остаточной активности фермента в начале и после восьми суток инкубации с гепарином в присутствии Mal 43 и 23% при pH 5,5 соответственно, а с Cel 20 и 14%, аналогично падению ферментативной активности в начальный момент времени после добавления гепарина в присутствии

Mal 42—48% pH 5,5, а Cel 78—80% (pH 5,5) (см. рис. 4), что подразумевает меньшее стабилизирующее действие  $\beta(1-4)$  гликозидной связи Cel по сравнению с  $\alpha(1-4)$  гликозидной связью Mal [5]. Отметим и стабилизирующий эффект Cel, когда термостабильность нативной гиалуронидазы (по величине остаточной активности) выше при pH 5,5 с Cel, чем без нее, а при pH 7,5 сходна друг с другом, сближаясь с эффектами в присутствии Mal (см. рис. 4, б).

Формирование вокруг глобулы гиалуронидазы слоев хондроитинсульфата (при конъюгировании с ним фермента) повышает стабильность белка против термоинактивации, гликирования дисахаридами, ингибирования гепарином (рис. 5) [5]. Экранирование цепями хондроитинсульфата заметного количества центров присоединения на молекулярной поверхности фермента сокращает возможности гликирующего воздействия. В результате его интенсивность специфически возрастает, нацеливая дисахариды на оставшиеся доступными подходящие белковые центры. Такое положение обуславливает сходство с воздействием на гиалуронидазу смеси дисахаридов с изменением вида кривых экспонирования аминокрупп конъюгата гиалуронидаза—хондроитинсульфат при осуществлении гликирования, особенно на поздних сроках инкубации, заметно отличаясь от случая нативного биокатализатора (см. рис. 4, а, рис. 5, а). Причиной этого может, по-видимому, выступать другой тип конформационных изменений ферментного конъюгата (с укреплением жесткости структуры белка при его конъюгировании с хондроитинсульфатом и изменения интенсивности воздействия дисахаридов) по сравнению с нативным биокатализатором. Заметно протективное действие хондроитинсульфатной модификации гиалуронидазы в отношении уменьшения ингибирования эндогликозидазной активности полученного конъюгата гепарином (как по величине его начального действия, так и по глубине последующего снижения ферментативной активности, (см. рис. 5, б) по сравнению с ингибирующими эффектами, достигаемыми с нативным биокатализатором (см. рис. 4, б).

Гликирование нативной гиалуронидазы дисахаридами обнаруживает повышенное инактивирующее действие на фермент смеси дисахаридов (Mal, Cel, Lac) и остатков Gal (как в составе Lac, так и под воздействием самого моносахарида Gal [14] в отсутствие существенного уменьшения остаточной активности биокатализатора (без гепарина) при инкубации с Mal или Cel, см. рис. 4, б). Эффекты сравнительного действия на фермент Mal и Cel демонстрируют их противоречивое проявление (в сопоставлении влияния  $\alpha(1-4)$  и  $\beta(1-4)$  гликозидных связей, как и по сравнению с показателями нативного биокатализатора, см. рис. 1, а, б, рис. 4, б). Изменение характера конформационных переходов нативной гиалуронидазы при ее обработке смесью дисахаридов (со степенью модификации биокатализатора, определяемой по титрованию поверхностных аминокрупп фермента тринитробензолсульфофосфорной (ТНБС) [4] и вызывающей их начальное снижение и последующее увеличение до исходного уровня и выше) по сравнению с действием отдельных дисахаридов (см. рис. 4, а) подчеркивает значение гликирования биокатализатора многокомпонентным составом модификаторов, укрепляющим эффективное многообразие микроокружения молекулы фермента и реализуемое посредством многоцентрового воздействия на нее. Сходный рост титруемых аминокрупп конъюгата гиалуронидаза—хондроитинсульфат на поздних сроках инкубации отмечен для случая его гликирова-

ния дисахаридами (см. рис. 5, а), подкрепляя вероятность изменения типов конформационных переходов этого конъюгата по сравнению с таковыми для нативного биокатализатора с отдельными дисахаридами (см. рис. 4, а). Стабилизация гиалуронидазы конъюгированием с хондроитинсульфатом (см. рис. 5, б) обусловлена укреплением структуры фермента благодаря его многоточечной/многоцентровой модификации цепью этого ГАГ, развитием ее специфических взаимодействий с молекулой биокатализатора и, как можно полагать, созданием продуктивного многообразия микроокружения фермента. В результате фрагменты хондроитинсульфата повышают стабильность структуры гиалуронидазы, но конкретные причины этого пока не ясны. Более того, взаимодействие нативного фермента со структурным аналогом хондроитинсульфата Lac (см. рис. 1, б) заметно снижает его остаточную активность и не препятствует ингибированию гепарином (см. рис. 4, б).

## Закключение

Для выявления механизма регуляции эндогликозидазной активности гиалуронидазы необходимы иные исследовательские подходы, позволяющие достаточно детально и последовательно следить за изменениями конформации фермента при его взаимодействии с лигандами гликозаминогликанов и самими гликозаминогликанами. Следует также представлять, что в настоящее время наше понимание механизма связывания лигандов с макромолекулами развивается не только по пути описания индуцированного соответствия (когда начальный этап связывания реагентов подразумевает последующие конформационные изменения для образования рационального комплекса между высокомолекулярным и лигандным компонентами), но и с отбором/выбором лигандом оптимальной конформации целевого партнера, существующего в их множественных равновесных формах [15]. Развиваемые вычислительные методы способствуют согласованию данных упомянутых подходов и определению критериев доминирующего направления связывания лигандов.

## Экспериментальные подходы и методы исследования

Ферментативную активность препаратов гиалуронидазы определяли с помощью вискозиметра Оствальда В-434 (США), измеряя время истечения раствора при 37 °С с конечной концентрацией в вискозиметре — гиалуронана 0,06%, гиалуронидазы 4 мкг/мл в 0,1 М фосфатном буфере pH 5,5 или pH 7,5, содержащем 0,15 М NaCl [3]. Активность фермента выражали в единицах формулярного стандарта/состава (NFU) относительно коммерческого препарата бычьей тестикулярной гиалуронидазы от фирмы Sigma (H 3884), США. Специфическая эндогликозидазная активность предварительно очищенного (сефадекс G-100, Pharmacia, Швеция) препарата нативной бычьей тестикулярной гиалуронидазы (производства ГУП «Иммунопрепарат», Россия) — 950—970 NFU/мг белка. Она принималась за 100%.

Активацию ГАГ бензохиноном вели, растворяя в 6 мл 0,02 М фосфатного буфера, pH 6,0, 10—100 мг ГАГ и прибавляя 100 мг бензохинона (растворенного в 3 мл диметилформамида). Смесь инкубировалась в течение 1,5 ч в темноте при комнатной температуре, а затем ее очищали от избытка бензохинона гель-хроматографически (сефадекс G-25, Pharmacia, Швеция) или диализом против 0,02 М фосфатного буфера, pH 6,0, в течение 8—10 ч при комнатной температуре

[3]. Иодометрически определялось количество гидроксиновых центров присоединения на ГАГ цепи.

Ковалентное конъюгирование гиалуронидазы с активированным ГАГ выполняли добавлением к 10 мл очищенного раствора активированного бензохионом ГАГ (натриевая соль гепарина (16—18 кДа) бычьего происхождения) дерматансульфат из кожи свиньи (20—30 кДа), хондроитинсульфат из трахеи быка (30—50 кДа) 18 мг очищенной нативной гиалуронидазы (по белку), прибавляли 1 М NaOH до значения pH 8,2—8,7 и инкубировали смесь в темноте в течение 18—22 ч. Концентрация фермента в инкубационной смеси 20 мкМ, активированного ГАГ 5—10 мкМ. Гель-хроматографически на колонке сефадекса G-100, уравновешенной 0,025 М фосфатным буфером с 0,075 М NaCl, pH 7,5, выполняли очистку полученного продукта и элюат лиофилизировали. Остаточная эндогликозидазная активность конъюгата гиалуронидаза—хондроитинсульфат составила 76—78% от активности исходного фермента, степень модификации аминокрупп 84—86%, содержание белка в модифицированном производном 3—6% [3, 5].

Гликозилирование гиалуронидазы с дисахаридами (Lac, Mal, Cel) и с моносахаридами (Glc и Gal) осуществляли инкубацией производных биокатализатора в 0,05 М фосфатном буфере pH 5,5 или pH 7,5 (с 0,15 М NaCl) при 37 °С. Концентрация белка в растворе составила 0,02 мг/мл, сахара — 2 мг/мл. Инкубацию вели в течение восьми суток, отбирая из реакционного раствора пробы по 0,1 мл и определяя их эндогликозидазную активность.

Содержание белка в препаратах нативной и модифицированной гиалуронидазы определяли по методу Бредфорд [16].

Степень модификации гиалуронидазы устанавливали титрованием поверхностных аминокрупп фермента ТНБС [4, 5, 14].

Ингибирование гиалуронидазных производных гепарином определяли по величине их остаточной эндогликозидазной активности в присутствии избытка гепарина. В вискозиметре к реакционной смеси в 0,1 М фосфатном буфере, pH 5,5 или pH 7,5, с 0,15 М NaCl (при одинаковой концентрации по белку 4 мкг/мл) добавляли гепарин (соотношение весовых концентраций биокатализатор/гепарин 1:100 или 1:1000) и после 0,5 часовой инкубации при комнатной температуре вискозиметрически определяли эндогликозидазную активность фермента [3, 5, 14].

**Финансирование.** 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 с использованием животных в качестве объектов.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gandhi NS, Mancera RL. The structure of glycosaminoglycans and their interactions with protein. *Chemical Biology and Drug Design*. 2008;72(6):455-482. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0285.2008.00741.x>
- Carney SL, Muir H. The structure and function of cartilage proteoglycans. *Physiological Reviews*. 1988;68(3):858-910. <https://doi.org/10.1152/physrev.1988.68.3.858>
- Максименко А.В., Щечилина Ю.В., Тищенко Е.Г. Гликозаминогликановое микроокружение гиалуронидазы в регуляции ее эндогликозидазной активности. *Биохимия*. 2003;68(8):1055-1062. Maksimenko AV, Schechilina YV, Tischenko EG. Role of the glycosaminoglycan microenvironment of hyaluronidase in regulation of its endoglycosidase activity. *Biohimiya*. 2003;68(8):1055-1062. (In Russ.).
- Sprado AAC, Draghetta W, Dellama SN, Camargo HCM, Greene LJ. Convenient manual trinitrobenzenesulfonic acid methods for monitoring amino acids and peptides in chromatographic effluents. *Analytical Biochemistry*. 1979;96(2):317-321. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(79\)90587-6](https://doi.org/10.1016/0003-2697(79)90587-6)
- Турашев А.Д., Тищенко Е.Г., Максименко А.В. Неферментативное гликозилирование нативной и модифицированной хондроитинсульфатом гиалуронидазы дисахаридами. *Молекулярная медицина*. 2009;6:50-55. Turashev AD, Tischenko EG, Maksimenko AV. Nonenzymatic glycosylation of native and modified by chondroitin sulfate hyaluronidase with disaccharides. *Molekulyarnaya medicina*. 2009;6:50-55. (In Russ.).
- Li L, Ly M, Linhard RJ. Proteoglycan sequence. *Molecular bioSystems*. 2012;8(6):1613-1625. <https://doi.org/10.1039/C2MB25021G>
- Scott JE, Heatley F, Wood B. Comparison of secondary structures in water of chondroitin-4-sulfate and dermatan sulfate: implications in the formation of tertiary structures. *Biochemistry*. 1995;34:15467-15474. <https://doi.org/10.1021/bi00047a011>
- Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, van Zandvoort MA, oude Engbrink MG. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflügers Archiv: European Journal of Physiology*. 2007;454(3):345-359. <https://doi.org/10.1007/s00424-007-0212-8>
- Cabrales P, Salazar Vazques BY, Tsai AG, Intaglietta M. Microvascular and capillary perfusion following glycocalyx degradation. *Journal of Applied Physiology*. 2007;102(6):2251-2259. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01155.2006>
- 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>
- Bathe M, Rutledge GC, Grodzinsky AJ, Tidor B. A coarse-grained molecular model for glycosaminoglycans: application to chondroitin, chondroitin sulfate, and hyaluronic acid. *Biophysical Journal*. 2005;88(6):3870-3887. <https://doi.org/10.1529/biophysj.104.058800>
- Scott JE. On the polylactose nature of chondroitin and keratin sulfates. *The Biochemical Journal*. 1994;298(Pt 1):221-222. <https://doi.org/10.1042/bj2980221>
- Scott JE, Heatley F. Hyaluronan forms specific stable tertiary structures in aqueous solution: A <sup>13</sup>C NMR study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1996;96(9):4850-4855. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.9.4850>
- Турашев А.Д., Тищенко Е.Г., Максименко А.В. Гликирование нативной и модифицированной хондроитинсульфатом гиалуронидазы моносахаридами. *Молекулярная медицина*. 2009;3:51-56. Turashev AD, Tischenko EG, Maksimenko AV. Glycation of native and modified by chondroitin sulfate hyaluronidase with monosaccharides. *Molekulyarnaya medicina*. 2009;3:51-56. (In Russ.).
- Di Cera E. Mechanisms of ligand binding. *Biophysics Reviews*. 2020;1(1):011303. <https://doi.org/10.1063/5.0020997>
- Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein dye binding. *Analytical Biochemistry*. 1976;72:248-254. <https://doi.org/10.1006/abio.1976.9999>

Поступила 25.03.2021

Received 25.03.2021

Принята к печати 25.04.2021

Accepted 25.04.2021

## Клиническое течение и прогноз у пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией по данным современных регистров

© А.М. ШАРИЯ, Т.В. МАРТЫНЮК

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

### Резюме

В обзорной статье приведен анализ данных крупнейших регистров, содержащих информацию о пациентах с идиопатической легочной артериальной гипертензией (ИЛАГ): Европейского регистра COMPERA, регистров NIH и REVEAL (США), REHAP (Испания), французского, шведского, китайского, австралийского и российского регистров. Показано значительное улучшение клинических характеристик, прогноза и выживаемости, увеличение времени до клинического ухудшения у пациентов с ИЛАГ на фоне применения новых патогенетически обоснованных методов лечения. Отображено происшедшее за последние годы изменение демографических характеристик пациентов, появление множества параметров, получаемых с помощью различных методов исследования, которые используются в оценке риска, а также отмечена тенденция современных исследований к поиску прогностически значимых показателей для более точной оценки риска неблагоприятного исхода и своевременного принятия тактических решений.

**Ключевые слова:** идиопатическая легочная гипертензия, легочная гипертензия, прогноз, выживаемость, время до клинического ухудшения.

### Информация об авторах:

Шария А.М. — <https://orcid.org/0000-0002-7904-6735>; e-mail: achishar@yandex.ru

Мартынюк Т.В. — <https://orcid.org/0000-0002-9022-8097>

**Автор, ответственный за переписку:** Шария А.М. — e-mail: achishar@yandex.ru

### Как цитировать:

Шария А.М., Мартынюк Т.В. Клиническое течение и прогноз у пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией по данным современных регистров. *Кардиологический вестник*. 2021;16(3):23–27. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211603123>

## Data of modern registries on clinical course and prognosis of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension

© А.М. SHARIYA, T.V. MARTYNYUK

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

### Abstract

This review is devoted to the largest registries of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension in different countries, such as the NIH (USA), the National French and Swedish Registry, the Spanish REHAP Registry, the REVEAL and COMPERA registries. The authors analyze data from the Chinese, Australian and Russian registries. Significant improvement in clinical characteristics, prognosis and survival, longer period without clinical deterioration in patients with IPAH due to use of new pathogenetic methods of treatment were emphasized. The authors analyze changes of demographic characteristics of patients in recent years, emergence of many parameters used in risk assessment, as well as the tendency of modern studies to searching for more significant prognostic indicators for accurate risk assessment and clinical decision-making.

**Keywords:** idiopathic pulmonary hypertension, pulmonary hypertension, prognosis, survival, time to clinical deterioration.

### Information about the authors:

Shariya A.M. — <https://orcid.org/0000-0002-7904-6735>; e-mail: achishar@yandex.ru

Martynyuk T.V. — <https://orcid.org/0000-0002-9022-8097>

**Corresponding author:** Shariya A.M. — e-mail: achishar@yandex.ru

### To cite this article:

Shariya AM, Martynyuk TV. Data of modern registries on clinical course and prognosis of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(3):23–27. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211603123>

Идиопатическая легочная артериальная гипертензия (ИЛАГ) является редкой сердечно-сосудистой патологией неустановленной этиологии, при которой повышение сопротивления легочных сосудов вследствие ремоделирования прекапиллярного русла легких приводит к существенному повышению уровня давления в легочной артерии. Заболевание характеризуется прогрессирующим течением с типичным финалом в виде правожелудочковой сердечной недостаточности. В настоящее время ИЛАГ рассматривается как эталонная форма легочной артериальной гипертензии (группа I) [1].

Характер течения, прогноз и выживаемость пациентов с ИЛАГ всегда интересовали ученых. Для получения этих данных в США с 1981 по 1986 г. при спонсорской поддержке Национальных институтов здравоохранения организован регистр, который должен был помочь изучить клинические характеристики и естественное течение заболевания у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), в том числе с ИЛАГ [2]. Анализ данных 187 пациентов, которые были включены в регистр с 1981 по 1986 г. и оставались под наблюдением до 1988 г., дал толчок к созданию соответствующих диагностических алгоритмов, разработке прогностических моделей и более эффективных лекарственных средств [2]. Средний интервал до появления симптомов до установления диагноза составил 2 года. Наиболее частые симптомы включали одышку (60%), утомляемость (19%) и обмороки (13%). Феномен Рейно присутствовал у 10% (95% женщин), а положительный тест на антиядерные антитела — у 29% (69% женщин). При исследовании легочной функции выявлялась умеренная рестрикция (форсированная жизненная емкость легких, 82% от прогнозируемой) с пониженной диффузионной способностью по монооксиду углерода (DLCO) и умеренно выраженные гипоксемия с гипоксипнией. Среднее ( $\pm SD$ ) давление в правом предсердии (ПП) составляло —  $9,7 \pm 6$  мм рт.ст., среднее давление в легочной артерии (срДЛА) —  $60 \pm 18$  мм рт.ст., сердечный индекс (СИ) —  $2,3 \pm 0,9$  л/мин $\times$ м<sup>2</sup>; индексированное легочное сосудистое сопротивление (илСС) —  $26 \pm 14$  мм рт.ст./л/мин $\times$ м<sup>2</sup>. Расчетная средняя выживаемость этих пациентов составила 2,8 года (95% ДИ, 1,9–3,7 года). Расчетные показатели выживаемости были следующими: через 1 год 68% (ДИ, от 61 до 75%); через 3 года — 48% (ДИ, от 41 до 55%) и через 5 лет — 34% (ДИ, от 24 до 44%) (рис. 1). Показателями, связанными с низкой выживаемостью, оказались наличие феномена Рейно, повышенное среднее давление в ПП и среднее давление в ЛА, низкий СИ, пониженная способность к диффузии монооксида углерода (DLCO), а также функциональный класс (ФК) III или IV по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). Медиана выживаемости пациентов с ФК I и II составила примерно 6 лет по сравнению с медианой выживаемости пациентов с ФК III — 2,5 года и с пациентами с ФК IV — 6 мес [3]. Важно, что лекарственные средства специфической терапии ЛАГ появились несколько позже, а терапия, применяемая в те годы, не влияла на продолжительность жизни.

Цель лечения ИЛАГ состоит в замедлении клинического прогрессирования болезни, улучшении функционального статуса и выживаемости пациентов. За последние десятилетия появились принципиально новые лечебные подходы в терапии ЛАГ. На сегодняшний день врач обладает целым арсеналом препаратов для лечения, воздействующих на разные звенья патогенеза. В России зарегистрированы для клинического применения антагонисты

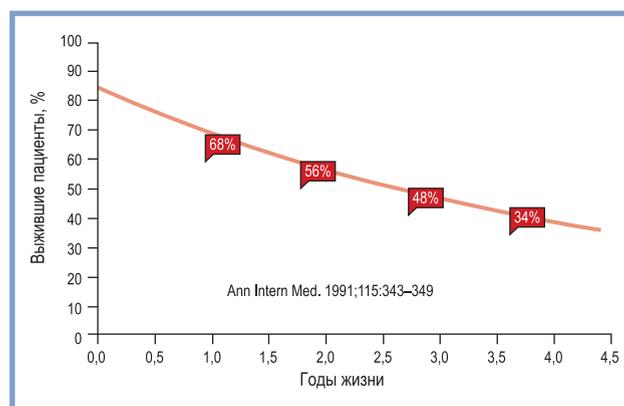


Рис. 1. Естественное течение идиопатической легочной артериальной гипертензии.

По данным национального регистра США [3].

Fig. 1. Natural course of idiopathic pulmonary arterial hypertension according to the US National Register [3].

эндотелиновых рецепторов (бозентан, мацитентан, амбризентан), ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа — ФДЭ-5 (силденафил), стимуляторы растворимой гуанилатциклазы — рГЦ (риоцигуат), аналоги простаглицлина (илопрост ингаляционный) и агонисты IP рецепторов (селексипаг).

За последние 30 лет созданы многочисленные регистры пациентов с ЛАГ в США и Западной Европе [4], позволяющие получить актуальную картину исходов у пациентов и прогрессирования болезни.

Один из них — проспективный наблюдательный национальный французский регистр ЛАГ, учитывавший пациентов с ЛАГ, которые получали специфическую терапию в 17 университетских больницах, и включивший 674 пациента, показал, что расчетная 1- и 3-летняя выживаемость у пациентов с ИЛАГ/наследственной ЛАГ/анорексигенной ЛАГ составляла 82,9 и 58,2% соответственно, что существенно лучше, чем у пациентов по данным Национального регистра институтов здоровья США [5].

Регистр REVEAL создан для характеристики клинического течения, лечения и предикторов исходов у пациентов с ЛАГ в США [6]. В анализ включены пациенты как с только что установленным диагнозом, так и с ранее установленным диагнозом ЛАГ. Включение в исследование продолжалось с марта 2006 г. по декабрь 2009 г. в 55 центрах США. Однолетняя выживаемость у пациентов с ИЛАГ/наследственной ЛАГ/анорексигенной ЛАГ в этом регистре сопоставима с результатами, полученными ранее во Франции, и составила  $91 \pm 2\%$ ; однако 3-летняя выживаемость в этой когорте оказалась намного выше —  $74 \pm 2\%$  [6]. Это отличие обусловлено тем, что пациентов во французский регистр включали в период с октября 2002 г. по октябрь 2003 г., когда варианты лечения ЛАГ ограничивались внутривенным введением Эпопростенола и пероральным приемом бозентана, причем последний был доступен во Франции только в конце 2002 г., тогда как к моменту старта регистра REVEAL уже применялись ингаляционный илопрост и пероральный силденафил. В данном регистре не исследовано непосредственное влияние терапии на выживаемость, потому как доля нелеченых ранее пациентов составила 113 (15%) из 755 человек.

В 2015 г. проведено сравнение уравнения прогнозирования риска, полученного по данным французского регистра и калькулятора оценки риска REVEAL [7]. В регистре

REVEAL учтены 292 взрослых пациента, ранее не получавших лечения, у которых менее чем за 1 год до включения в исследование диагностирована ИЛАГ/наследственная ЛАГ/анорексигенная ЛАГ. В когорту французского регистра вошли 1737 пациентов с ЛАГ 1-й группы. Применение уравнения французского регистра для оценки группы REVEAL и наоборот продемонстрировало близкие отношения рисков и высокую вероятность их соответствия (ОР 0,72, 95% ДИ 0,64—0,80 и ОР 0,73, 95% ДИ 0,70—0,77 соответственно), что указывает на возможность обобщения данных регистров с географически различными популяциями [7].

Еще одним современным регистром стал шведский — открытый непрерывный регистр, включающий пациентов с ЛАГ и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЛГ). В 2016 г. опубликованы данные о пациентах из семи шведских центров по лечению ЛАГ, числившихся в регистре с 2008 по 2014 г. В группе ЛАГ состояло 457 пациентов, 1-, 3- и 5-летняя выживаемость которых составила 85, 71 и 59% соответственно. Средняя выживаемость пациентов с ИЛАГ составила 4,7 года. В соответствии с данными других регистров, созданных после появления специфической терапии ЛАГ, отмечено улучшение выживаемости, что связано с появлением новых методов и стратегий лечения [8].

В 2019 г. для определения параметров, предсказывающих однолетнюю выживаемость у пациентов с ИЛАГ, а также сравнение ее с пациентами с ЛАГ на фоне системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ) проанализированы данные пациентов из Шведского регистра, включенных в период с января 2008 по декабрь 2018 г. Годовая выживаемость оказалась аналогичной при ИЛАГ (84%) и ЛАГ-СЗСТ (82%). После корректировки по возрасту и полу единственными гемодинамическими параметрами, которые независимо предсказывали выживаемость, были среднее давление в правом предсердии (срДПП) (ЛАГ-СЗСТ ОР 1,06; ДИ 1,01—1,13,  $p=0,046$  по сравнению с ИЛАГ ОР 1,08; ДИ 1,01—1,15,  $p=0,048$ ) и транслегочный градиент (ЛАГ-СЗСТ ОР 1,04; ДИ 1,01—1,07,  $p=0,008$  по сравнению с ИЛАГ (ОР 1,02; ДИ 1,01—1,04,  $p=0,026$ )).

Испанский регистр RENAP — один из крупнейших регистров пациентов с ЛАГ, в котором среди 314 пациентов с ИЛАГ мужской пол (ОР 2,25 (ДИ 1,31—3,72),  $p=0,002$ ), низкий СИ (ОР 0,68 (ДИ 0,44—1,05),  $p=0,079$ ), ФК III—IV (ОР 2,39 (ДИ 1,64—4,92),  $p=0,018$ ) и давление в ПП более 5 мм рт. ст. (ОР 1,46 (ДИ 1,1—1,91),  $p=0,007$ ) были независимыми предикторами смерти пациентов, а выживаемость составляла 89 и 77% через 1 и 3 года соответственно [9]. Эти данные значительно превосходят результаты американского национального регистра и позволяют сделать вывод о том, что достигнутый уровень выживаемости является следствием применения специфической терапии ЛАГ.

Данные последних 10—15 лет показывают, что демография пациентов с ИЛАГ меняется. Одним из главных изменений является увеличение возраста на момент установления диагноза. В регистре REVEAL средний возраст на момент установления диагноза составлял 50 лет, а у 5% пациентов заболевание диагностировано в возрасте 75 лет и старше [6]. Сопоставимые данные получены из французского национального регистра, в котором средний возраст на момент установления диагноза ИЛАГ составил 52 года [5].

В июне 2007 г. стартовал регистр COMPERA (Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension) — Европейский регистр лекарственных

препаратов для лечения легочной гипертензии. Включение пациентов проводилось в центрах Австрии, Бельгии, Германии, Италии, Нидерландах, Швейцарии и Соединенном Королевстве [10]. Первые промежуточные анализы из этой базы данных показали, что средний возраст включенных пациентов составил 65 лет. Эти цифры сохранялись по мере включения в регистр новых больных в последующие годы, в связи с чем решено изучить клинические характеристики, гемодинамику и выживаемость пожилых людей с диагнозом ИЛАГ и сравнить с показателями у пациентов более молодого возраста. К ноябрю 2011 г. после исключения пациентов, не прошедших по критериям включения, 587 больных с ИЛАГ отобраны для анализа и разделены на группы пациентов более молодого возраста ( $n=209$ , от 18 до 65 лет) и старшую группу ( $n=378$ , старше 65 лет). Во всей группе летальность от всех причин составила 18,4%. Количество случаев смерти в когорте пациентов младшего возраста составило 25 (смертность 12,0%), в то время как в когорте пациентов старшего возраста — 83 (22,0%) ( $p=0,003$ ). ЛАГ и/или правожелудочковая недостаточность зарегистрированы как причина смерти в 65,9% случаев. Для всей группы расчетная выживаемость через 1, 2 и 3 года после установления диагноза составила 92,0, 83,1 и 73,6% соответственно. У более молодых пациентов выживаемость в течение 1, 2 и 3 лет составила 96,0, 90,9 и 83,3%, а соответствующие показатели выживаемости у пожилых пациентов — 89,8, 78,6 и 68,0% ( $p<0,001$ ). Ожидаемые показатели выживаемости в течение 1, 2 и 3 лет для популяции, совпадающей по возрасту/полу, составляли 99,6, 99,1 и 98,5% для более молодой когорты и 96,5, 92,8 и 88,9% для пожилых людей соответственно. Разница в выживаемости между молодым и пожилым населением в настоящем исследовании оставалась значимой после корректировки оценок выживаемости групп, сопоставимых по возрасту/полу ( $p=0,001$ ) [10]. По данным одномерного анализа мужской пол, ФК IV на момент установления диагноза, малая дистанция теста 6-минутной ходьбы (Т6МХ), более низкая сатурация венозной крови, высокий уровень срДЛА и ЛСС связаны с более высокой смертностью у пожилых пациентов. Несмотря на то что у пожилых пациентов с ИЛАГ отмечен более низкий уровень срДЛА и ЛСС и такой же СИ, как у молодых пациентов, они демонстрировали худшую переносимость физических нагрузок и хуже реагировали на медикаментозную терапию [10].

Европейские рекомендации по диагностике и лечению ЛАГ от 2015 г. предлагают использовать стратификацию риска для пациентов с ЛАГ для определения терапевтической стратегии. Уровни низкого (менее 5%), среднего (5—10%) и высокого риска (более 10%) определяются по нескольким инвазивным и неинвазивным параметрам [1]. В 2017 г. М. Ноерг и соавт. проанализировали данные 1588 пациентов с недавно диагностированной ЛАГ, включенных в регистр COMPERA, для оценки смертности [11]. Применена сокращенная версия стратегии оценки риска из европейских рекомендаций с использованием следующих переменных: ФК, дистанция Т6МХ, уровень мозгового натрийуретического пептида (NTpro-BNP), уровень давления в ПП, СИ, сатурация венозной крови. Уровни смертности значительно различались между тремя уровнями риска ( $p<0,001$  для всех групп). Во всей популяции пациентов наблюдаемые уровни смертности через 1 год после установления диагноза составили 2,8% в когорте низкого риска ( $n=196$ ), 9,9% в когорте среднего риска ( $n=1116$ ) и 21,2% в группе высокого риска ( $n=276$ ). Кроме того, стра-

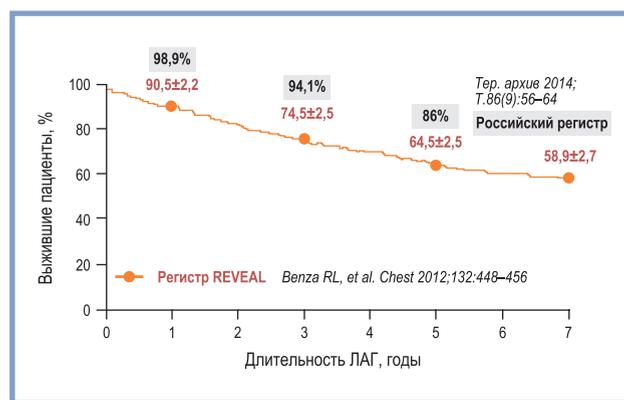
тегия оценки риска доказала свою эффективность и при последующем наблюдении [11].

Результаты, подобные данным европейских исследователей, получены и в других частях света. Так, в эпоху до появления специфической терапии ЛАГ (до 2006 г.) в Китае 1- и 3-летняя выживаемость пациентов с ИЛАГ составляла 68 и 39% соответственно. Однако уже в период с 2007 по 2009 г., по данным R. Zhang и соавт., эти показатели составили 92,1 и 75,1% для 1 и 3 лет соответственно [12].

По данным Российского национального регистра пациентов с легочной артериальной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией выживаемость пациентов с ЛАГ составила к 1-му году наблюдения 98,9%, к 3-му и 5-му — 94,1 и 86,0%, что, вероятно, обусловлено значительной долей (36%) пациентов с синдромом Эйзенбергера [13] (рис. 2). Пациенты с ИЛАГ составили 43,8% в общей когорте.

И.Н. Таран и соавт. при изучении фенотипов пациентов показали, что на момент верификации диагноза ИЛАГ мужчины статистически значимо чаще имели высокий риск по сравнению с женщинами [14]. Пациенты с ИЛАГ в возрасте старше 50 лет через 26,5 [16,25; 56,0] мес от начала лечения статистически значимо реже достигали целей лечения, чем пациенты моложе 50 лет. При исходном ФК III—IV (ВОЗ), СИ менее 2 л/мин/м<sup>2</sup> и уровне срДЛА больше 51 мм рт.ст. по данным катетеризации правых отделов сердца у пациентов с ИЛАГ статистически значимо чаще исходно определялся высокий риск смерти, который у большинства из них сохранялся в динамике. У пациентов с исходным ФК III—IV (ВОЗ) и СИ менее 2 л/мин/м<sup>2</sup> наблюдалась статистически значимо меньшая продолжительность жизни с момента верификации диагноза по сравнению с пациентами с ФК I—II (ВОЗ) и СИ более 2 л/мин/м<sup>2</sup>. Уровень СрДЛА более 51 мм рт.ст. на момент верификации диагноза ассоциировался с повышением шансов наступления летального исхода по сравнению с пациентами с исходным уровнем срДЛА менее 51 мм рт.ст. [14].

В Австралии и Новой Зеландии в период с января 2012 по декабрь 2016 г. проводилось наблюдение за 220 пациентами с ИЛАГ (средний возраст 57,2±18,7 года, женщины 69,5%) [15]. У пациентов часто регистрировались сопутствующие заболевания, такие как ожирение (34,1%), гипертоническая болезнь (30,5%), ишемическая болезнь сердца (16,4%) и сахарный диабет (19,5%). Первоначальную комбинированную терапию применяли у 54 пациентов (двойная, n=50; тройная, n=4). Расчетная выживаемость через 1, 2 и 3 года составила 95,6% (ДИ 92,8—98,5%), 87,3% (ДИ 82,5—92,4%) и 77,0% (ДИ 70,3—84,3%) соответственно. Многофакторный анализ показал, что мужской пол и низкая дистанция в Т6МХ при установлении диагноза независимо друг от друга предсказывали худшую выживаемость, тогда как ожирение связано с улучшением выживаемости. Сопутствующие заболевания, кроме ожирения, не влияли на выживаемость. Начальная двойная пероральная комбинированная терапия ассоциирована с тенденцией к лучшей выживаемости по сравнению с исходной пероральной монотерапией (ОР=0,27, ДИ 0,06—1,18, p=0,082) [15].



**Рис. 2. Выживаемость пациентов в эпоху современной терапии.** Сравнение Российского национального регистра пациентов с легочной артериальной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией и регистра REVEAL [6, 13].

**Fig. 2. Survival in the era of modern therapy.**

Comparison of the Russian national register of patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension and the REVEAL register [6, 13].

## Закключение

Таким образом, за последние годы по мере более глубокого понимания патогенеза и патофизиологии идиопатической легочной артериальной гипертензии, проведения множества клинических исследований, разработаны новые методы лечения. Современные регистры показывают, что с момента начала применения лекарственных препаратов специфической терапии легочной артериальной гипертензии такие показатели, как выживаемость пациентов и прогноз для жизни, качество жизни, время до клинического ухудшения значительно улучшились. Определены различные прогностически важные показатели, а также критерии «высокого» и «низкого» риска смерти пациентов. Однако идиопатическая легочная артериальная гипертензия остается тяжелым инвалидизирующим заболеванием, и ранняя диагностика, а также оценка риска с определением стартовой тактики ведения остаются важной задачей. Данные современных исследований, изучающих влияние последовательной комбинированной терапии на течение болезни во время клинического ухудшения, побуждают искать новые, более клинически значимые конечные точки, которые должны быть адаптированы к патофизиологии заболевания и ожидаемым эффектам лечения. Потенциальной конечной точкой в будущих исследованиях может быть способность достичь или поддерживать статус «низкого риска» по шкале REVEAL или шкале Европейского общества кардиологов. Перспективным представляется поиск новых предикторов долгосрочного прогноза у этой категории пациентов и способов улучшения результатов лечения.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal*. 2016;37(1):67-119. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>
- Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Annals of Internal Medicine*. 1987;107(2):216-223. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-107-2-216>
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Annals of Internal Medicine*. 1991;115(5):343-349. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-115-5-343>
- McEvoy CA, Sardana M, Moll M, Farber H, Chakinala M. Patient Registries in Pulmonary Arterial Hypertension: The Role of Survival Equations and Risk Calculators. In: *Pulmonary Hypertension*. Springer, Cham. 2016;307-325. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-23594-3\\_20](https://doi.org/10.1007/978-3-319-23594-3_20)
- Humbert M, Sitbon O, Yaïci A, Montani D, O'Callaghan DS, Jaïs X, Parent F, Savale L, Natali D, Günther S, Chaouat A, Chabot F, Cordier JF, Habib G, Gressin V, Jing ZC, Souza R, Simonneau G; French Pulmonary Arterial Hypertension Network. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *The European Respiratory Journal*. 2010;36(3):549-555. <https://doi.org/10.1183/09031936.00057010>
- Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoan MD. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest*. 2012;142(2):448-456. <https://doi.org/10.1378/chest.11-1460>
- Sitbon O, Benza RL, Badesch DB, Barst RJ, Elliott CG, Gressin V, Lemarié JC, Miller DP, Muros-Le Rouzic E, Simonneau G, Frost AE, Farber HW, Humbert M, McGoan MD. Validation of two predictive models for survival in pulmonary arterial hypertension. *The European Respiratory Journal*. 2015;46(1):152-164. <https://doi.org/10.1183/09031936.00004414>
- Rådegran G, Kjellström B, Ekmehag B, Larsen F, Rundqvist B, Blomquist SB, Gustafsson C, Hesselstrand R, Karlsson M, Kornhall B, Nisell M, Persson L, Ryttenius H, Selin M, Ullman B, Wall K, Wikström G, Willehadson M, Jansson K; Söderberg S, on behalf of SveFPF and SPAHR. Characteristics and survival of adult Swedish PAH and CTEPH patients 2000-2014. *Scandinavian Cardiovascular Journal: SCJ*. 2016;50(4):243-250. <https://doi.org/10.1080/14017431.2016.1185532>
- Escribano-Subias P, Blanco I, López-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, Castillo-Palma MJ, Segovia J, Gómez-Sánchez MA, Barberá JA; REHAP investigators. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *The European Respiratory Journal*. 2012;40(3):596-603. <https://doi.org/10.1183/09031936.00101211>
- Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, Delcroix M, Distler O, Schweiger C, Grünig E, Staehler G, Rosenkranz S, Halank M, Held M, Grohé C, Lange TJ, Behr J, Klose H, Wilkens H, Filusch A, Germann M, Ewert R, Seyfarth HJ, Olsson KM, Opitz CF, Gaine SP, Vizza CD, Vonk-Noordegraaf A, Kaemmerer H, Gibbs JS, Pittrow D. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *International Journal of Cardiology*. 2013;168(2):871-880. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.10.026>
- Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N, Olsson KM, Meyer K, Vizza CD, Vonk-Noordegraaf A, Distler O, Opitz C, Gibbs JSR, Delcroix M, Ghofrani HA, Huscher D, Pittrow D, Rosenkranz S, Grünig E. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *The European Respiratory Journal*. 2017;50(2):1700740. <https://doi.org/10.1183/13993003.00740-2017>
- Zhang R, Dai LZ, Xie WP, Yu ZX, Wu BX, Pan L, Yuan P, Jiang X, He J, Humbert M, Jing ZC. Survival of Chinese patients with pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Chest*. 2011;140(2):301-309. <https://doi.org/10.1378/chest.10-2327>
- Чазова И.Е., Архипова О.А., Валиева З.С., Наконечников С.Н., Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия в России: первые результаты национального регистра. *Терапевтический архив*. 2014;86(9):56-64. Chazova IE, Arhipova OA, Valieva ZS, Nakonechnikov SN, Martynyuk TV. Pulmonary hypertension on Russia: The first results of national register. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2014;86(9):56-64. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.01.000024>
- Таран И.Н., Белевская А.А., Валиева З.С., Саидова М.А., Мартынюк Т.В. «Портрет» пациентов с идиопатической легочной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией в зависимости от коморбидного статуса: особенности течения заболевания и прогноз. *Пульмонология*. 2020;30(4):427-436. Taran IN, Belevskaya AA, Valieva ZS, Saidova MA, Martynyuk TV. "Portrait" of patients with idiopathic pulmonary hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension depending on comorbid status: current and prognosis features. *Pulmonologia*. 2020;30(4):427-436. (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-4-427-436>
- Strange G, Lau EM, Giannoulatos E, Corrigan C, Kotlyar E, Kermeen F, Williams T, Celermajor DS, Dwyer N, Whitford H, Wrobel JP, Feenstra J, Lavender M, Whyte K, Collins N, Steele P, Proudman S, Thakkar V, Keating D, Keogh A; PHSANZ Registry. Survival of Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension Patients in the Modern Era in Australia and New Zealand. *Heart, Lung and Circulation*. 2018;27(11):1368-1375. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2017.08.018>

Поступила 17.08.2021

Received 17.08.2021

Принята к печати 27.08.2021

Accepted 27.08.2021

## Циркулирующие регуляторные Т-клетки и субпопуляционный состав моноцитов крови при диффузном поражении коронарных артерий. (Пилотное исследование)

© С.К. КУРБАНОВ, А.Ю. ФИЛАТОВА, Т.И. АРЕФЬЕВА, Л.Н. ИЛЬИНА, Э.Е. ВЛАСОВА, А.А. ШИРЯЕВ, Р.С. АКЧУРИН

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

### Резюме

Тяжелое диффузное поражение коронарных артерий является одной из причин развития рефрактерной стенокардии и создает сложности для прямой реваскуляризации миокарда. Механизмы формирования такого типа поражения коронарных артерий недостаточно изучены.

**Цель исследования.** Оценить показатели клеточного иммунитета у больных с диффузным и локальным поражением коронарных артерий и провести сравнительный анализ полученных результатов для изучения взаимосвязи показателей клеточного иммунитета с морфологическими характеристиками коронарного атеросклероза.

**Материал и методы.** В пилотное исследование включено 29 пациентов, госпитализированных для проведения операции коронарного шунтирования. В 1-ю группу вошли пациенты ( $n=18$ ) с диффузным поражением коронарных артерий, во 2-ю группу — пациенты ( $n=11$ ) без признаков диффузного поражения коронарных артерий. Иммунофенотипирование лейкоцитов и определение лейкоцит-тромбоцитарных комплексов проводили с использованием прямой иммунофлюоресценции и цитометрии в потоке.

**Результаты.** Пациенты обеих групп не различались по основным клинико-лабораторным показателям. У больных с диффузным поражением коронарных артерий выявлено снижение уровня циркулирующих регуляторных Т-клеток (1,6 (1,1; 2,1) по сравнению с 2,1 (1,7; 3,1) (% от лимфоцитов) соответственно,  $p<0,05$ ) и увеличение абсолютного содержания промежуточных моноцитов (34,9 (26,8; 61,8) по сравнению 19,9 (12,3; 33,5) (тыс/мл) соответственно,  $p<0,05$ ).

**Заключение.** Развитию диффузного поражения коронарных артерий может способствовать относительный дефицит регуляторного звена иммунитета; повышение уровня промежуточных моноцитов может отражать тяжесть воспалительного процесса в сосудистой стенке.

**Ключевые слова:** диффузное поражение коронарных артерий, промежуточные моноциты, регуляторные Т-лимфоциты.

### Информация об авторах:

Курбанов С.К. — <https://orcid.org/0000-0001-7767-1695>; e-mail: kurbanov\_said\_93@mail.ru

Филатова А.Ю. — <https://orcid.org/0000-0001-8911-1628>

Арефьева Т.И. — <https://orcid.org/0000-0002-9500-1940>

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

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

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

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

**Автор, ответственный за переписку:** Курбанов С.К. — e-mail: kurbanov\_said\_93@mail.ru

### Как цитировать:

Курбанов С.К., Филатова А.Ю., Арефьева Т.И., Ильина Л.Н., Власова Э.Е., Ширяев А.А., Акчурин Р.С. Циркулирующие регуляторные Т-клетки и субпопуляционный состав моноцитов крови при диффузном поражении коронарных артерий. (Пилотное исследование). *Кардиологический вестник*. 2021;16(3):28–32. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211603128>

## Circulating regulatory T cells and blood monocytes subpopulations in diffuse coronary artery atherosclerosis. (A pilot study)

© S.K. KURBANOV, A.YU. FILATOVA, T.I. AREFIEVA, L.N. IL'INA, E.E. VLASOVA, A.A. SHIRYAEV, R.S. AKCHURIN

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Moscow

### Abstract

**Objective.** To analyze cellular immunity and morphological features of atherosclerotic coronary artery disease.

**Material and methods.** A pilot study included 29 patients hospitalized for coronary artery bypass surgery. The first group consisted of patients with diffuse coronary artery disease ( $n=18$ ), the second group — those without signs of diffuse lesion ( $n=11$ ). Im-

munophenotyping of leukocytes and analysis of leukocyte-platelet complexes were performed using direct immunofluorescence and flow cytometry.

**Results.** Main clinical and laboratory parameters were similar in both groups. Patients with diffuse coronary artery disease had less concentration of circulating regulatory T-cells (1.6 (1.1; 2.1) versus 2.1 (1.7; 3.1) (% of lymphocytes), respectively,  $p < 0.05$ ) and higher count of intermediate monocytes (34.9 (26.8; 61.8) versus 19.9 (12.3; 33.5) (1000/ml), respectively,  $p < 0.05$ ) compared to patients without diffuse lesions.

**Conclusion.** Diffuse coronary artery disease can be promoted by deficiency of regulatory component of immunity. High level of intermediate monocytes can reflect severity of vascular wall inflammation.

**Keywords:** *diffuse coronary atherosclerosis, intermediate monocytes, regulatory T-lymphocytes.*

#### Information about the authors:

Kurbanov S.K. — <https://orcid.org/0000-0001-7767-1695>; e-mail: kurbanov\_said\_93@mail.ru

Filatova A.Yu. — <https://orcid.org/0000-0001-8911-1628>

Aref'eva T.I. — <https://orcid.org/0000-0002-9500-1940>

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

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

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

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

**Corresponding author:** Kurbanov S.K. — e-mail: kurbanov\_said\_93@mail.ru

#### To cite this article:

Kurbanov SK, Filatova AYu, Arefieva TI, Il'ina LN, Vlasova EE, Shiryaev AA, Akchurin RS. Circulating regulatory T cells and blood monocytes subpopulations in diffuse coronary artery atherosclerosis. (A pilot study). *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(3):28–32. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211603128>

## Введение

Диффузное поражение коронарных артерий (КА) — это состояние, обуславливающее тяжелое течение ишемической болезни сердца в виде рефрактерной стенокардии и ограничивающее проведение прямой реваскуляризации миокарда. При схожих факторах риска атеросклероза у одних людей формируются отдельные (фокальные) атеросклеротические бляшки, а у других развивается диффузное атеросклеротическое поражение [1]. Патогенетические механизмы, отвечающие за характер морфологических изменений сосудистой стенки, недостаточно изучены.

В последние годы пристальное внимание уделяется вкладу иммунных и воспалительных процессов в развитие атеросклероза. В крупных эпидемиологических исследованиях продемонстрирована роль лейкоцитов, в частности моноцитов/макрофагов и Т-клеток, в прогрессировании атеросклероза и развитии сердечно-сосудистых событий [2]. Моноциты крови неоднородны по фенотипу и функциональным особенностям. По уровню экспрессии дифференцировочных антигенов CD14 и CD16 в настоящее время выделяют 3 популяции моноцитов — «классические», «промежуточные» и «неклассические». Наиболее атерогенной считают промежуточную субпопуляцию, так как она имеет выраженную способность к синтезу воспалительных цитокинов, а также к взаимодействию с тромбоцитами с формированием моноцитарно-тромбоцитарных комплексов (МТК) [3, 4]. Изучению связи фенотипа моноцитов крови с тяжестью коронарного атеросклероза посвящено немало клинических работ, однако в них, как правило, использовалась устаревшая классификация, не предполагающая выделение клеток с «промежуточным» фенотипом; связь между уровнем промежуточных моноцитов в составе циркулирующих МТК и диффузным коронарным атеросклерозом показана только в одном исследовании [3].

Разные популяции Т-лимфоцитов вносят неоднозначный вклад в атерогенез. Различают проатерогенные эффекторные популяции и регуляторные Т-клетки (Трег), оказывающие противоположное антиатерогенное действие. При этом экспрессия молекул CD39, CD278, CD45RO/RA позволяет наиболее точно идентифицировать субпопуляцию Трег и характеризует фенотип наиболее зрелых, готовых к активации, Трег памяти, обладающих наиболее выраженными противовоспалительными свойствами [5, 6]. Дефицит регуляторного звена характерен для пациентов с тяжелым и быстро прогрессирующим атеросклерозом коронарных и сонных артерий [7, 8]. Данные о количестве и функциональной активности Трег в крови при диффузном и фокальном поражении коронарного русла в литературе отсутствуют.

Цель исследования — оценить показатели клеточного иммунитета у больных с диффузным и локальным поражением коронарных артерий и провести сравнительный анализ полученных результатов для изучения взаимосвязи показателей клеточного иммунитета с морфологическими характеристиками коронарного атеросклероза.

## Материал и методы

Выполнено пилотное одноцентровое исследование. В группы исследования включены пациенты с клинической картиной стабильной стенокардии II–IV ФК, многососудистым поражением коронарных артерий, госпитализированные для проведения первичного изолированного коронарного шунтирования в отдел сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России в течение календарного года (2019 г.). Критерии исключения — инфаркт миокарда давностью менее 1 мес до операции, хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК по Нью-Йоркской классификации (NYHA), проведение

Таблица 1. Клинико-лабораторные показатели обследованных пациентов

Table 1. Clinical and laboratory parameters of patients

Параметр	Группа 1-я, n=18	Группа 2-я, n=11	p
Возраст, лет	63,9±9,0	62,7±8,4	0,709
Мужчины, n (%)	13 (72,2)	10 (90,9)	0,228
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29,4±3,9	28,3±3,3	0,531
Курение в анамнезе, n (%)	8 (44,4)	4 (36,4)	0,668
Артериальная гипертензия, n (%)	17 (94,4)	11 (100)	0,426
Сахарный диабет, n (%)	5 (27,8)	1 (9,1)	0,228
Мультифокальный атеросклероз, n (%)	4 (22,2)	1 (9,1)	0,364
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	16 (88,9)	3 (27,3)	0,001
Общий холестерин, ммоль/л	4,2±0,9	3,9±0,6	0,877
ЛНП-холестерин, ммоль/л	2,6±0,8	2,2±0,7	0,159
ЛВП-холестерин, ммоль/л	0,9±0,2	1,2±0,4	0,102
Триглицериды, ммоль/л	1,4±0,5	1,3±0,5	0,465

Примечание. ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛВП — липопротеины высокой плотности

оперативных вмешательств в течение предыдущих 6 мес, тяжелая сопутствующая патология в виде злокачественных новообразований, ревматических заболеваний, хронической болезни почек стадии 3 и более (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/м<sup>2</sup> по СКД-EPI), хронической обструктивной болезни легких умеренной стадии и более (II—IV по классификации GOLD), гормональной дисфункции щитовидной железы, текущие инфекционные или воспалительные заболевания, прием противовоспалительных лекарственных средств. Таким образом, включено 29 пациентов, в том числе 23 мужчины, в возрасте 65 (57; 68) лет. Все пациенты разделены на две группы: с диффузным поражением коронарных артерий (1-я группа, n=18) и локальным поражением коронарных артерий (2-я группа, n=11).

Определение «диффузного поражения» коронарных артерий основывалось на данных анализа предоперационной коронароангиографии двумя независимыми экспертами и интраоперационного подтверждения этой оценки. Критериями диффузного поражения коронарного русла считали совокупность признаков по классификации АСС/АНА (длина атеросклеротического поражения 2 см и более) и Syntax (диаметр сосуда менее 2 мм на протяжении 75% сегмента артерии дистальнее стеноза независимо от наличия или отсутствия атеросклеротического поражения артерии этого участка). В соответствии с указанными критериями у 18 пациентов выявлено диффузное поражение, у 11 пациентов — недиффузное (сегментарное) поражение коронарного русла. Образцы периферической крови в цитратном антикоагулянте получали за сутки до проведения операции. Иммунофенотипирование лейкоцитов проводили в течение 1—2 ч после забора крови с помощью флуоресцентно меченных антител к антигенам человека (CD4, CD25, CD39, CD278, CD45RA, CD14, CD16, CD42a (Beckman Coulter, BD Biosciences, eBioscience, США), связывание антител оценивали методом проточной цитофлуориметрии на приборе FACS Calibur (BD Immunocytometry Systems, США). Определяли количество CD4+ Т-клеток, CD4+CD25++ Трег, включая CD39+, CD278+ и CD45RA— популяции, CD4+CD25+ активированных Т-хелперных клеток. Субпопуляции моноцитов

крови типировали как классические (CD14++CD16—), промежуточные (CD14++CD16+) и неклассические (CD14+CD16+), МТК определяли по окрашиванию антителами к антигену тромбоцитов CD42a.

**Статистический анализ.** Нормальный характер распределения данных оценивали с использованием критерия Шапиро—Уилка. В случае соответствия распределения признака нормальному закону данные выражали как среднее и стандартное отклонение, в случае несоответствия данные представлены в виде медиана (25-й—75-й перцентили). В работе использованы следующие методы и критерии статистического анализа: *t*-критерий Стьюдента, *U*-критерий Манна—Уитни, хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона, двусторонний критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . В работе использован пакет статистических программ Statistica 7.0.

## Результаты

Основные клинично-демографические параметры отражены в **табл. 1**. В группе с диффузным поражением коронарного русла было статистически значимо больше пациентов с ранее перенесенным инфарктом миокарда, и отмечена тенденция к более частому выявлению сахарного диабета и периферического атеросклероза (сонных артерий и/или артерий нижних конечностей), а также к более высокому уровню в крови холестерина липопротеидов низкой плотности и более низкому уровню холестерина липопротеидов высокой плотности.

Большинство больных обеих групп (88,9 и 90,9% соответственно) получало гиполлипидемическую терапию, в основном — аторвастатин (75,0 и 80% соответственно).

У пациентов с диффузным поражением коронарного русла обнаружено снижение относительного количества Трег при неизменном содержании активированных хелперных клеток. Изменения в экспрессии Трег дифференцировочных антигенов (CD45RA, CD39, CD278) не выявлены (**табл. 2**).

По сравнению с пациентами с недиффузным поражением у пациентов с диффузным поражением КА нами отмечена тенденция к увеличению абсолютного количества циркулирующих моноцитов за счет расширения всех

**Таблица 2. Иммунологические параметры у обследованных пациентов**

**Table 2. Immunological parameters of patients**

Параметр	Группа 1-я, n=18	Группа 2-я, n=11	p
Лейкоциты, млн/мл	6,4 (5,8; 7,6)	5,8 (5,2; 7,0)	0,192
Лимфоциты, млн/мл	2,2 (1,2; 2,5)	1,9 (1,2; 2,1)	0,368
CD4+ Т-клетки (% от лимфоцитов)	46,3 (37,5; 49,5)	47,5 (43,5; 55,5)	0,348
Трег (CD4+CD25+, % от лимфоцитов)	1,6 (1,1; 2,1)	2,1 (1,7; 3,1)	0,045
CD39+CD278+ Трег (% от Трег)	57,7 (30,5; 71,5)	59,0 (54,0; 70,0)	0,902
CD45RA— Трег (% от Трег)	80,5 (75,0; 87,0)	75,0 (66,0; 85,0)	0,103
Тх-акт (CD4+CD25+, % от лимфоцитов)	28,0 (18,7; 33,4)	29,7 (22,4; 33,2)	0,401
Моноциты, тыс/мл	373,0 (312,0; 429,0)	275,0 (186,0; 385,0)	0,072
CD14++CD16— моноциты (тыс/мл)	252,4 (1,99,8; 302,8)	197,3 (123,1; 255,2)	0,138
CD14++CD16+ моноциты (тыс/мл)	34,9 (26,8; 61,8)	19,9 (12,3; 33,5)	0,007
CD14+CD16+ моноциты (тыс/мл)	70,8 (59,4; 95,0)	55,9 (37,3; 79,5)	0,163
CD14++CD16—CD42a+ комплексы (тыс/мл)	96,9 (69,5; 170,0)	95,6 (55,8; 150,0)	0,892
CD14++CD16+CD42a+ комплексы (тыс/мл)	18,7 (11,6; 49,3)	13,4 (70,3; 23,1)	0,144
CD14+CD16+CD42a+ комплексы (тыс/мл)	14,1 (10,9; 19,9)	18,8 (19,3; 28,9)	0,787

*Примечание.* Трег — регуляторные Т-лимфоциты, Тх-акт — активированные Т-хелперные клетки.

субпопуляций, при этом различия в абсолютном количестве промежуточных моноцитов (CD14++CD16+) были статистически значимыми (см. табл. 2). Количество промежуточных моноцитов, образующих комплексы с тромбоцитами (CD14++CD16+CD42a+), также было выше у пациентов этой группы, однако статистическая значимость не достигнута.

## Обсуждение

Концепция, согласно которой иммуновоспалительные механизмы вносят фундаментальный вклад в развитие атеросклероза, известна уже более 20 лет. Липопротеины крови инициируют активацию врожденного иммунитета, в котором ведущую роль играют клетки моноцитарно-макрофагального ряда, а затем систему адаптивного иммунитета, регулирующую Т-лимфоцитами [2]. Наличие системного воспаления, детектируемого по повышенному уровню С-реактивного белка (больше 2 мг/л), может способствовать прогрессированию атеросклероза и развитию сердечно-сосудистых событий, что косвенно подтверждается положительным влиянием специфической противовоспалительной терапии на вторичную профилактику инфаркта миокарда, нарушения мозгового кровообращения и сердечно-сосудистой смертности [9]. При этом связь параметров иммунного воспаления с развитием тяжелого коронарного атеросклероза не изучалась.

В настоящем исследовании нами выполнена оценка показателей клеточного иммунитета у больных с двумя типами тяжелого коронарного атеросклероза — диффузным и сегментарным. Результаты исследования демонстрируют повышение количества циркулирующих промежуточных моноцитов в крови, в том числе образующих МТК, при диффузном поражении артерий. Полученные нами данные могут отражать интенсивность воспалительного процесса в стенке артерии и в целом согласуются с данными литературы об «атерогенности» моноцитов. Следует отметить, что в более ранних исследованиях (до 2010 г.) клетки с промежуточным фенотипом не выделяли в отдельную группу. По нашим данным, основную роль в развитии тяжелого

коронарного атеросклероза могут играть именно промежуточные моноциты. В одном из недавних исследований выявлена корреляция между количеством циркулирующих промежуточных моноцитов в составе МТК и тяжестью коронарного атеросклероза [3]. Недостатком этой работы может быть осуществление забора образцов крови в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) в качестве антикоагулянта, что могло влиять на стабильность МТК. В нашем исследовании мы использовали цитратный антикоагулянт, доказав, что количество МТК не меняется при хранении образцов от 0 до 3 ч при комнатной температуре (данные не представлены). Полученные нами результаты свидетельствуют об увеличении количества циркулирующих комплексов «промежуточный моноцит—тромбоцит» при диффузном поражении КА, отсутствие статистической значимости, по-видимому, связано с небольшой численностью групп пациентов.

Известно, что прогрессирование атеросклероза может быть ассоциировано с дисбалансом субпопуляций эффекторных и регуляторных Т-клеток. Это показано, в частности, на примере брахиоцефальных и коронарных артерий [7, 10, 11]. Сниженное содержание циркулирующих Трег обнаружено у пациентов с острым коронарным синдромом по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией и интактными КА [12]. В широкомасштабном проспективном исследовании M. Wigren и соавт. продемонстрировано, что низкий уровень Трег является независимым фактором риска развития инфаркта миокарда в долгосрочной (до 15 лет) перспективе [13]. В настоящей работе мы впервые продемонстрировали относительный дефицит антиатерогенного регуляторного звена Т-клеточного иммунитета при диффузном поражении КА. По нашему мнению, подобные изменения клеточного иммунитета могут являться одним из факторов, обуславливающих развитие этого типа атеросклероза.

## Ограничения

Среди ограничений данного исследования можно выделить малое количество пациентов, что обусловлено пилотным типом исследования. Из других ограничений

определяется разнородность клинико-демографических параметров в анализируемых группах, при этом статистически значимых различий по этим параметрам не обнаружено.

## Заключение

Диффузный тип поражения коронарных артерий ассоциирован с дисбалансом Т-клеточного иммунитета и снижением уровня антиатерогенных Трег. Повышение уровня промежуточных моноцитов, вероятно, ассоциируется с тяжестью воспалительного процесса в сосудистой стенке. Необходимо проведение дальнейших исследований для подтверждения полученных результатов на большей группе пациентов с дополнительной оценкой изучаемых пара-

метров у здоровых лиц контрольной группы (без ишемической болезни сердца) для определения референсных параметров клеточного иммунитета.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках темы НИР АААА-А18-118022290040-7 «Изучение эффективности микрохирургических операций шунтирования, эндартерэктомии и реконструкции коронарных артерий у больных с диффузными коронарными поражениями, лимитирующими применение стандартных методов реваскуляризации миокарда».

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 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>
- Geovanani GR, Libby P. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates. *Clinical Science*. 2018;132(12):1243-1252. <https://doi.org/10.1042/CS20180306>
- Brown RA, Lip GYH, Varma C, Shantsila E. Impact of Mon2 monocyte-platelet aggregates on human coronary artery disease. *European Journal of Clinical Investigation*. 2018;48(5):e12911. <https://doi.org/10.1111/eci.12911>
- Weber C, Shantsila E, Hristov M, Caligiuri G, Guzik T, Heine GH, Hoefler IE, Monaco C, Peter K, Rainger E, Siegbahn A, Steffens S, Wojta J, Lip GY. Role and analysis of monocyte subsets in cardiovascular disease. Joint consensus document of the European Society of Cardiology (ESC) Working Groups «Atherosclerosis & Vascular Biology» and «Thrombosis». *Thrombosis and Haemostasis*. 2016;116(4):626-637. <https://doi.org/10.1160/TH16-02-0091>
- Emoto T, Sasaki N, Yamashita T, Kasahara K, Yodoi K, Sasaki Y, Matsumoto T, Mizoguchi T, Hirata K. Regulatory/effector T-cell ratio is reduced in coronary artery disease. *Circulation Journal*. 2014;78(12):2935-2941. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-14-0644>
- Miyara M, Yoshioka Y, Kitoh A, Shima T, Wing K, Niwa A, Parizot C, Tafllin C, Heike T, Valeyre D, Mathian A, Nakahata T, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M, Amoura Z, Gorochov G, Sakaguchi S. Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4+ T cells expressing the FoxP3 transcription factor. *Immunity*. 2009;30(6):899-911. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2009.03.019>
- Potekhina AV, Pylaeva E, Provatorov S, Ruleva N, Masenko V, Noeva E, Krasnikova T, Arefieva T. Treg/Th17 balance in stable CAD patients with different stages of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2015;238(1):17-21. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.088>
- Филатова А.Ю., Пылаева Е.А., Потехина А.В., Осокина А.К., Погорелова О.А., Трипотень М.И., Балахонova Т.В., Проваторов С.И., Ноева Е.А., Клесарева Е.А., Афанасьева О.И., Арефьева Т.И. Субпопуляционный состав CD4+ Т-лимфоцитов как фактор, способствующий прогрессированию атеросклероза сонных артерий. *Кардиология*. 2017;57(4):64-71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32814-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32814-3)
- Filatova AY, Pylaeva EA, Potekhina AV, Osokina AK, Pogorelova OA, Tripoten MI, Balakhonova TV, Provatorov SI, Noeva EA, Klesareva EA, Afanasieva OI, Arefieva TI. Subpopulations of CD4+ T-lymphocytes as factors contributing to the progression of atherosclerosis of carotid arteries. *Kardiologiia*. 2017;57(4):64-71. (In Russ.)
- Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, Libby P, Thuren T, Glynn RJ; CANTOS Trial Group. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10118):319-328. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32814-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32814-3)
- Filatova AY, Potekhina AV, Pylaeva EA, Osokina AK, Ruleva NY, Pogorelova OA, Tripoten MI, Noeva EA, Balakhonova TV, Masenko VP, Arefieva TI. The severity of internal carotid artery stenosis is associated with the circulating Th17 level. *Heliyon*. 2020;6(5):e03856. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03856>
- Liu Z, Lu F, Pan H, Zhao Y, Wang S, Sun S, Li J, Hu X, Wang L. Correlation of peripheral Th17 cells and Th17-associated cytokines to the severity of carotid artery plaque and its clinical implication. *Atherosclerosis*. 2012;221(1):232-241. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.026>
- Cheng X, Yu X, Ding YJ, Fu QQ, Xie JJ, Tang TT, Yao R, Chen Y, Liao YH. The Th17/Treg imbalance in patients with acute coronary syndrome [published correction appears in *Clinical Immunology*. 2009;133(3):447]. *Clinical Immunology*. 2008;127(1):89-97. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2008.01.009>
- Wigren M, Björkbacka H, Andersson L, Ljungcrantz I, Fredrikson GN, Persson M, Bryngelsson C, Hedblad B, Nilsson J. Low levels of circulating CD4+FoxP3+ T cells are associated with an increased risk for development of myocardial infarction but not for stroke. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2012;32(8):2000-2004. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.251579>

Поступила 24.05.2021

Received 24.05.2021

Принята к печати 24.06.2021

Accepted 24.06.2021

## Восприятие болезни, психологический статус, качество жизни и приверженность к лечению у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших радиочастотную абляцию

© Н.В. ПОГОСОВА<sup>1</sup>, В.А. БАДТИЕВА<sup>2</sup>, А.И. ОВЧИННИКОВА<sup>2</sup>, О.Ю. СОКОЛОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГАУЗ Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия

### Резюме

В настоящее время остаются малоизученными особенности психологического статуса и качества жизни (КЖ) пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) после проведения им радиочастотной абляции (РЧА), а также их приверженности к лечению, низкий уровень которой является одной из основных причин снижения эффективности лечения.

**Цель исследования.** Оценить восприятие болезни, психологический статус, КЖ и приверженность к лечению у пациентов с ФП после РЧА.

**Материал и методы.** Проведено поперечное исследование с включением пациентов с пароксизмальной формой ФП, госпитализированных для проведения РЧА. Внутренняя картина заболевания оценивалась с помощью краткого опросника восприятия болезни (VIPQ). Для оценки психологического статуса использовались различные шкалы и опросники: Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), опросник по состоянию здоровья (PHQ-9), шкала реактивной и личностной тревожности Спилберга—Ханина (STAI), визуальная аналоговая шкала (ВАШ). КЖ оценивалось с помощью опросника MOS SF-36, степень приверженности к лечению — с помощью опросника Мориски—Грина.

**Результаты.** В исследование включено 135 пациентов в возрасте от 35 до 79 лет (средний возраст 57,3±9,2 года). По данным обследования по шкале HADS, 46% пациентов имели симптомы тревоги, 22% — симптомы депрессии. По данным обследования с помощью опросника PHQ-9, у 56,7% пациентов зарегистрировано наличие отдельных симптомов депрессии той или иной степени выраженности. По данным обследования по шкале STAI, реактивная тревожность отмечена у 31,6% пациентов, помимо этого зарегистрирован достаточно высокий уровень личностной тревожности. Повышенный уровень стресса выявлен у 64% больных. Пациенты достаточно низко оценивали свое КЖ. Так, медианы интегральных показателей физического и психического компонентов КЖ составили соответственно 41,6 и 46,4 балла. При анализе восприятия болезни обнаружено, что пациенты достаточно сильно обеспокоены своим заболеванием (среднее количество баллов 8,1), испытывают много симптомов (среднее количество баллов 7,3) при недостаточном контроле над болезнью (среднее количество баллов 6,1) и ее лечением (среднее количество баллов 6,6). Только каждый третий (34,1%) пациент был приверженным к рекомендованному лечению, остальные пациенты сообщили о невысокой приверженности.

**Заключение.** У пациентов с фибрилляцией предсердий после радиочастотной абляции отмечается повышенный уровень стресса, выявлены симптомы тревоги и депрессии различной степени выраженности, низкое качество жизни, а также негативное, угрожающее восприятие своего заболевания и невысокая приверженность к рекомендованному медикаментозному лечению.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, радиочастотная абляция, тревожность, симптомы депрессии, стресс, качество жизни.

### Информация об авторах:

Погосова Н.В. — <https://orcid.org/0000-0002-4165-804X>; e-mail: [nanapogosova@gmail.com](mailto:nanapogosova@gmail.com)

Бадтиева В.А. — <https://orcid.org/0000-0003-4291-679X>; e-mail: [maratik2@yandex.ru](mailto:maratik2@yandex.ru)

Овчинникова А.И. — <https://orcid.org/0000-0002-1800-2368>; e-mail: [nastyathe1st@gmail.com](mailto:nastyathe1st@gmail.com)

Соколова О.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-9756-8684>; e-mail: [birdname@gmail.com](mailto:birdname@gmail.com)

**Автор, ответственный за переписку:** Погосова Н.В. — e-mail: [nanapogosova@gmail.com](mailto:nanapogosova@gmail.com)

### Как цитировать:

Погосова Н.В., Бадтиева В.А., Овчинникова А.И., Соколова О.Ю. Восприятие болезни, психологический статус, качество жизни и приверженность к лечению у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших радиочастотную абляцию. *Кардиологический вестник*. 2021;16(3):33–44. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211603133>

## Illness perception, psychological status, quality of life and treatment adherence in patients with paroxysmal atrial fibrillation after radiofrequency ablation

© N.V. POGOSOVA<sup>1</sup>, V.A. BADTIEVA<sup>2</sup>, A.I. OVCHINNIKOVA<sup>2</sup>, O.YU. SOKOLOVA<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Moscow Scientific Practical Center of Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow, Russia

### Abstract

**Objective.** To assess illness perception, psychological status, quality of life (QOL) and treatment adherence in patients with paroxysmal atrial fibrillation (AF) after radiofrequency ablation (RFA).

**Material and methods.** A cross-sectional study included patients with paroxysmal AF hospitalized for RFA. Illness perception was assessed using The Brief Illness Perception Questionnaire (BIPQ) was applied. We assessed stress, anxiety and depression using Visual Analogue Scale (VAS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), State-Trait Anxiety Inventory (STAI) and Patient Health Questionnaire (PHQ-9). QOL was evaluated using the SF-36 questionnaire, treatment adherence — the 4-item Morisky Green scale.

**Results.** There were 135 patients aged 35—79 years (mean 57.3±9.2 years). According to HADS, 46% of patients had anxiety, 22% — depressive symptoms. According to PHQ-9, 56.7% of patients had various depressive symptoms. According to STAI, reactive anxiety was noted in 31.6% of patients. In addition, high personal anxiety was also observed. Increased stress was found in 64% of patients. Patients poorly assessed their QOL (median score of physical and mental health was 41.6 and 46.4 scores, respectively). Structure of illness perception showed that AF patients are quite concerned about their disease (mean score 8.1), experience many symptoms (mean score 7.3) and have low personal control (mean score 6.1) and treatment control (mean score 6.6). Only every third (34.1%) patient was adherent to treatment. Other ones reported poor adherence.

**Conclusion.** Patients with AF have significant stress, anxiety and depressive symptoms, poor QOL, negative and threatening illness perception and low treatment adherence after RFA.

**Keywords:** atrial fibrillation, radiofrequency ablation, anxiety, depressive symptoms, stress, quality of life.

### Information about the authors:

Pogosova N.V. — <https://orcid.org/0000-0002-4165-804X>; e-mail: nanapogosova@gmail.com

Badtieva V.A. — <https://orcid.org/0000-0003-4291-679X>; e-mail: maratik2@yandex.ru

Ovchinnikova A.I. — <https://orcid.org/0000-0002-1800-2368>; e-mail: nastyathe1st@gmail.com

Sokolova O.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-9756-8684>; e-mail: birdname@gmail.com

**Corresponding author:** Pogosova N.V. — e-mail: nanapogosova@gmail.com

### To cite this article:

Pogosova NV, Badtieva VA, Ovchinnikova AI, Sokolova OYu. Illness perception, psychological status, quality of life and treatment adherence in patients with paroxysmal atrial fibrillation after radiofrequency ablation. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(3):33–44. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211603133>

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее часто встречающееся нарушение ритма сердца, связанное со значительным повышением риска кардиоэмболического инсульта и/или системных эмболий [1], а также смерти. Риск смерти от всех причин у мужчин и женщин с ФП выше соответственно в 1,5 и 2 раза по сравнению с лицами без ФП [2–4]. Риск инсульта у пациентов с неклапанной ФП выше более чем в 5 раз, а у пациентов с клапанной ФП (стенотом или механическим протезом митрального клапана) — в 17 раз [1]. Каждый пятый ишемический инсульт развивается вследствие ФП [5–7], а ее наличие существенно ухудшает прогноз: риск смерти у пациентов с инсультами, возникшими на фоне ФП, в 2 раза выше, чем у больных без данной аритмии [8]. Помимо этого, наличие ФП увеличивает риск развития сердечной недостаточности и деменции, а также ассоциируется с повышением частоты госпитализаций, снижением функционального статуса и качества жизни (КЖ) пациентов [9].

В ряде исследований изучено влияние ФП на КЖ [10–12], которое во многом определяется частотой и тяжестью приступов аритмии, характером осложнений и стратегией

лечения (медикаментозного или интервенционного). К факторам, отрицательно влияющим на КЖ пациентов, относятся нарушения в психоэмоциональной сфере (главным образом, тревожные и депрессивные), связанные с ожиданием приступов ФП, нередко сопровождающиеся страхом смерти, необходимостью длительного приема антиаритмических препаратов, возможными осложнениями интервенционных методов лечения, вынужденным ограничением физической активности при усилении симптомов заболевания, кратковременной потерей трудоспособности или инвалидизацией вследствие развития осложнений [11, 12].

В последние годы появился интерес к изучению восприятия пациентами с ФП своего заболевания, поскольку оно может в значительной мере определять и качество их жизни. В единичных зарубежных исследованиях показано, что у пациентов с менее благоприятным восприятием своего заболевания выше уровень стресса [13–15], ниже КЖ [14] и выше частота клинических событий [15]. При этом восприятие болезни является модифицируемым фактором: высказывается предположение, что при использовании различных образовательных и кардиореабилитационных методов оно может измениться от негативного, «угро-

жающего» до благоприятного, оптимистичного, что, в свою очередь, может способствовать повышению КЖ и эффективности лечения, снижению уровня стресса, выраженности симптомов тревоги и депрессии, улучшению прогноза.

Имеющиеся в настоящее время данные о психологическом состоянии пациентов с ФП достаточно ограничены. В нашей стране выполнены лишь единичные исследования [16–18], в которых изучена частота симптомов тревоги и депрессии, КЖ на небольших выборках пациентов с различными формами ФП. Ни в одной из работ комплексно не исследовано восприятие болезни, психологический статус и КЖ пациентов с ФП, перенесших радиочастотную абляцию (РЧА).

Цель исследования — оценить восприятие болезни, психологический статус, КЖ и приверженность к лечению у пациентов с ФП после РЧА.

## Материал и методы

В исследование включены 135 последовательных пациентов с пароксизмальной формой ФП, госпитализированных для проведения РЧА и давших согласие на участие в программе отдаленного наблюдения. Исследование проводилось на базе нескольких медицинских учреждений Москвы: ГБУЗ Москвы «Городская клиническая больница №4 Департамента здравоохранения города Москвы», ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Протокол исследования одобрен Локальным Этическим Комитетом при ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента Здравоохранения Москвы».

Критериями включения в исследование являлись: 1) возраст старше 18 лет; 2) пароксизмальная форма ФП (диагноз считали верифицированным при наличии зарегистрированного на электрокардиограмме (ЭКГ) покоя или при суточном мониторинге ЭКГ приступа ФП длительностью более 30 с, купирующегося в течение 7 дней самостоятельно, медикаментозно или при проведении электрической кардиоверсии); 3) проведение РЧА во время пребывания в стационаре; 4) добровольное письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании; 5) навыки пользования мобильным телефоном и/или электронной почтой.

В исследование не включали пациентов с острым инфарктом миокарда, другими острыми коронарными синдромами или инсультом в предшествующие 6 мес; гемодинамически значимыми клапанными пороками сердца; хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса по классификации NYHA; легочной, почечной или печеночной недостаточностью; онкологическими заболеваниями; тяжелыми психическими заболеваниями, алкогольной, наркотической и иными зависимостями; а также больных, не способных заполнить опросники на русском языке.

В данной статье представлены результаты оценки восприятия болезни, психологического статуса, КЖ и приверженности пациентов к медикаментозному лечению.

Для оценки тяжести симптомов, связанных с ФП, использовали модифицированную шкалу EHRA [19]. Риск тромбоемболических осложнений определяли при помощи шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [19], риск кровотечений — при помощи шкалы HAS-BLED [19].

Состояние пациентов оценивали с помощью: 1) Госпитальной шкалы тревоги и депрессии — HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale); 2) опросника DS-14; 3) опросника PHQ-9; 4) визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) стресса; 5) опросника Спилбергера (STAI); 6) опросника MOS SF-36; 7) краткого опросника восприятия болезни BIPQ; 8) опросника Мориски—Грина. Все опросники пациенты заполняли самостоятельно.

Для выявления симптомов тревоги и депрессии использовали Госпитальную шкалу тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), верифицированную в РФ [20]. Опросник состоит из 2 подшкал: тревоги HADS-A и депрессии HADS-D. Результаты интерпретировали в соответствии с оригинальной версией HADS отдельно для каждой подшкалы: 0–7 баллов — норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии); 8–10 баллов — субклиническая; 11 баллов и более — клинически выраженные симптомы тревоги и депрессии.

Наличие и тяжесть симптомов депрессии оценивали также при помощи опросника PHQ-9 (Patient Health Questionnaire) [21], который состоит из 9 вопросов и 4 вариантов ответов. Результаты интерпретировали следующим образом: 1–4 балла — минимальная; 5–9 баллов — легкая; 10–14 баллов — умеренная; 15–19 баллов — тяжелая; 20–27 баллов — крайне тяжелая депрессия.

Для оценки уровня стресса применяли ВАШ, для чего предлагали пациенту точкой отметить интенсивность стресса на линии, начало которой (0 баллов) соответствовало отсутствию стресса, а конец (10 баллов) — выраженному уровню стресса. Результаты интерпретировали следующим образом: 5 баллов и более — повышенный уровень стресса; 7 баллов и более — высокий уровень стресса.

Степень выраженности тревожности определяли при помощи опросника STAI Ч.Д. Спилбергера в адаптации Ю.Л. Ханина (State-Trait Anxiety Inventory) [22]. Опросник состоит из двух шкал, разделяющих реактивную и личностную тревожность. Показатели реактивной и личностной тревожности рассчитывали по специальным формулам и интерпретировали следующим образом: 30 баллов и менее — низкая тревожность; 31–44 балла — умеренная тревожность; 45 баллов и более — высокая тревожность.

Для определения типа личности D применяли опросник DS-14 [23], состоящий из двух подшкал для выявления отрицательной аффективности (негативной возбудимости) и социального ингибирования (подавления). При сумме баллов 10 и более по обеим подшкалам диагностировали тип личности D.

КЖ оценивали по опроснику MOS SF-36 (MOS 36-Item Short-Form Health Survey) [24], который содержит 36 пунктов, сгруппированных в 8 шкал: 1) физическое функционирование (Physical Functioning — PF); 2) ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning — RP); 3) интенсивность боли (Bodily Pain — BP); 4) общее состояние здоровья (General Health — GH); 5) жизненная активность (Vitality — VT); 6) социальное функционирование (Social Functioning — SF); 7) ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional — RE); 8) психическое здоровье (Mental Health — MH). Первые четыре шкалы составляют физический компонент здоровья (Physical Health — PH), последующие четыре — психический компонент здоровья (Mental Health — MH).

Степень приверженности больных ФП к лечению и выполнению рекомендаций врача определяли с помощью опросника Мориски—Грина [25]. Опросник включает 4 вопроса, касающихся отношения пациента к приему лекарственных препаратов; каждый ответ «да» оценивается в 0 баллов, «нет» — в 1 балл. Пациентов, набравших 4 балла, считали приверженными, 3 балла — недостаточно приверженными, 0—2 балла — неприверженными к лечению.

Для описания внутренней картины заболевания применяли краткий опросник восприятия болезни VIPQ (The Brief Illness Perception Questionnaire) [26], который содержит 8 пунктов. Каждый пункт опросника оценивает один из компонентов структуры восприятия болезни: последствия болезни (отражает представления больного о тяжести последствий заболевания), продолжительность болезни (насколько долго и каким образом будет продолжаться заболевание), личный контроль (мнение пациента о том, насколько он контролирует проявления своего заболевания), контроль лечения (мнение пациента о том, насколько он контролирует свое лечение), идентификация заболевания (распознавание симптомов заболевания, формирование «ярлыка» болезни), озабоченность болезнью (насколько болезнь беспокоит больного), понимание болезни (целостные, связанные представления о своей болезни), эмоциональное реагирование на болезнь (степень эмоциональных переживаний). Баллы подсчитывали по специальной формуле, полученный результат отражает суммарный балл угрожающего восприятия болезни.

**Методы статистического анализа.** Статистическая обработка данных выполнена при помощи статистической программы SPSS 23.0 (SPSS Inc., США). Вид распределения количественных признаков анализировали при помощи теста Колмогорова—Смирнова. При параметрическом распределении признака вычисляли среднее ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $SD$ ); результаты представлены как  $M \pm SD$ . Для порядковых и количественных признаков, вид распределения которых не соответствовал параметрическому, вычисляли медиану ( $Me$ ) и интерквартильный размах (25-й перцентиль; 75-й перцентиль); результаты представлены как  $Me$  (25%; 75%). В ряде случаев для наглядности некоторые порядковые переменные представляли одновременно в виде  $M \pm SD$  и  $Me$  (25%; 75%). Для сравнения двух групп использовали  $U$ -критерий Манна—Уитни, двусторонний точный тест Фишера или  $\chi^2$  Пирсона. Взаимосвязи между переменными анализировали, используя корреляционный анализ Спирмена, линейный регрессионный анализ и бинарную логистическую регрессию. Статистически значимыми считали различия при двустороннем уровне  $p < 0,05$ .

## Результаты

В исследование включено 135 пациентов (70 мужчин, 65 женщин) с пароксизмальной формой ФП, перенесших РЧА, в возрасте от 35 до 79 лет (средний возраст  $57,3 \pm 9,2$  года), при этом 47% исследуемых — старше 60 лет. Клиническая характеристика пациентов представлена в **табл. 1**. Средний стаж пароксизмальной формы ФП составил 3 года (от 1 до 7 лет). Практически у всех пациентов имелись выраженные клинические проявления заболевания, самые частые — сердцебиение (99,3%), слабость (64,4%) и одышка (51,9%), у каждого четвертого (25,9%) отмечались головокружения. Тяжесть симптомов ФП у подавляюще-

го большинства (79%) пациентов соответствовала классу 3 по модифицированной шкале EHRA. Медиана суммы баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc соотносилась с высоким риском инсульта, а медиана суммы баллов по шкале HAS-BLED — с низким риском кровотечений. Значительное число (67,9%) пациентов имело артериальную гипертензию, 45,7% — хроническую сердечную недостаточность. Абсолютному большинству пациентов с ФП (94,1%) РЧА выполнялась впервые. Все пациенты получали лекарственную терапию, при этом частота приема пероральных антикоагулянтов составила 94%, антиаритмических препаратов — 57%.

По данным Госпитальной шкалы тревоги и депрессии, среди всех пациентов с пароксизмальной ФП, перенесших РЧА, доля лиц с симптомами тревоги составила 46%, в том числе клинически выраженной — 19%, доля лиц с симптомами депрессии — 22%, клинически выраженной — 7,4%, то есть частота выявления симптомов депрессии оказалась примерно в 2 раза ниже, чем симптомов тревоги (**табл. 2**). У женщин оказалась существенно выше частота выявления симптомов тревоги и депрессии, а также клинически выраженной тревоги.

По данным опросника PHQ-9, зафиксировано наличие отдельных симптомов депрессии той или иной степени выраженности у 56,7% пациентов ФП, перенесших РЧА. При этом наиболее выраженные симптомы депрессии обнаружены у 8,2% пациентов (у 5,2% — тяжелые и 3% — крайне тяжелые симптомы) (**см. табл. 2**).

По данным опросника Спилберга, реактивная тревожность имелась у каждого второго пациента (умеренной степени — у 38,5% и высокой степени — у 11,9%), что согласуется с результатами оценки по подшкале тревоги HADS. Важно отметить, что пациентам с пароксизмальной формой ФП, перенесших РЧА, как оказалось, свойственен достаточно высокий уровень личностной тревожности (**см. табл. 2**).

Примерно у 30% больных с ФП, перенесших РЧА, выявлен тип личности D (**табл. 3**), характеризующийся сочетанием таких черт личности, как «отрицательная аффективность» (или негативное реагирование) и «социальное ингибирование», при этом негативное реагирование у женщин отмечалось гораздо чаще, чем у мужчин.

Медиана уровня стресса по ВАШ составила 5 баллов, что соотносилось с повышенным уровнем стресса, который выявлен у 64% больных, при этом высокий уровень стресса (7 и более баллов) отмечался у женщин гораздо чаще (**см. табл. 3**).

Пациенты с пароксизмальной формой ФП, перенесшие РЧА, достаточно низко оценивали свое КЖ (**табл. 4**). Так, медиана интегральных показателей физического и психического компонентов КЖ составила соответственно 41,6 и 46,4 балла из возможных 100, а при оценке отдельных компонентов КЖ наиболее низкие значения получены для таких подшкал КЖ, как общее состояние здоровья, жизненная активность и влияние физического состояния на работу. Показатели по большинству подшкал КЖ были статистически значимо ниже у женщин.

В результате анализа восприятия болезни (**см. табл. 4**) установлено, что пациенты с пароксизмальной формой ФП, перенесшие РЧА, достаточно сильно обеспокоены своим заболеванием (показатель «озабоченность»; среднее количество баллов 8,1 из возможных 10) и испытывают множество выраженных симптомов (показатель «иден-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, перенесших радиочастотную абляцию

Table 1. Clinical characteristics of patients with paroxysmal atrial fibrillation undergoing radiofrequency ablation

Показатель	Все пациенты, n=135	Мужчины, n=70	Женщины, n=65	p
Возраст, лет, M±SD	57,3±9,2	55,2±10,4	59,5±7,0	0,014
Мужчины, n (%)	70 (51,9)	—	—	—
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , M±SD	29,8±4,2	28,1±3,3	31,5±4,4	<0,001
Длительность ФП, годы	3 (1; 7)	3 (1; 6)	4 (2; 8)	0,141
	4,7±4,1	4,3±4,0	5,2±4,3	
Наличие симптомов ФП, n (%)	134 (99,3)	69 (98,6)	65 (100)	1,0
Частота симптомов ФП, n (%):				
Сердцебиение	134 (99,3)	69 (98,6)	65 (100)	1,0
Головокружение	35 (25,9)	16 (22,9)	19 (29,2)	0,398
Одышка	70 (51,9)	31 (44,3)	39 (60)	0,068
Слабость	87 (64,4)	42 (60)	45 (69,2)	0,263
Ощущение сдавления в грудной клетке	26 (19,3)	13 (18,6)	13 (20)	0,833
Головная боль	5 (3,7)	3 (4,3)	2 (3,1)	1,0
Тяжесть симптомов ФП по модифицированной шкале EHRA	3 (3; 3)	3 (3; 3)	3 (3; 3)	0,023
	2,96±0,46	2,87±0,54	3,05±0,33	
Тяжесть симптомов ФП по модифицированной шкале EHRA, классы, n (%):				
1	0	0	0	—
2	17 (12,6)	15 (21,4)	2 (3,1)	0,001
3	107 (79,3)	49 (70)	58 (89,2)	0,006
4	11 (8,1)	6 (8,6)	5 (7,7)	0,852
Риск развития инсульта по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, баллы	2 (1; 2)	1 (0; 2)	2 (2; 3)	<0,001
	1,67±1,18	1,11±1,02	2,28±1,05	
Риск развития кровотечения по шкале HAS-BLED, баллы	0 (0; 1)	0 (0; 1)	0 (0; 1)	0,457
	0,48±0,75	0,44±0,75	0,52±0,75	
Длительность РЧА, мин	112,9±25,4	110,8±23,1	115,2±27,6	0,439
Тип РЧА, n (%):				
Первичная	127 (94,1)	66 (94,3)	61 (93,8)	1,0
Повторная	8 (5,9)	4 (5,7)	4 (6,2)	—
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	62 (45,9)	26 (37,1)	36 (55,4)	0,034
Артериальная гипертония, n (%)	91 (67,4)	39 (55,7)	52 (80)	0,003
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	12 (8,9)	9 (12,9)	3 (4,6)	0,093
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	5 (3,7)	3 (4,3)	2 (3,1)	1,0
Лекарственная терапия, n (%)	135 (100)	70 (100)	65 (100)	—
Вид лекарственной терапии, n (%):				
Варфарин	29 (21,5)	13 (18,6)	16 (24,6)	0,393
Прямые пероральные антикоагулянты	98 (72,6)	53 (75,7)	45 (69,2)	0,399
Антиагреганты	5 (3,7)	3 (4,3)	2 (3,1)	1,0
Антиаритмические средства	77 (57)	40 (57,1)	37 (56,9)	0,979
Ингибиторы АПФ/Блокаторы рецепторов к АТII	70 (51,9)	30 (42,9)	40 (61,5)	0,030
Бета-адреноблокаторы	69 (51,1)	34 (48,6)	35 (53,8)	0,540
Статины	47 (34,8)	20 (28,6)	27 (41,5)	0,114
Блокаторы кальциевых каналов	14 (10,4)	5 (7,1)	9 (13,8)	0,202

Примечание. Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения M±SD; в виде медианы и интерквартильного размаха Me (25%; 75%). ФП — фибрилляция предсердий; РЧА — радиочастотная абляция; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; АТII — ангиотензин II типа.

тификация»; среднее количество баллов 7,3 из возможных 10) при недостаточном контроле над болезнью (показатель «личный контроль»; среднее количество баллов 6,1 из возможных 10) и ее лечением (показатель «контроль лечения»; среднее количество баллов 6,6 из возможных 10).

Оценка приверженности к медикаментозному лечению показала, что только каждый третий (34,1%) пациент с ФП, перенесший РЧА, является приверженным к рекомендованному лечению, остальные пациенты сообщили

о невысокой приверженности: у 24,4% отмечена недостаточная приверженность и у 41,5% — отсутствие приверженности к лечению (табл. 5).

При проведении корреляционного анализа оценивали наличие взаимосвязей между КЖ (отдельно для показателей «физический и психический компонент здоровья») и восприятием болезни (показатель «угрожающее восприятие болезни») — с одной стороны, и выраженностью симптомов тревоги и депрессии — с другой, а также между КЖ

Таблица 2. Симптомы тревоги и депрессии у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий, перенесших радиочастотную абляцию, по данным шкалы HADS, опросника PHQ-9 и опросника Спилберга

Table 2. Anxiety and depression in patients with paroxysmal atrial fibrillation undergoing radiofrequency ablation according to HADS scale, PHQ-9 and Spielberger questionnaires

Показатель	Все пациенты, n=135	Мужчины, n=70	Женщины, n=65	p
Результаты по шкале HADS, баллы	7 (4; 9) 7,2±3,8	6 (3; 8) 5,8±3,3	8 (7; 11,5) 8,7±3,7	<0,001
Наличие симптомов тревоги (≥8 баллов по подшкале HADS-A), n (%)	61 (45,7)	22 (31,4)	39 (60)	0,001
Наличие клинически выраженных симптомов тревоги (≥11 баллов по подшкале HADS-A), n (%)	25 (18,5)	5 (7,1)	20 (30,8)	<0,001
Результаты по подшкале HADS-D, баллы	5 (3; 7) 5,2±3,3	4 (2; 6) 4,4±3,2	5 (4; 8) 6,2±3,2	0,001
Наличие симптомов депрессии (≥8 баллов по подшкале HADS-D), n (%)	30 (22,2)	9 (12,9)	21 (32,3)	0,007
Наличие клинически выраженной депрессии (≥11 баллов по подшкале HADS-D), n (%)	10 (7,4)	3 (4,3)	7 (10,8)	0,195
Сочетание клинически выраженных симптомов тревоги и депрессии (≥11 баллов по подшкалам HADS-A и HADS-D), n (%)	6 (4,4)	2 (2,9)	4 (6,2)	0,428
Результаты по опроснику PHQ-9, баллы	5 (3; 8) 6,5±5,1	4 (2; 7) 5,2±4,1	7 (4; 10) 7,9±5,7	0,001
Тяжесть симптомов депрессии, n (%):				
Нет/Минимальная	58 (43,3)	38 (55,1)	20 (30,8)	0,005
Легкая	52 (38,8)	24 (34,8)	28 (43,1)	0,325
Умеренная	13 (9,7)	4 (5,8)	9 (13,8)	0,116
Тяжелая	7 (5,2)	2 (2,9)	5 (7,7)	0,264
Крайне тяжелая	4 (3)	1 (1,4)	3 (4,6)	0,355
Результаты по опроснику Спилберга:				
Реактивная тревожность, баллы	31,6±11,3	31,6±11,1	31,7±11,6	0,968
Личностная тревожность, баллы	47,0±9,2	43,5±7,9	50,8±9,2	<0,001
Степень реактивной тревожности, n (%):				
Низкая	67 (49,6)	35 (50)	32 (49,2)	0,929
Умеренная	52 (38,5)	26 (37,1)	26 (40)	0,733
Высокая	16 (11,9)	9 (12,9)	7 (10,8)	0,708
Степень личностной тревожности, n (%):				
Низкая	5 (3,7)	4 (5,7)	1 (1,5)	0,367
Умеренная	55 (40,7)	38 (54,3)	17 (26,2)	0,001
Высокая	75 (55,6)	28 (40)	47 (72,3)	<0,001

Примечание. Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения  $M\pm SD$ ; в виде медианы и интерквартильного размаха Me (25%; 75%).

Таблица 3. Тип личности D и уровень стресса у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, перенесших радиочастотную абляцию

Table 3. Personality type D and stress level in patients with paroxysmal atrial fibrillation

Показатель	Все пациенты, n=135	Мужчины, n=70	Женщины, n=65	p
Тип личности D:				
Отрицательная аффективность, баллы	11,1±6,3	9,5±6,0	12,8±6,2	0,003
Отрицательная аффективность ≥10 баллов, n (%)	80 (59,6)	33 (47,1)	47 (72,3)	0,003
Социальное ингибирование, баллы	9,2±5,4	8,9±5,6	9,6±5,2	0,277
Социальное ингибирование ≥10 баллов, n (%)	56 (41,5)	25 (35,7)	31 (47,7)	0,158
Тип личности D, n (%)	39 (28,9)	22 (31,4)	17 (26,2)	0,499
Уровень стресса по ВАШ:				
Уровень стресса по ВАШ, баллы	5 (3; 7) 5,4±2,6	5 (3; 7) 4,9±2,4	6 (3,5; 8) 5,8±2,6	0,049
Повышенный (≥5 баллов) уровень стресса по ВАШ, n (%)	87 (64,4)	42 (60)	45 (69,2)	0,263
Высокий (≥7 баллов) уровень стресса по ВАШ, n (%)	49 (36,3)	19 (27,1)	30 (46,2)	0,022

Примечание. Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения  $M\pm SD$ ; в виде медианы и интерквартильного размаха Me (25%; 75%).  
ВАШ — визуальная аналоговая шкала.

**Таблица 4.** Качество жизни и восприятие болезни у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, перенесших радиочастотную абляцию, по данным опросника SF-36**Table 4.** Quality of life and illness perception in patients with paroxysmal atrial fibrillation undergoing radiofrequency ablation according to SF-36 questionnaire

Показатель, баллы	Все пациенты, n=135	Мужчины, n=70	Женщины, n=65	p
Качество жизни пациентов по опроснику SF-36 <sup>1</sup> :				
Физическое функционирование	75 (55; 90)	85 (70; 95)	65 (40; 80)	<0,001
Влияние физического состояния на работу	25 (0; 75)	25 (0; 100)	0 (0; 50)	0,280
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием	66,7 (0; 100)	66,7 (33,3; 100)	33,3 (0; 66,7)	0,001
Жизненная активность	55 (40; 70)	60 (45; 70)	45 (35; 62,5)	0,004
Самооценка психического здоровья	64 (44; 76)	68 (52; 76)	52 (40; 74)	0,010
Социальное функционирование	62,5 (50; 87,5)	75 (50; 87,5)	50 (37,5; 75)	0,002
Интенсивность боли	62 (41; 82)	72 (51; 100)	51 (41; 74)	0,008
Общее состояние здоровья	52 (40; 65)	57 (45; 67)	47 (35; 61)	0,002
Физический компонент здоровья (интегральный)	41,6 (35,9; 47,3)	43,7 (38,4; 50,5)	37,3 (32,5; 45,1)	<0,001
Психический компонент здоровья (интегральный)	46,4 (36,9; 52,6)	49,9 (39,7; 53,4)	40,0 (35,2; 49,4)	0,003
Восприятие болезни по опроснику VIPQ <sup>2</sup> :				
Угрожающее восприятие болезни	43,8±10,6	41,6±10,1	46,1±10,7	0,008
Последствия болезни	6,7±2,7	6,2±2,8	7,2±2,4	0,027
Продолжительность болезни	5,9±3,1	5,3±3,1	6,5±3,0	0,055
Личный контроль	6,1±2,9	5,5±2,8	6,7±3,0	0,011
Контроль лечения	6,6±2,6	7,1±2,5	6,1±2,6	0,018
Идентификация	7,3±2,5	6,9±2,5	7,7±2,4	0,035
Озабоченность	8,1±2,2	7,5±2,4	8,7±1,8	0,002
Понимание болезни	7,7±2,7	7,6±2,6	7,9±2,8	0,266
Эмоциональное реагирование	6,6±2,9	5,8±2,9	7,4±2,7	0,001

Примечание. <sup>1</sup> — данные представлены в виде Ме (25%; 75%); <sup>2</sup> — данные представлены в виде  $M \pm SD$ .

**Таблица 5.** Приверженность к медикаментозному лечению у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, перенесших радиочастотную абляцию, по данным опросника Мориски—Грина**Table 5.** Treatment adherence in patients with paroxysmal atrial fibrillation undergoing radiofrequency ablation according to Morisky—Green questionnaire

Показатель, n (%)	Все пациенты, n=135	Мужчины, n=70	Женщины, n=65	p
Вы когда-нибудь забывали принимать препараты?	77 (57)	43 (61,4)	34 (52,3)	0,285
Да				
Не относитесь ли вы иногда невнимательно к часам приема ЛС?	53 (39,3)	31 (44,3)	22 (33,8)	0,215
Да				
Не пропускаете ли вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?	20 (14,8)	11 (15,7)	9 (13,8)	0,760
Да				
Если вы чувствуете себя плохо после приема ЛС, не пропускаете ли вы следующий прием?	20 (14,8)	12 (17,1)	8 (12,3)	0,429
Да				
Степень приверженности:				
Приверженные	46 (34,1)	21 (30)	25 (38,5)	0,300
Недостаточно приверженные	33 (24,4)	16 (22,9)	17 (26,2)	0,656
Неприверженные	56 (41,5)	33 (47,1)	23 (35,4)	0,166

Примечание. ЛС — лекарственное средство.

и восприятием болезни. Установлено, что выраженность симптомов тревоги и депрессии у пациентов с ФП, перенесших РЧА, коррелирует с более низким КЖ и более негативным восприятием болезни (табл. 6).

Поскольку практически все параметры, характеризующие КЖ, восприятие болезни и выраженность симптомов тревоги и депрессии, коррелировали между собой, для определения наиболее значимых из них выполнен многофакторный линейный регрессионный анализ (методом шагового отбора) с поправкой на возраст, в который включили 12 показателей. В качестве зависимых переменных отдель-

но рассматривали три показателя: физический компонент здоровья, психический компонент здоровья и угрожающее восприятие болезни. Соответственно построено три регрессионных модели (табл. 7).

В модели 1 в качестве зависимой переменной рассматривался физический компонент здоровья. Многофакторный анализ показал, что только одна переменная «угрожающее восприятие болезни» объясняет 20% вариации зависимой переменной — физического компонента здоровья ( $R^2=0,202$ , скорректированный  $R^2=0,196$ , что несущественно). «Сумма баллов по подшкале HADS-D» увеличивает уровень объ-

Таблица 6. Коэффициенты корреляции между показателями качества жизни, уровнем стресса, восприятия болезни и выраженности симптомов тревоги и депрессии у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, перенесших радиочастотную абляцию

Table 6. Correlation between quality of life, stress level, illness perception and symptoms of anxiety and depression in patients with paroxysmal atrial fibrillation undergoing radiofrequency ablation

Показатель	r	p
Физический компонент здоровья:		
Угрожающее восприятие болезни	-0,46	<0,001
Сумма баллов по подшкале HADS-D	-0,40	<0,001
Сумма баллов по подшкале HADS-A	-0,38	<0,001
Личностная тревожность по опроснику Спилберга	-0,35	<0,001
Сумма баллов по опроснику PHQ-9	-0,26	0,002
Психический компонент здоровья по опроснику SF-36	0,25	0,004
Уровень стресса по ВАШ	-0,23	0,008
Отрицательная аффективность по опроснику DS-14	-0,23	0,007
Психический компонент здоровья:		
Сумма баллов по опроснику PHQ-9	-0,62	<0,001
Отрицательная аффективность по опроснику DS-14	-0,61	<0,001
Сумма баллов по подшкале HADS-D	-0,57	<0,001
Личностная тревожность по опроснику Спилберга	-0,56	<0,001
Сумма баллов по подшкале HADS-A	-0,53	<0,001
Угрожающее восприятие болезни	-0,47	<0,001
Уровень стресса по ВАШ	-0,46	<0,001
Социальное ингибирование по опроснику DS-14	-0,19	0,026
Угрожающее восприятие болезни:		
Сумма баллов по подшкале HADS-A	0,46	<0,001
Отрицательная аффективность по опроснику DS-14	0,43	<0,001
Личностная тревожность по опроснику Спилберга	0,43	<0,001
Сумма баллов по подшкале HADS-D	0,41	<0,001
Сумма баллов по опроснику PHQ-9	0,37	<0,001
Уровень стресса по ВАШ	0,26	0,002

Таблица 7. Сводные данные для линейных регрессионных моделей, n=135

Table 7. Summarized data for linear regression models, n=135

Шаг	Предикторы	R	R <sup>2</sup>	Скорректированный R <sup>2</sup>	Стандартная ошибка оценки
Модель 1. Зависимая переменная: физический компонент здоровья:					
1	Угрожающее восприятие болезни	0,449	0,202	0,196	7,429
2	Угрожающее восприятие болезни, сумма баллов по подшкале HADS-D	0,526	0,277	0,266	7,097
3	Угрожающее восприятие болезни, сумма баллов по подшкале HADS-D. Возраст	0,582	0,339	0,324	6,811
Модель 2. Зависимая переменная: психический компонент здоровья:					
1	Отрицательная аффективность	0,609	0,370	0,366	7,758
2	Отрицательная аффективность. Сумма баллов по подшкале HADS-D	0,677	0,458	0,450	7,226
3	Отрицательная аффективность. Сумма баллов по подшкале HADS-D. Сумма баллов по опроснику PHQ-9	0,705	0,497	0,486	6,956
4	Отрицательная аффективность. Сумма баллов по подшкале HADS-D. Сумма баллов по опроснику PHQ-9. Социальное ингибирование	0,716	0,513	0,498	6,904
Модель 3. Зависимая переменная: угрожающее восприятие болезни:					
1	Физический компонент здоровья	0,449	0,202	0,196	9,511
2	Физический компонент здоровья. Психический компонент здоровья	0,565	0,319	0,308	8,821
3	Физический компонент здоровья. Психический компонент здоровья. Сумма баллов по подшкале HADS-A	0,583	0,340	0,325	8,716

Таблица 8. Коэффициенты уравнения регрессии для линейных регрессионных моделей, n=135

Table 8. Regression equation coefficients for linear regression models, n=135

Предикторы	B	95% ДИ для B	T	p
Модель 1. Зависимая переменная: физический компонент здоровья:				
Константа	69,459	60,800; 78,119	15,869	<0,001
Угрожающее восприятие болезни	-0,255	-0,374; -0,135	-4,211	<0,001
Сумма баллов по HADS-D	-0,735	-1,122; -0,348	-3,758	<0,001
Возраст	-0,225	-0,353; -0,098	-3,498	0,001
Модель 2. Зависимая переменная: психический компонент здоровья:				
Константа	56,004	53,068; 58,940	37,736	<0,001
Отрицательная аффективность	-0,616	-0,876; -0,357	-4,704	<0,001
Сумма баллов по подшкале HADS-D	-0,777	-1,203; -0,351	-3,607	<0,001
Сумма баллов по PHQ-9	-0,484	-0,793; -0,175	-3,096	0,002
Социальное ингибирование	0,246	0,006; 0,487	2,025	0,045
Модель 3. Зависимая переменная: угрожающее восприятие болезни:				
Константа	69,638	55,890; 83,386	10,021	<0,001
Физический компонент здоровья	-0,405	-0,600; -0,209	-4,097	<0,001
Психический компонент здоровья	-0,289	-0,471; -0,106	-3,121	0,002
Сумма баллов по подшкале HADS-A	0,514	0,016; 1,012	2,040	0,043

яснения вариации до 0,277 или на 8%. Включение на третьем шаге переменной «возраст» повышает уровень объяснения вариации физического компонента здоровья еще на 6%. Таким образом, основная доля вариации физического компонента здоровья у пациентов с ФП, перенесших РЧА, определяется негативным восприятием пациентами своего заболевания, а итоговая модель объясняет 34% вариации зависимой переменной. Коэффициенты уравнения регрессии для моделей 1—3 представлены в табл. 8.

В модели 2 зависимая переменная — это психический компонент здоровья. Многофакторный анализ показал, что только одна переменная «отрицательная аффективность» объясняет 37% вариации зависимой переменной — психического компонента здоровья ( $R^2=0,370$ , скорректированный  $R^2=0,366$ , что несущественно). Сумма баллов по подшкале HADS-D увеличивает уровень объяснения вариации до 0,458 или на 9%. Включение на третьем шаге переменной «сумма баллов по опроснику PHQ-9» повышает уровень объяснения вариации психического компонента здоровья еще на 4%. И наконец, добавление на последнем шаге переменной «социальное ингибирование» увеличивает уровень объяснения вариации зависимой переменной еще на 1%. Таким образом, основная доля вариации психического компонента здоровья у пациентов с пароксизмальной формой ФП, перенесших РЧА, определяется переменной «отрицательная аффективность» (компонентом типа личности D), а итоговая модель объясняет 51% вариации зависимой переменной.

Модель 3 построена для переменной «угрожающее восприятие болезни». Многофакторный анализ показал, «физический компонент здоровья» объясняет 20% вариации зависимой переменной — угрожающего восприятия болезни ( $R^2=0,202$ , скорректированный  $R^2=0,196$ , что несущественно). «Психический компонент здоровья» увеличивает уровень объяснения вариации до 0,319 или на 12%. И, наконец, сумма баллов по подшкале тревоги HADS-A повышает уровень объяснения вариации угрожающего восприятия болезни еще на 2% по сравнению со вторым шагом. Таким образом, основная доля вариации угрожающего восприятия болезни у пациентов с пароксизмальной формой ФП, перенесших РЧА, определяется переменной «физический

компонент здоровья», а итоговая модель объясняет 34% вариации зависимой переменной.

Ассоциаций между приверженностью к лечению и психологическим состоянием пациентов с пароксизмальной формой ФП, перенесших РЧА, установить не удалось.

Однофакторный регрессионный анализ (бинарная логистическая регрессия) с поправкой на возраст продемонстрировал, что, по сравнению с мужчинами, у женщин с пароксизмальной формой ФП, перенесших РЧА, вероятность наличия субклинической тревоги выше в 4,3 раза (отношение шансов [ОШ] 4,30; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,98—9,33;  $p<0,001$ ), клинически выраженной тревоги — в 6,1 раза (ОШ 6,06; 95% ДИ 2,04—18,01;  $p=0,001$ ), субклинических проявлений депрессии — в 3,8 раза (ОШ 3,78; 95% ДИ 1,49—9,58;  $p=0,005$ ), высокого уровня стресса — в 2,4 раза (ОШ 2,44; 95% ДИ 1,16—5,14;  $p=0,019$ ), высокой степени личностной тревожности — в 4,8 раза (ОШ 4,77; 95% ДИ 2,20—10,31;  $p<0,001$ ). Вероятность выявления симптомов тревоги и депрессии от легких до крайне тяжелых (по сравнению с минимальной тяжестью симптомов) у женщин также оказалась в 3,4 раза выше (ОШ 3,42; 95% ДИ 1,61—7,29;  $p=0,001$ ), чем у мужчин.

Однофакторный регрессионный анализ с поправкой на возраст показал, что у женщин с пароксизмальной формой ФП, перенесших РЧА, существенно выше вероятность наличия более низкого физического компонента и психического компонента КЖ: ОШ 2,12 (95% ДИ 1,04—4,32;  $p=0,038$ ) и ОШ 3,59 (95% ДИ 1,73—7,45;  $p=0,001$ ) соответственно, а также вероятность более негативного восприятия болезни (угрожающее восприятие болезни  $\geq 45$  баллов) (ОШ 2,81; 95% ДИ 1,37—5,78;  $p=0,005$ ).

## Обсуждение

В статье представлены результаты исследования, в котором впервые выполнена комплексная оценка восприятия болезни, психологического состояния, качества жизни и приверженности к медикаментозному лечению у пациентов с пароксизмальной формой ФП, перенесших РЧА.

Установлено, что у значительного числа пациентов имеются повышенный уровень стресса, симптомы трево-

ги и депрессии различной степени выраженности, низкое КЖ, а также негативное, угрожающее восприятие своего заболевания и невысокая приверженность к рекомендованному медикаментозному лечению.

Выполненные ранее единичные отечественные исследования отличались от данной работы дизайном, в большинстве из них использовался ограниченный набор психометрических инструментов. Так, в работе Т.Н. Деменко и Г.А. Чумаковой [16] обследовали 90 больных с ФП, из них 46 — с постоянной формой, 44 — с пароксизмальной. Пациенты получали медикаментозное (неинтервенционное) лечение. У пациентов с пароксизмальной формой ФП частота выявления умеренной реактивной тревожности по опроснику Спилбергера составила 38,2%, высокой тревожности — 52,6% (в нашей работе 39 и 12% соответственно). По данным опросника SF-36, КЖ пациентов с любой формой ФП снижено как по физическому, так и по психическому компонентам по сравнению с пациентами без ФП ( $p < 0,05$ ). Однако интегральные физический и психический компоненты КЖ в этой работе не представлены. Корреляционный анализ показал, что более низкое КЖ пациентов по физическому и психическому компонентам коррелирует с наличием тревожных и депрессивных состояний.

В другое исследование включили 112 пациентов, из них 45 с пароксизмальной формой ФП, 39 — с персистирующей и 28 — с постоянной. Применяли шкалу HADS, шкалу депрессии Монгмери—Асберга (MADRS), опросник Спилбергера, SF-36 и анкету «Жизнь больных с аритмиями» [17]. Авторы обнаружили, что частота тревожных и депрессивных состояний у пациентов с разными формами ФП составила 55%, в том числе тревожных — 27%, субклинической депрессии — 15,2% (в сочетании с тревогой у 10,7% пациентов), клинически выраженных легких и умеренных симптомов тревоги и депрессии — 13,4% (в сочетании с тревогой у 10,7% пациентов). Эти состояния преобладали у пациентов с рецидивирующими формами ФП и ассоциировались с более низким КЖ по физическому и психическому компонентам здоровья.

В исследование О.Н. Скурихиной и О.Н. Миллер включили 177 больных инфарктом миокарда с зубцом Q, из них 59 — с пароксизмальной формой ФП, 57 — с постоянной, 61 — без ФП. Симптомы тревоги и депрессии (по данным HADS) выявили у подавляющего большинства пациентов, что, вероятно, связано с недавно перенесенным инфарктом миокарда. Так, частота выявления симптомов тревоги и депрессии составила соответственно 70 и 81% при пароксизмальной форме ФП, 86 и 90% — при постоянной форме, причем подобные симптомы чаще отмечались у женщин (92% по сравнению с 69%) [18].

По данным зарубежных исследований [10, 27], распространенность симптомов тревоги и депрессии у больных с ФП достаточно высока и варьирует от 25 до 50%.

Полученные нами результаты в целом совпадают с данными как отечественных, так и зарубежных исследований. При этом работ, посвященных оценке КЖ и психологического статуса пациентов с пароксизмальной формой ФП, перенесших интервенционное лечение, крайне мало.

Корреляционный анализ выявил слабые и умеренные корреляции между КЖ, восприятием болезни и выраженностью симптомов тревоги и депрессии, а многофакторный линейный регрессионный анализ подтвердил наличие статистически значимых взаимосвязей между ними. Так, установлено, что значительный вклад в формирование фи-

зического компонента КЖ вносят угрожающее восприятие пациентами своей болезни, выраженность симптомов депрессии и возраст. Психический компонент КЖ во многом определяется выраженностью симптомов депрессии и наличием компонентов типа личности D (отрицательной аффективности и социального ингибирования). Восприятие болезни в значительной мере зависит от КЖ и выраженности симптомов тревоги. Таким образом, в нашей работе впервые показано, что у пациентов с пароксизмальной формой ФП, перенесших РЧА, восприятие болезни и КЖ являются взаимосвязанными и взаимовлияющими состояниями. Полученные нами результаты являются приоритетными.

Следует отметить, что восприятие пациентами с ФП своего заболевания изучали лишь в единичных зарубежных исследованиях [13—15, 28—30], для оценки применялись разные опросники: IPQ-R, VIPQ и AF-IPQ-R (модифицированная для пациентов с ФП версия опросника IPQ-R), но только в некоторых работах проанализированы взаимосвязи между восприятием болезни и другими характеристиками пациентов. Например, в исследовании G. Trovato и соавт. с участием 88 пациентов с ФП выполнили многофакторный линейный регрессионный анализ, в качестве зависимой переменной рассматривали уровень стресса, оцененный при помощи теста PSM [13]. Установлено, что уровень стресса в основном определяется тревогой и восприятием болезни.

В наблюдательном поперечном пилотном исследовании, выполненном в Японии, изучили взаимосвязи между восприятием болезни и приверженностью к лечению у 99 пациентов с ФП, получающих прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК). Для оценки восприятия болезни использовали опросник VIPQ, для оценки приверженности — MMAS-8. Большинство (79%) пациентов оказались достаточно приверженными к лечению, но каждый пятый (21%) не был приверженным [28]. Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что возраст (за 1 год; ОШ 0,91; 95% ДИ 0,85—0,97;  $p=0,001$ ), терапия варфарином в анамнезе (ОШ 0,18; 95% ДИ 0,03—0,76;  $p=0,019$ ), продолжительность приема ППОАК (за каждые 100 дней; ОШ 1,25; 95% ДИ 1,08—1,46;  $p=0,001$ ) и компонент «эмоциональное реагирование» опросника VIPQ (за 1 балл; ОШ 1,24; 95% ДИ 1,02—1,53;  $p=0,035$ ) статистически значимо ассоциированы с низкой приверженностью к лечению у пациентов с ФП, получающих ППОАК.

В нашем исследовании установлены значительные гендерные различия изученных характеристик: у женщин с пароксизмальной формой ФП, перенесших РЧА, значительно чаще, чем у мужчин, имелись симптомы тревоги и депрессии, выше уровень стресса, ниже КЖ и хуже восприятие болезни. Полученные данные совпадают с результатами ряда исследований [31—33].

Так, в 2020 г. опубликованы результаты систематического обзора, в который включили 13 исследований, выполненных в период с 2010 по 2020 г., с общим количеством участников 4 716 788; в 7 из них оценили гендерные различия КЖ (с использованием специфичного для ФП опросника AFEQT) [33]. В самом крупном из этих исследований участвовали 14 723 пациента из китайского регистра ФП. Женщины имели более низкий интегральный показатель КЖ, причем вне зависимости от возраста: в подгруппе младше 75 лет ( $59,6 \pm 15,0$  по сравнению с  $64,4 \pm 14,2$ ;  $p < 0,0001$ ) и 75 лет и старше ( $57,5 \pm 15,1$  по сравнению с  $61,2 \pm 15,3$ ;  $p < 0,0001$ ) [34]. В исследование, выполненное в Японии, включили 1534 пациента из многоцентрового регистра

KiCS-AF, в котором содержатся данные о состоянии здоровья и лечении пациентов с недавно диагностированной ФП [35]. Аналогично предыдущему исследованию у женщин интегральный показатель КЖ (по опроснику AFEQT) оказался ниже как в подгруппе моложе 75 лет (медиана 75 [60; 85] по сравнению с 80 [68; 90];  $p < 0,001$ ), так и среди лиц старше 75 лет (медиана 74 [62; 85] по сравнению с 81 [69; 91];  $p < 0,001$ ). Более низкое КЖ у женщин обнаружено и в американском исследовании с участием 953 пациентов с ФП (–5,04; 95% ДИ –8,51; 1,57) [36]. Похожие результаты получены и в исследованиях с использованием опросника SF-36 [37, 38].

В нашей работе не только выявлены гендерные различия по всем компонентам психологического статуса пациентов, но и при помощи логистического регрессионного анализа подтверждено, что у женщин с пароксизмальной формой ФП, перенесших РЧА, в 2,1–6,1 раза выше вероятность наличия высокого уровня стресса, симптомы тревоги и депрессии, низкого КЖ и угрожающего восприятия болезни.

## Заключение

Таким образом, полученные в нашей работе данные о восприятии болезни, качестве жизни, уровне стресса, степени приверженности к медикаментозному лечению и ча-

стоте выявления симптомов тревоги и депрессии у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, перенесших радиочастотную абляцию, позволяют рекомендовать оценку психологического состояния и качества жизни как важный компонент комплексного обследования пациентов. При этом нужно учитывать, что в данной категории пациентов женщины нуждаются в более пристальном внимании со стороны врача и проведении более активных кардиореабилитационных мероприятий, в том числе с применением психологической поддержки.

## Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Погосова Н.В., Бадтиева В.А., Овчинникова А.И., Соколова О.Ю.

Сбор и обработка материала — Погосова Н.В., Бадтиева В.А., Овчинникова А.И., Соколова О.Ю.

Статистический анализ данных — Погосова Н.В., Бадтиева В.А., Овчинникова А.И., Соколова О.Ю.

Написание текста — Погосова Н.В., Бадтиева В.А., Овчинникова А.И., Соколова О.Ю.

Редактирование — Погосова Н.В., Бадтиева В.А., Овчинникова А.И., Соколова О.Ю.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology*. 1978;2(10):973-977. <https://doi.org/10.1212/wnl.28.10.973>
- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98(10):946-952. <https://doi.org/10.1161/01.cir.98.10.946>
- Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *The American Journal of Medicine*. 2002;113(5):359-364. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(02\)01236-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(02)01236-6)
- Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frobert O, Henriksson KM, Edvardsson N, Poci D. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995–2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *European Heart Journal*. 2013;34(14):1061-1067. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs469>
- Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, Smith CJ. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45(2):520-526. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.003433>
- Henriksson KM, Farahmand B, Asberg S, Edvardsson N, Terent A. Comparison of cardiovascular risk factors and survival in patients with ischemic or hemorrhagic stroke. *International Journal of Stroke*. 2012;7(4):276-281. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2011.00706.x>
- Grond M, Jauss M, Hamann G, Stark E, Veltkamp R, Nabavi D, Horn M, Weimar C, Kohrmann M, Wachter R, Rosin L, Kirchhof P. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke*. 2013;44(12):3357-3364. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001884>
- Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *European Heart Journal*. 2010;31(8):967-975. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehh599>
- January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW. ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130(23):199-267. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000041>
- Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *The American Journal of Medicine*. 2006;119(5):448.e1-19. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.10.057>
- Sang CH, Chen K, Pang XF, Dong JZ, Du X, Ma H, Liu JH, Ma CS, Sun YX. Depression, anxiety, and quality of life after catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Clinical Cardiology*. 2013;36(1):40-45. <https://doi.org/10.1002/clc.22039>
- Wokhlu A, Monahan KH, Hodge DO, Asirvatham SJ, Friedman PA, Mungler TM, Bradley DJ, Bluhm CM, Haroldson JM, Packer DL. Long-term quality of life after ablation of atrial fibrillation: the impact of recurrence, symptom relief, and placebo effect. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(21):2308-2316. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.01.040>
- Trovato GM, Pace P, Cangemi E, Martines GF, Trovato FM, Catalano D. Gender, lifestyles, illness perception and stress in stable atrial fibrillation. *La Clinica Terapeutica*. 2012;163(4):281-286.
- Ong L, Cribbie R, Harris L, Dorian P, Newman D, Mangat I, Nolan R, Irvine J. Psychological correlates of quality of life in atrial fibrillation. *Quality of Life Research*. 2006;15(8):1323-1333. <https://doi.org/10.1007/s11136-006-0029-5>
- McCabe PJ, Barnason SA, Houfek J. Illness beliefs in patients with recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Pacing and Clinical Electrophysiology: PACE*. 2011;34(7):810-820. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2011.03105.x>
- Деменко Т.Н., Чумакова Г.А. Психологический статус и качество жизни пациентов с разными формами фибрилляции предсердий. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017;4:23-30.
- Demenko TN, Chumakova GA. Psychological status and life quality of patients with different forms of atrial fibrillation. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie*. 2017;4:23-30. (In Russ.). <https://doi.org/10.20333/2500136-2017-4-23-30>

17. Евсина О.В., Якушин С.С. Депрессия, тревога и качество жизни у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова*. 2009;17(1):80-88. Evsina OV, Yakushin SS. Depressions, anxiety and quality of life at patients with fibrillation of auricles. *Rossiiskij mediko-biologicheskij vestnik im. akad. I.P. Pavlova*. 2009;17(1):80-88. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ20164104-111>
18. Скурихина О.Н., Миллер О.Н. Уровень тревоги и депрессии у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*. 2009;55:14-18. Skurikhina ON, Miller ON. Levels of anxiety and depression in patients with paroxysmal and chronic atrial fibrillation. *Vestnik aritmologii*. 2009;55:14-18. (In Russ.).
19. Kirchhof P, Benussi S, Zamorano JL, Badimon L, Barón-Esquivias G, Bueno H, Aboyans V, Dean V, Achenbach S, Baumgartner H, Agewall S, Bax JJ, Carerj S, Piepoli MF, Erol C, Fitzsimons D, Lip GYH, Nihoyannopoulos P, Gaemperli O, Roffi M, Windecker S, Kolh P, Lancellotti P, Ponikowski P, Torbicki A, Carneiro AV, Hayrapetyan HG, Roithinger FX, Aliev F, Chasnoits A, Mairesse GH, Matičević DL, Shalghanov T, Skorić B, Antoniadis L, Taborsky M, Pehrson S, Khaled S, ... Duncan E. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(7):7-86. Kirchhof P, Benussi S, Zamorano JL, Badimon L, Barón-Esquivias G, Bueno H, Aboyans V, Dean V, Achenbach S, Baumgartner H, Agewall S, Bax JJ, Carerj S, Piepoli MF, Erol C, Fitzsimons D, Lip GYH, Nihoyannopoulos P, Gaemperli O, Roffi M, Windecker S, Kolh P, Lancellotti P, Ponikowski P, Torbicki A, Carneiro AV, Hayrapetyan HG, Roithinger FX, Aliev F, Chasnoits A, Mairesse GH, Matičević DL, Shalghanov T, Skorić B, Antoniadis L, Taborsky M, Pehrson S, Khaled S, ... Duncan E. ESC recommendations for the treatment of patients with atrial fibrillation, developed jointly with EACTS. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. 2017;22(7):7-86. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-7-86>
20. Андриюшенко А.В., Дробижев М.Ю., Добровольский А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(d) в диагностике депрессий в общемедицинской практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2003;5:11-17. Andryushenko AV, Drobizhev MYu, Dobrovolskiy AV. Comparative evaluation of the CES-D, BDI and HADS(d) scales in the diagnosis of depression in general medical practice. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2003;5:11-17. (In Russ.).
21. Погосова Н.В., Довженко Т.В., Бабин А.Г., Курсаков А.А., Выгодин В.А. Русскоязычная версия опросников PHQ-2 и PHQ-9: чувствительность и специфичность при выявлении депрессии у пациентов общей медицинской амбулаторной практики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(3):18-24. Pogosova NV, Dovzhenko TV, Babin AG, Kursakov AA, Vygodin VA. Russian version of PHQ-2 and 9 questionnaires: sensitivity and specificity in detection of depression in outpatient general medical practice. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2014;13(3):18-24. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-3-18-24>
22. Батаршев А.В. *Базовые психологические свойства и самоопределение личности. Практическое руководство по психологической диагностике*. СПб.: Речь; 2005. Batarshhev AV. *Bazovyye psikhologicheskiye svoystva i samoopredeleniye lichnosti. Prakticheskoye rukovodstvo po psikhologicheskoy diagnostike*. SPb.: Rech; 2005. (In Russ.).
23. Denollet J. DS14: standard assessment of negative affectivity, social inhibition, and Type D personality. *Psychosomatic Medicine*. 2005;67(1):89-97. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000149256.81953.49>
24. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical Care*. 1992;30(6):473-483.
25. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical Care*. 1986;24(1):67-74. <https://doi.org/10.1097/00005650-198601000-00007>
26. Broadbent E, Petrie KJ, Main J, Weinman J. The brief illness perception questionnaire. *Journal of Psychosomatic Research*. 2006;60 (6):631-637. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2005.10.020>
27. Patel D, Mc Conkey ND, Sohaney R, Mc Neil A, Jedrzejczyk A, Armaganian L. A systematic review of depression and anxiety in patients with atrial fibrillation: the mind-heart link. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*. 2013;2013:159850. <https://doi.org/10.1155/2013/159850>
28. Miyazaki M, Nakashima A, Nakamura Y, Sakamoto Y, Matsuo K, Goto M, Uchiyama M, Okamura K, Mitsutake R, Urata H, Kamimura H, Imakure O. Association between medication adherence and illness perceptions in atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants: An observational cross-sectional pilot study. *PLoS One*. 2018;13(9):e0204814. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204814>
29. Taylor EC, O'Neill M, Hughes LD, Moss-Morris R. An illness-specific version of the Revised Illness Perception Questionnaire in patients with atrial fibrillation (AF IPQ-R): Unpacking beliefs about treatment control, personal control and symptom triggers. *Psychology and Health*. 2018;33(4):499-517. <https://doi.org/10.1080/08870446.2017.1373113>
30. Bartoli-Abdou JK, Patel JP, Xie R, Dzahini O, Vadher B, Brown A, Roberts LN, Patel RK, Arya R, Auyeung V. Associations between illness beliefs, medication beliefs, anticoagulation-related quality of life, and INR control: Insights from the Switching Study. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2018;2(3):497-507. <https://doi.org/10.1002/rth2.12116>
31. Dabrowski R, Smolis-Bak E, Kowalik I, Kazimierska B, Wojcicka M, Szwed H. Quality of life and depression in patients with different patterns of atrial fibrillation. *Kardiologia Polska*. 2010;68(10):1133-1139.
32. Ong L, Irvine J, Nolan R, Cribbie R, Harris L, Newman D, Mangat I, Dorian P. Gender differences and quality of life in atrial fibrillation: the mediating role of depression. *Journal of Psychosomatic Research*. 2006;61(6):769-774. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2006.08.003>
33. Moqem K, Beeharry MW, Fang T, Lim KJM, Tsouklidis N. Factors Influencing Sex-Related Differences in the Quality of Life of Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Cureus*. 2020;12(12):e12341. <https://doi.org/10.7759/cureus.12341>
34. Li YM, Jiang C, He L, Li XX, Hou XX, Chang SS, Lip GYH, Du X, Dong JZ, Ma CS. Sex Differences in Presentation, Quality of Life, and Treatment in Chinese Atrial Fibrillation Patients: Insights from the China Atrial Fibrillation Registry Study. *Medical Science Monitor*. 2019;25:8011-8018. <https://doi.org/10.12659/MSM.919366>
35. Ikemura N, Kohsaka S, Kimura T, Ueda I, Katsumata Y, Nishiyama T, Aizawa Y, Tanimoto K, Momiyama Y, Akaishi M, Mitamura H, Fukuda K, Spertus JA, Takatsuki S. Assessment of Sex Differences in the Initial Symptom Burden, Applied Treatment Strategy, and Quality of Life in Japanese Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA Network Open*. 2019;2(3):e191145. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.1145>
36. Gleason KT, Dennison Himmelfarb CR, Ford DE, Lehmann H, Samuel L, Jain S, Naccarelli G, Aggarwal V, Nazarian S. Association of sex and atrial fibrillation therapies with patient-reported outcomes. *Heart*. 2019;105(21):1642-1648. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-314881>
37. Lakkireddy D, Atkins D, Pillarisetti J, Ryschon K, Bommana S, Drisko J, Vanga S, Dawn B. Effect of yoga on arrhythmia burden, anxiety, depression, and quality of life in paroxysmal atrial fibrillation: the YOGA My Heart Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(11):1177-1182. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.060>
38. Mohanty S, Mohanty P, Di Biase L, Bai R, Dixon A, Burkhardt D, Gallinghouse JG, Horton R, Sanchez JE, Bailey S, Zagrodzky J, Natale A. Influence of body mass index on quality of life in atrial fibrillation patients undergoing catheter ablation. *Heart Rhythm*. 2011;8(12):1847-1852. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.07.005>

Поступила 08.06.2021

Received 08.06.2021

Принята к печати 23.06.2021

Accepted 23.06.2021

## Динамика объема гибернированного миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне модуляции сердечной сократимости

© В.А. АМАНАТОВА<sup>1</sup>, Т.М. УСКАЧ<sup>1,2</sup>, А.А. САФИУЛЛИНА<sup>1</sup>, А.А. АНШЕЛЕС<sup>1</sup>, С.Н. ТЕРЕШЕНКО<sup>1,2</sup>, В.Б. СЕРГИЕНКО<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

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

### Резюме

**Цель исследования.** Оценить изменения параметров сократимости и перфузии миокарда, а также объема гибернированного миокарда с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда (ОЭКТ) на фоне модуляции сердечной сократимости (МСС) и оптимальной медикаментозной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемической этиологии.

**Материал и методы.** В исследование включен 31 пациент с ХСН II—III функционального класса (ФК) по NYHA и ишемической болезнью сердца (ИБС). Всем пациентам до имплантации устройства для МСС-терапии и через 6 мес наблюдения проводили перфузионную ОЭКТ миокарда с радиофармпрепаратом Технеций [99mTc] сестамиби. Оценку дефектов перфузии выполняли с использованием стандартного 17-сегментного картирования и учетом параметров Summed Rest Score (SRS), Extent и Total perfusion deficit (TPD). Изучали параметры сократимости миокарда — величину фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), конечный диастолический (КДО) и конечный систолический объемы (КСО). Оценку гибернированного миокарда проводили путем сопоставления полярных карт перфузии и сократимости в покое.

**Результаты.** При проведении перфузионной ОЭКТ до имплантации МСС медиана величины ФВ ЛЖ составила 21 [17,5; 26,0]%. Через 6 мес терапии МСС по данным ОЭКТ отмечен статистически значимый прирост величины ФВ ЛЖ с 21 [17,5; 26,0] до 25 [18,0; 25,0]% ( $p=0,01$ ). Отмечена тенденция к уменьшению КДО ЛЖ с 255 [221; 290] до 221 [209; 262] мл ( $p=0,09$ ), КСО ЛЖ с 192 [171; 226] до 166 [155; 220] мл ( $p=0,08$ ). Статистически значимая динамика объема дефектов перфузии не выявлена. Через 6 мес после имплантации МСС отмечено статистически значимое уменьшение объема гибернированного миокарда с 33 [12; 60] до 24 [12; 42]% ( $p=0,04$ ).

**Заключение.** У пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии модуляция сердечной сократимости способна улучшать параметры сократимости миокарда в перфузируемых зонах, уменьшая объем гибернированного миокарда.

**Ключевые слова:** перфузионная однофотонно-эмиссионная компьютерная томография, хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, модуляция сердечной сократимости.

### Информация об авторах:

Аманатова В.А. — <https://orcid.org/0000-0002-0678-9538>; e-mail: [amanatova.v@yandex.ru](mailto:amanatova.v@yandex.ru)

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

Сафиуллина А.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3483-4698>

Аншелес А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-2675-3276>

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

Сергиенко В.Б. — <https://orcid.org/0000-0002-0487-6902>

**Автор, ответственный за переписку:** Аманатова В.А. — e-mail: [amanatova.v@yandex.ru](mailto:amanatova.v@yandex.ru)

### Как цитировать:

Аманатова В.А., Ускач Т.М., Сафиуллина А.А., Аншелес А.А., Терешенко С.Н., Сергиенко В.Б. Динамика объема гибернированного миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне модуляции сердечной сократимости. *Кардиологический вестник*. 2021;16(3):45–52. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211603145>

## Hibernating myocardium volume in patients with chronic ischemic heart failure under modulation of myocardial contractility

© V.A. AMANATOVA<sup>1</sup>, T.M. USKACH<sup>1,2</sup>, A.A. SAFIULLINA<sup>1</sup>, A.A. ANSHELES<sup>1</sup>, S.N. TERESHCHENKO<sup>1,2</sup>, V.B. SERGIENKO<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

**Abstract**

**Objective.** To analyze myocardial contractility and perfusion parameters according to single-photon myocardial perfusion scintigraphy (SPECT) under cardiac contractility modulation (CCM) and optimal drug therapy in patients with chronic ischemic heart failure (CHF).

**Material and methods.** The study included 31 patients with CHF NYHA class II—III and coronary artery disease (CAD). All patients underwent perfusion SPECT of the myocardium with Technetium [99mTc] sestamibi before implantation of CCM-device and 6 months later. Perfusion defects were assessed using standard 17-segment mapping with Summed Rest Score (SRS), Extent and Total perfusion deficit (TPD) parameters. We analyzed myocardial contractility considering left ventricular ejection fraction (LVEF), end diastolic (EDV) and systolic volumes (ESV). Hibernating myocardium volume was assessed by comparison of resting polar maps of perfusion and contractility.

**Results.** According to SPECT before implantation of CCM-device, median LVEF was 21% [17.5; 26.0]. After 6 months, this value significantly increased up to 25% [18.0; 25.0] ( $p=0.01$ ). There was a tendency towards reduction of LV EDV from 255 [221; 290] to 221 [209; 262] ml ( $p=0.09$ ) and LV ESV from 192 [171; 226] to 166 [155; 220] ml ( $p=0.08$ ). No significant changes in perfusion defect volumes were revealed. CCM resulted significant decrease in hibernating myocardium volume after 6 months from 33 [12; 60] to 24% [12; 42] ( $p=0.04$ ).

**Conclusion.** MCC therapy is able to improve myocardial contractility and reduce the volume of hibernating myocardium in patients with ischemic CHF.

**Keywords:** perfusion single-photon-emission computed tomography, chronic heart failure with reduced ejection fraction, modulation of cardiac contractility.

**Information about the authors:**

Amanatova V.A. — <https://orcid.org/0000-0002-0678-9538>; e-mail: amanatova.v@yandex.ru

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

Safiullina A.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3483-4698>

Ansheles A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-2675-3276>

Tereshchenko S.N. — <https://orcid.org/0000-0001-9234-6129>

Sergienko V.B. — <https://orcid.org/0000-0002-0487-6902>

**Corresponding author:** Amanatova V.A. — e-mail: amanatova.v@yandex.ru

**To cite this article:**

Amanatova VA, Uskach TM, Safiullina AA, Ansheles AA, Tereshchenko SN, Sergienko VB. Hibernating myocardium volume in patients with chronic ischemic heart failure under modulation of myocardial contractility. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(3):45–52. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211603145>

**Введение**

Центральное место среди причин хронической сердечной недостаточности (ХСН) занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1–5]. При длительно существующей хронической ишемии миокарда возникают метаболические нарушения и происходит снижение сократительной способности миокарда. Этот процесс при наличии относительно сохранной перфузии получил название гибернации. Участки гибернированного миокарда содержат кардиомиоциты, которые активно не сокращаются, но сохраняют потребление кислорода и нутриентов на уровне, достаточном для обеспечения выживания. При возникновении ишемии в кардиомиоцитах снижается содержание аденозинтрифосфата (АТФ) и креатинфосфата, отмечается постепенный переход с утилизации жирных кислот на аэробный гликолиз, а при усугублении и хроническом течении ишемии возможен переход к анаэробному гликолизу [6, 7]. Гибернация как вынужденное гипометаболическое состояние миокарда, возникающее с целью сохранения энергии, может быть причиной рефрактерности к терапии ХСН. Вместе с тем гибернированный миокард является жизнеспособным, то есть сохраняет метаболическую и электрическую функцию и имеет потенциал к восстановлению сократимости в случае проведения реваскуляризации или других активных терапевтических мер [8].

У пациентов с крупными очагово-рубцовыми повреждениями вследствие инфаркта миокарда патологическое увеличение объема левого желудочка (ЛЖ) и нарушение его нормальной конфигурации (обычно обозначаемое как ишемическая кардиомиопатия) свидетельствуют о декомпенсации механизма, направленного на сохранение сердечного выброса в условиях выраженных нарушений локальной сократимости в рубцовых зонах.

Многочисленные исследования продемонстрировали важность оценки параметров ЛЖ для прогнозирования клинических исходов у пациентов с ХСН, в том числе после перенесенного крупноочагового инфаркта миокарда [9]. Тем не менее каждый из методов, используемых для отслеживания этого процесса — эхокардиография (ЭхоКГ), радионуклидная перфузионная скintiграфия и вентрикулография, магнитно-резонансная томография (МРТ) — имеет свои преимущества и недостатки, обусловленные визуализацией различных компонентов жизнеспособности миокарда. Так, МРТ с гадолиниевым контрастом позволяет визуализировать необратимо поврежденную рубцовую ткань, однако не может быть применен у пациентов с имплантированными устройствами и сниженной функцией почек [10]. Стресс-МРТ и стресс-ЭхоКГ с добутамином позволяют оценивать инотропный резерв миокарда, однако не дают возможности визуализировать перфузию кардиомиоцитов [8]. Современными методами для оценки жизнеспособного миокарда являются однофотонная

перфузионная компьютерная томография (ОЭКТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Двухэтапная ПЭТ с метаболическим и перфузионным радиофармпрепаратом (РФП) является золотым стандартом при определении жизнеспособного миокарда, поскольку данный метод напрямую оценивает и сопоставляет два наиболее ранних этапа ишемического каскада [8], однако доступность метода в России остается крайне низкой [11].

Альтернативой ПЭТ в рутинной клинической практике может быть перфузионная скintiграфия и ОЭКТ в покое. У пациентов с ИБС и ХСН по данным перфузионной скintiграфии миокарда визуализируются зоны нарушения перфузии, при этом имеется возможность определить локализацию, площадь и глубину этих нарушений. Эти зоны могут включать как участки постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) и фиброзной ткани, так и смещение сохранных и погибших кардиомиоцитов, часть из которых представляет собой гибернированный миокард с хронически сниженным кровотоком. Метод позволяет сопоставлять значения площадей нарушения перфузии миокарда ЛЖ и его сократимости, что дает возможность определить локализацию и площадь зон гибернации [12]. В европейских и национальных документах по лечению и диагностике ХСН перфузионная скintiграфия миокарда рекомендована у пациентов с ХСН и ИБС для оценки жизнеспособного миокарда и ишемии (уровень доказательности ПаВ, УУР В, УДД 2) [13, 14].

В комплексной терапии ХСН в настоящее время доступен новый метод немедикаментозного лечения — модуляция сердечной сократимости (МСС), предназначенный для пациентов, не являющихся кандидатами для проведения сердечной ресинхронизирующей терапии. Применение МСС-терапии способно улучшать сократительную функцию миокарда у пациентов с ХСН и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [15, 16]. Принцип МСС-терапии состоит в высокоэнергетической стимуляции кардиомиоцитов, что способствует фосфорилированию фосфоламбана, белка, отвечающего за экспрессию саркоплазматической кальциевой АТФ-азы 2-го типа, тем самым увеличивая концентрацию внутриклеточного кальция и повышая сократимость кардиомиоцитов. С течением времени локальные стимулы распространяются на смежные и отдаленные участки миокарда через периферическую проводящую систему [17]. Учитывая механизм действия МСС-терапии, можно предположить, что она напрямую влияет на участки гибернированного миокарда у пациентов с ХСН и ИБС.

Цель исследования — оценить изменения параметров сократимости и перфузии миокарда, а также объема гибернированного миокарда с помощью ОЭКТ на фоне МСС и оптимальной медикаментозной терапии у пациентов с ХСН ишемической этиологии.

## Материал и методы

В исследование включены пациенты, перенесшие инфаркт миокарда в анамнезе, реваскуляризация выполнена как методом аортокоронарного шунтирования, так и с помощью чрескожного коронарного вмешательства со стентированием коронарных артерий. Перед включением в исследование всем пациентам проводилась коронарография для оценки состояния коронарных артерий и исключения гемодинамически значимого стенозирования, при котором

могло потребоваться эндоваскулярное лечение. В исследование включен 31 пациент с ХСН II—III функционального класса (ФК), с узкими комплексами QRS (не более 130 мс). Пациентам проводилась как двухмерная, так и трехмерная ЭхоКГ. Величина ФВ ЛЖ, определенная по ЭхоКГ, составляла от 20 до 40%. Всем пациентам выполнено стандартное клиническое обследование. Пациенты до включения в исследование получали оптимальную медикаментозную терапию в течение как минимум 3 мес и находились в состоянии компенсации ХСН более 30 дней. Пациентам проведена имплантация модулятора сердечной сократимости — Optimizer Smart®. Перфузионную ОЭКТ миокарда выполняли исходно и через 6 мес после имплантации на гибридном аппарате BrightView XCT (Philips Medical Systems, США), который представляет собой комбинированную систему, оснащенную гамма-камерой и рентгеновским компьютерным томографом. РФП Технеций [99mTc] сестамиби активностью 10 мКи вводили внутривенно, исследование начинали через 30—45 мин после инъекции. Реконструкция и обработка проекций выполнена в программном пакете Cedar-Sinai AutoSPECT и QPS/QGS с итеративным алгоритмом Asto-nish и с КТ-коррекцией поглощения излучения.

Распределение РФП в миокарде в покое представлено в виде томосцинтиграмм и полярных карт. Оценку дефектов перфузии выполняли с использованием стандартного 17-сегментного картирования и с определением параметров Summed Rest Score (SRS), Extent и Total perfusion deficit (TPD). SRS отражает сумму значений относительных нарушений перфузии от 0 (норма) до 4 (трансмуральный дефект перфузии) в соответствии с базой нормы в каждом из 17 стандартных сегментов. Показатель Extent отражает площадь (%) выраженных нарушений перфузии в покое. TPD — интегральный показатель, сочетающий оценку глубины и распространенности дефектов. Эти параметры являются суммарными, не учитывающими локализацию повреждений. Их высокое значение может соответствовать как очагово-рубцовому повреждению, так и множественным диффузным дефектам, вызванным другими причинами. Интенсивность накопления РФП в каждом пикселе получает свой оттенок и значение в процентах от максимума, реализуя таким образом визуальную оценку распределения перфузии. Это позволяет оценить относительную перфузию в каждом сегменте соответственно бассейнам кровоснабжения коронарных артерий и в стенках ЛЖ. Апикальные дефекты (апикальное утончение) перфузии рассматривали в каждом случае индивидуально, так как они в основном являются вариантом нормы [18]. При проведении ОЭКТ с ЭКГ-синхронизацией (С-ОЭКТ) сбор данных осуществлялся в 8 кадрах в рамках интервала R—R, анализировались стандартные параметры сократительной функции ЛЖ: величина ФВ, конечный диастолический (КДО) и конечный систолический объемы (КСО), минутный объем, который вычисляли по формуле — ударный объем × частота сердечных сокращений (ЧСС).

Оценка объема гибернированного миокарда проведена путем сопоставления планарных карт перфузии и сократимости в покое. Данный параметр оценивали в %. Каждый из 17 сегментов соответствует примерно 6% от общей площади миокарда.

Все пациенты, включенные в исследование, получали оптимальную медикаментозную терапию согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ХСН (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы

рецепторов ангиотензина II/ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, петлевые диуретики). С учетом нарушений ритма сердца все пациенты принимали антикоагулянтную терапию. Титрация доз препаратов во время наблюдения не производилась. Средние дозы препаратов указаны в **табл. 1**.

Статистический анализ данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Excel 2010 и статистических программ STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США). Качественные величины представлены в виде абсолютных и относительных (%) значений. Выборочные параметры, приводимые в **табл. 2–4**, представлены в виде Me [Lq; Uq], где Me — медиана, Lq; Uq — межквартильный размах. Уровень различий считался статистически значимым при  $p < 0,05$ , значения  $0,05 < p < 0,10$  интерпретировались как тенденция.

## Результаты

Среди включенных в исследование пациентов ( $n=31$ ) мужчины составили 87%. Средний возраст — 59 [42; 78] лет, 35% всех пациентов имели II ФК ХСН, 65% — III ФК. Медиана величины ФВ ЛЖ при включении в исследование по данным ЭхоКГ составила 35 [28,0; 34,5]%. При проведении исследования ОЭКТ до имплантации модулятора сердечной сократимости медиана величины ФВ ЛЖ была 21 [17,5; 26,0]%

Динамика показателей сократимости миокарда у пациентов с ишемической ХСН по данным ОЭКТ представлена в **табл. 2**.

Через 6 мес МСС-терапии по данным ОЭКТ зарегистрирован статистически значимый прирост величины ФВ ЛЖ на 19% от исходного показателя ( $p=0,01$ ). Уменьшились объемы ЛЖ (КДО и КСО), однако данные показатели не достигли статистической значимости. Наблюдалось небольшое увеличение минутного объема, также статистически незначимое.

Изучены в динамике показатели перфузии миокарда (**см. табл. 3**).

Исходя из представленных данных, следует отметить, что выраженная динамика перфузии у пациентов с ХСН ишемической этиологии не выявлена, это объясняется наличием участков необратимого ПИКС, а также зон с хроническим нарушением кровоснабжения миокарда. Соответственно выявленное значимое улучшение сократительной способности миокарда не связано с изменением перфузии, а может быть следствием уменьшения объема гибернированного миокарда.

По результатам исследования получено статистически значимое уменьшение объема гибернированного миокарда на 27% по сравнению с исходным через 6 мес после имплантации МСС-устройства (**см. табл. 4**).

В качестве примера приводим два клинических наблюдения.

Пациент Д., 59 лет с ИБС, ПИКС, ХСН II Б стадии, III ФК по NYHA, постоянной формой фибрилляции предсердий получал оптимальную медикаментозную терапию, включающую в себя валсартан+сакубитрил, бета-блокаторы, дигоксин, петлевые диуретики, антагонисты минералокортикоидных рецепторов в течение длительного времени. При поступлении по данным трансторакальной ЭхоКГ ФВ ЛЖ составляла 20%, уровень NT-pro-BNP —

**Таблица 1.** Средние дозы препаратов, применяемых при оптимальной медикаментозной терапии

**Table 1.** Mean doses of drugs for optimal therapy.

Препарат	Средняя доза, мг
Периндоприл	5±2,5
Эналаприл	27,5±5
Валсартан+сакубитрил	200±100
Бисопролол	7,5±2,5
Эплеренон/спиронолактон	50±12,5/25±12,5
Фуросемид/торасемид	40±20/10±5
Амиодарон	200
Дигоксин	0,25

**Таблица 2.** Параметры сократительной функции левого желудочка по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии

**Table 2.** Parameters of LV contractility according to SPECT

Показатель	ХСН ишемической этиологии, $n=31$		$p$
	исходно	через 6 мес	
ФВ ЛЖ, %	21 [17,5; 26,0]	25 [18; 25]	0,04
КДО ЛЖ, мл	255 [221; 290]	221 [209; 262]	0,09
КСО ЛЖ, мл	192 [171; 226]	166 [155; 220]	0,08
МО, мл/мин	3,4 [2,9; 3,8]	3,7 [3,0; 4,5]	0,2

*Примечание.* ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФВ — фракция выброса; ЛЖ — левый желудочек; КДО — конечный диастолический объем; КСО — конечный систолический объем; МО — минутный объем.

**Таблица 3.** Параметры перфузии миокарда левого желудочка по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда

**Table 3.** Parameters of LV perfusion according to SPECT

Показатель	ХСН ишемической этиологии, $n=31$		$p$
	исходно	через 6 мес	
SRS, баллы	24 [17; 34]	23,5 [17; 30,5]	0,2
Extent, %	44 [29,5; 52]	42 [31; 51]	0,9
TPD, %	36,5 [23; 52]	39 [23; 46]	0,8

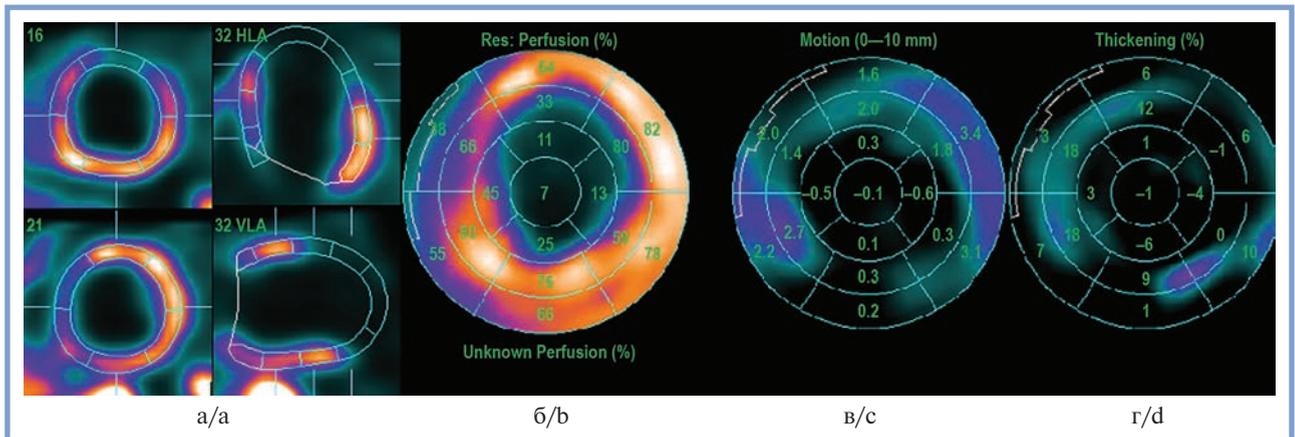
**Таблица 4.** Динамика объема гибернированного миокарда

**Table 4.** Volume of hibernating myocardium

Показатель	Исходно	Через 6 мес	$p$
Объем гибернированного миокарда, %	33 [12; 60]	24 [12; 42]	0,04

3107 пг/мл, дистанция по данным теста 6-минутной ходьбы (ТШХ) 250 м, по данным ЭКГ длительность комплекса QRS — 120 мс. В связи с сохраняющейся клиникой ХСН и снижением величины ФВ ЛЖ на фоне оптимальной медикаментозной терапии пациенту рекомендована имплантация устройства МСС.

При перфузионной скintiграфии миокарда визуализировался крупноочаговый дефект перфузии (трансмуральный ПИКС) передневерхушечной локализации с формированием аневризмы ЛЖ. Отмечалось выраженное увеличение объемов ЛЖ (КДО 411 мл, КСО 378 мл, УО — 33 мл при ЧСС 84/мин), резкое снижение сократительной способности миокарда — ФВ ЛЖ составила 8%. Значение параметра

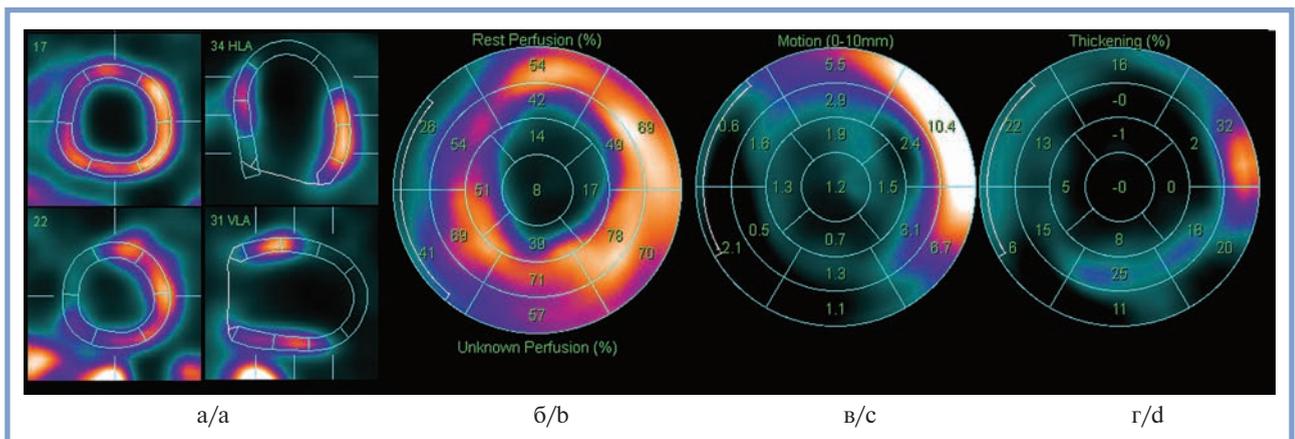


**Рис. 1.** Исходные данные перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с электрокардиографической синхронизацией миокарда пациента Д. с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии до имплантации устройства модуляции сердечной сократимости.

а — перфузионные томосцинтиграммы; б — полярная карта перфузии левого желудочка; в — полярная карта систолического движения стенок левого желудочка; г — полярная карта систолического утолщения стенок левого желудочка.

**Fig. 1.** Baseline data of ECG-synchronized SPECT perfusion of the myocardium in patient D. with chronic ischemic heart failure before implantation of CCM-device.

а — perfusion scans; б — polar map of left ventricular perfusion; в — polar map of systolic LV wall movement; г — polar map of systolic LV wall thickening.



**Рис. 2.** Данные перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с электрокардиографической синхронизацией миокарда пациента Д. после имплантации устройства модуляции сердечной сократимости.

а — перфузионные томосцинтиграммы; б — полярная карта перфузии левого желудочка; в — полярная карта систолического движения стенок левого желудочка; г — полярная карта систолического утолщения стенок левого желудочка.

**Fig. 2.** Data of ECG-synchronized SPECT perfusion of the myocardium in patient D. with chronic ischemic heart failure after implantation of CCM-device.

а — perfusion scans; б — polar map of left ventricular perfusion; в — polar map of systolic LV wall movement; г — polar map of systolic LV wall thickening.

SRS составило 36 баллов, площадь ПИКС (Extent) 51%, TPD — 46%. Исходно отмечалось резко сниженное систолическое утолщение стенок миокарда, дилатация полостей сердца (**рис. 1**). Сократительная способность миокарда резко снижена не только в зонах ПИКС, но и во всех остальных сегментах ЛЖ, таким образом, объем гибернированного миокарда составил 42%.

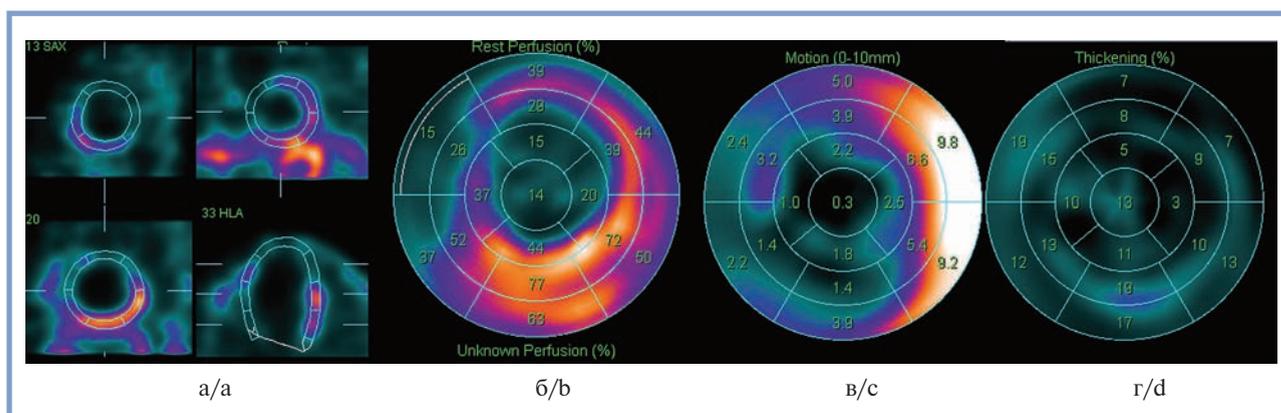
Через 6 мес отмечена положительная динамика клинического состояния и установлено повышение величины ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ до 27%. Уровень NT-про-BNP составил 2137 пг/мл, увеличилась толерантность к физическим нагрузкам по данным ТШХ до 300 м.

При повторной ОЭКТ через 6 мес после имплантации МСС-устройства отмечено уменьшение объемов ЛЖ и увеличение величины ФВ ЛЖ до 17%. Параметры нарушения перфузии остались на прежнем уровне (SRS — 32 балла, Ex-

tent — 49%, TPD — 44%). При этом отмечено значительное уменьшение объема гибернированного миокарда (до 30%) за счет улучшения сократимости по базальным сегментам боковой и переднебоковой стенок ЛЖ (**рис. 2**).

Представляем пример динамики изменения объема гибернированного миокарда на фоне оптимальной медикаментозной терапии (без применения МСС-терапии).

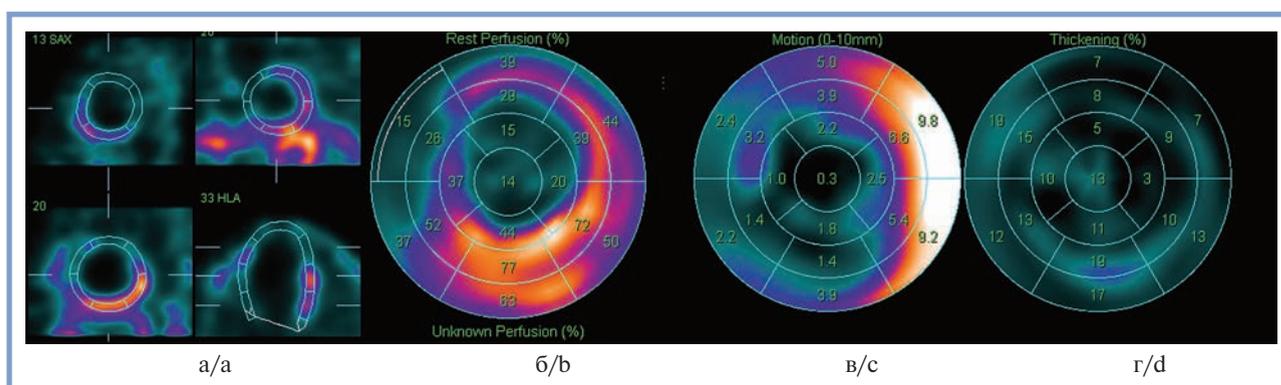
Пациент Г., 61 года, с ИБС, ПИКС, ХСН II А стадии, III ФК по NYHA, пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. Получал оптимальную медикаментозную терапию, включавшую валсартан+сакубитрил, бета-блокаторы, петлевые диуретики, антагонисты минералокортикоидных рецепторов. По данным ЭхоКГ, ФВ ЛЖ — 31%, уровень NT-про-BNP — 837,6 пг/мл, комплекс QRS — 130 мс, дистанция по данным ТШХ — 270 м. Пациенту проведена перфузионная ОЭКТ миокарда, по результатам которой



**Рис. 3.** Исходные данные перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с электрокардиографической синхронизацией миокарда пациента Г. с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне оптимальной медикаментозной терапии.

а — перфузионные томосцинтиграммы; б — полярная карта перфузии левого желудочка; в — полярная карта систолического движения стенок левого желудочка; г — полярная карта систолического утолщения стенок левого желудочка.

**Fig. 3.** Baseline data of ECG-synchronized SPECT perfusion of the myocardium in patient D. with chronic ischemic heart failure under optimal drug therapy. а — perfusion scans; б — polar map of left ventricular perfusion; в — polar map of systolic LV wall movement; д — polar map of systolic LV wall thickening.



**Рис. 4.** Данные перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с электрокардиографической синхронизацией миокарда пациента Г. через 6 мес оптимальной медикаментозной терапии без применения модуляции сердечной сократимости.

а — перфузионные томосцинтиграммы; б — полярная карта перфузии левого желудочка; в — полярная карта систолического движения стенок левого желудочка; г — полярная карта систолического утолщения стенок левого желудочка.

**Fig. 4.** Data of ECG-synchronized SPECT perfusion of the myocardium in patient D. after 6 months of optimal drug therapy without CCM.

а — perfusion scans; б — polar map of left ventricular perfusion; в — polar map of systolic LV wall movement; д — polar map of systolic LV wall thickening.

визуализируется крупноочаговый трансмуральный дефект перфузии передне-верхушечно-боковой локализации площадью 50% с формированием аневризмы. Отмечается снижение сократительной способности миокарда ЛЖ (ФВ ЛЖ=20%), увеличены объемы ЛЖ (КДО 401 мл, КСО 320 мл, УО — 81 мл при ЧСС 64 /мин). Значение SRS составило 40 баллов, площадь нарушения перфузии (Extent) — 55%, TPD — 50%. Объем гибернированного миокарда составил 36% за счет гипокинезов нижних и нижне-перегородочных сегментов с переходом на верхушку ЛЖ (рис. 3).

Спустя 6 мес на фоне только оптимальной медикаментозной терапии величина ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ составляет 32%, уровень NT-pro-BNP — 900 пг/мл, QRS — 106 мс. По данным перфузионной скintiграфии миокарда сохранялась дилатация ЛЖ (КДО 472 мл, КСО 375 мл) с выраженным снижением ФВ ЛЖ (21%). Объем гибернированного миокарда не изменился и составил 36% (рис. 4).

## Обсуждение

Наличие ишемии миокарда ассоциируется со значительно более высокой смертностью от всех причин по сравнению с пациентами с ХСН иной этиологии. [9]. У пациентов с ИБС оценка объема жизнеспособного миокарда является одной из первостепенных задач, так как возможность при лечении повлиять на это звено патогенеза может способствовать улучшению течения заболевания. Процесс ремоделирования желудочков является центральным в патофизиологии прогрессирования ХСН [9]. Дилатация ЛЖ является косвенным маркером тяжести течения ХСН, однако полость ЛЖ может уменьшаться (обратное ремоделирование) под воздействием медикаментозной терапии или при имплантации устройств.

Согласно исследованию CCM-REG25-45, в которое включены пациенты с различной этиологией ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, метод МСС-терапии показал эффективность у пациентов как с ХСН неишемической этиологии,

так с ИБС в виде повышения ФВ ЛЖ, снижения количества госпитализаций, а также улучшения качества жизни по данным Миннесотского опросника [19].

В крупном ретроспективном исследовании у пациентов с МСС-устройствами, имплантированными с 2004 по 2012 г., показано, что МСС-терапия статистически значимо повышает ФВ ЛЖ ( $p < 0,05$ ), снижает уровень NT-про-BNP ( $p < 0,05$ ), а также улучшает качество жизни, переносимость физических нагрузок, снижает ФК ХСН по NYHA при долгосрочном наблюдении. Данные о выживаемости пациентов в этом исследовании превысили расчетные показатели по шкале MAGGIC (годовая смертность составила 5,2% при терапии МСС по сравнению с расчетными 18,4% ( $p < 0,001$ ) [20].

Улучшение регионарной сократимости, функции и молекулярной экспрессии саркоплазматической АТФ-азы 2-го типа способствует снижению механического стресса, что влечет за собой запуск обратного ремоделирования. Это подтверждает независимость долгосрочного эффекта от этиологии дилатации ЛЖ (ишемической или неишемической) и согласуется с выводами больших рандомизированных исследований эффективности МСС-терапии, которые не показали существенных различий в динамике улучшения сократимости ЛЖ у пациентов с ХСН различной этиологии [20]. При ХСН неишемической этиологии положительную динамику сократительной функции миокарда на фоне проводимой МСС связывают с улучшением перфузии на уровне кардиомиоцитов. У этих пациентов отмечается существенное уменьшение глубины и площади дефектов перфузии по данным ОЭКТ. В настоящем исследовании у пациентов с ХСН ишемической этиологии при ОЭКТ выявлено снижение объема гибернированного миокарда, что, по-видимому, является основным механизмом

достигнутого статистически значимого повышения ФВ ЛЖ и тенденции к уменьшению объемов ЛЖ.

Перфузионная сцинтиграфия миокарда является безопасным методом визуализации и может применяться у пациентов с имплантированными устройствами. РФП является биологически инертным веществом и не влияет на функцию почек, поэтому данный метод не противопоказан пациентам с хронической болезнью почек. С помощью сцинтиграфии можно проводить комплексную оценку перфузии и сократимости, а также изучать объем жизнеспособного миокарда. Воспроизводимость метода обеспечивает возможность оценки динамики на фоне как медикаментозной терапии, так и у пациентов с модуляторами сердечной сократимости.

## Заключение

Метод перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда позволяет оценивать динамику объема гибернированного миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка. С помощью данного метода показано, что у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии модуляция сердечной сократимости способна улучшать параметры сократимости миокарда в перфузируемых зонах, уменьшая объем гибернированного миокарда.

*Данная статья является фрагментом диссертационной работы.*

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Futterman L, Lemberg L. The Framingham Heart Study: a pivotal legacy of the last millennium. *American Journal of Critical Care*. 2000;9(2):147-151. <https://doi.org/10.4037/ajcc2000.9.2.147>
2. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, Videbaek J, Cole DS, Auclert L, Pauly NC. A Clinical Trial of the Angiotensin-Converting—Enzyme Inhibitor Trandolapril in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(25):1670-1676. <https://doi.org/10.1056/nejm199512213332503>
3. Zhang ZH, Meng FQ, Hou XF, Qian ZY, Wang Y, Qiu YH, Jiang ZY, Du AJ, Qin CT, Zou JG. Clinical characteristics and long-term prognosis of ischemic and non-ischemic cardiomyopathy. *Indian Heart Journal*. 2020;72(2):93-100. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2020.04.004>
4. Silverdal J, Sjöland H, Bollano E, Pivodic A, Dahlström U, Fu M. Prognostic impact over time of ischaemic heart disease vs. non-ischaemic heart disease in heart failure. *ESC Heart Failure*. 2020;7(1):265-274. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12568>
5. Ekundayo J, Allman RM. Isolated diastolic hypertension and incident heart failure and all-cause mortality in community-dwelling older adults. *The Gerontologist*. 2015;55(suppl 2):412-412. <https://doi.org/10.1093/geront/gnv182.18>
6. Bristow JD, Arai AE, Anselone CG, Pantely GA. Response to myocardial ischemia as a regulated process. *Circulation*. 1991;84(6):2580-2587. <https://doi.org/10.1161/01.cir.84.6.2580>
7. Pantely GA, Malone SA, Rhen WS, Anselone CG, Arai A, Bristow J, Bristow JD. Regeneration of myocardial phosphocreatine in pigs despite continued moderate ischemia. *Circulation Research*. 1990;67(6):1481-1493. <https://doi.org/10.1161/01.res.67.6.1481>
8. Almeida AG, Carpenter JP, Cameli M, Donal E, Dweck MR, Flachskampf FA, Maceira AM, Muraru D, Neglia D, Pasquet A, Plein S, Gerber BL; Reviewers: This document was reviewed by members of the 2018–2020 EACVI Scientific Documents Committee; chair of the 2018–2020 EACVI Scientific Documents Committee; 2018–2020 EACVI President. Multimodality imaging of myocardial viability: an expert consensus document from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). *European Heart Journal. Cardiovascular Imaging*. 2021;22(8):97-125. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab053>
9. Konstam MA, Kramer DG, Patel AR, Maron MS, Udelson JE. Left Ventricular Remodeling in Heart Failure Current Concepts in Clinical Significance and Assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(1):98-108. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2010.10.008>
10. Никифоров В.С. Выявление жизнеспособного миокарда при ишемической дисфункции миокарда: современные возможности и практическое значение. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2016;4(12):17-26. Nikiforov VS. Identification of a viable myocardium in ischemic myocardial dysfunction: current capabilities and practical significance. *International Mezhduнародnyj zhurnal serdca i sosudistyh zabolovaniy*. 2016;4(12):17-26. (In Russ.).
11. Аншелес А.А., Сергиенко В.Б. *Ядерная кардиология*. М.: Издательство ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; 2021. Ansheles AA, Sergienko VB. *Yadernaya kardiologiya*. М.: Izdatel'stvo FGBU «NMIC kardiologii» Minzdrava Rossi; 2021. (In Russ.).
12. Вахрамеева М.Н., Вахрамеева А.Ю. Диагностика гибернированного миокарда с помощью синхронизированной однофотонной эмиссионной томографии у больных с постинфарктными аневризмами левого желудочка. *Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2018;13(1):108-115.

- Vakhrameeva MN, Vakhrameeva AYU. Diagnostics of the hibernated myocardium using synchronized single-photon emission tomography in patients with postinfarction aneurysms of the left ventricle. *Vestnik nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova*. 2018;13(1):108-115. (In Russ.).
13. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. 2016;37(27):2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
  14. Müller D, Remppis A, Schauerer P, Schmidt-Schweda S, Burkhoff D, Rousso B, Gutterman D, Senges J, Hindricks G, Kuck KH. Clinical effects of long-term cardiac contractility modulation (CCM) in subjects with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction. *Clinical Research in Cardiology*. 2017;106(11):893-904. <https://doi.org/10.1007/s00392-017-1135-9>
  15. Butter C, Rastogi S, Minden H-H, Meyhöfer J, Burkhoff D, Sabbah HN. Cardiac Contractility Modulation Electrical Signals Improve Myocardial Gene Expression in Patients With Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(18):1784-1789. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.01.036>
  16. Ускач Т.М., Сапельников О.В., Сафиуллина А.А., Гришин И.Р., Аманатова В.А., Акчурин Р.С., Терешенко С.Н. Имплантация модулятора сердечной сократимости при хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий, результаты 6-месячного наблюдения ста пациентов. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021;23(1):30-37.
  - Uskach TM, Sapelnikov OV, Safiullina AA, Grishin IR, Amanatova VA, Akchurin RS, Tereshchenko SN. Implantation of a cardiac contractility modulator in chronic heart failure and atrial fibrillation, the results of a 6-month follow-up of one hundred patients. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2021;23(1):30-37. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2021-1-30-37>
  17. *Хроническая сердечная недостаточность. МКБ 10: I50.0, I50.1, I50.9.* Клинические рекомендации МЗ РФ. ID:KP156/1. 2020. *Хроническая сердечная недостаточность. МКБ 10: I50.0, I50.1, I50.9.* Клинические рекомендации МЗ РФ. ID:KR156/1. 2020. Accessed May 25, 2021. (In Russ.). <https://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/134>
  18. Аншелес АА, Сергиенко ВБ. Интерпретация перфузионной ОЭКТ миокарда с КТ-коррекцией поглощения. Часть II. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2020;101(1): 6-18. Ansheles AA, Sergienko VB. Interpretation of myocardial perfusion SPECT with attenuation correction. Part 2. *Vestnik rentgenologii i radiologii*. 2020;101(1):6-18. (In Russ.). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2020-101-1-6-18>
  19. Anker SD, Borggrefe M, Neuser H, Ohlow MA, Röger S, Goette A, Remppis BA, Kuck KH, Najarian KB, Gutterman DD, Rousso B, Burkhoff D, Hasenfuss G. Cardiac contractility modulation improves long-term survival and hospitalizations in heart failure with reduced ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(9):1103-1113. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1374>
  20. Kuschyk J, Roeger S, Schneider R, Streitner F, Stach K, Rudic B, Weiß C, Schimpf R, Papavasilliu T, Rousso B, Burkhoff D, Borggrefe M. Efficacy and survival in patients with cardiac contractility modulation: Long-term single center experience in 81 patients. *International Journal of Cardiology*. 2015;183:76-81. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.12.178>

Поступила 29.07.2021

Received 29.07.2021

Принята к печати 18.08.2021

Accepted 18.08.2021

## Особенности коморбидной патологии и ее влияние на прогноз у больных онкологическим заболеванием, госпитализированных с острым коронарным синдромом

© М.А. ШАЛЕНКОВА<sup>1</sup>, А.В. ИВАНОВ<sup>1</sup>, П.Ф. КЛИМКИН<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №38 Нижегородского района Нижнего Новгорода», Нижний Новгород, Россия;  
<sup>2</sup>ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №5 Нижегородского района Нижнего Новгорода», Нижний Новгород, Россия

### Резюме

У больных, госпитализированных с острым коронарным синдромом (ОКС), встречается от одного до пяти коморбидных заболеваний, которые могут утяжелять течение основного заболевания, влиять на его исход.

**Цель исследования.** Оценить особенности коморбидной патологии и ее влияние на прогноз у больных онкологическим заболеванием, госпитализированных с ОКС.

**Материал и методы.** Исследование проведено в три этапа. На первом этапе сформированы 2 группы больных ОКС: основная группа ( $n=88$ ) — ОКС с онкологическим заболеванием (ОЗ) (срок верификации ОЗ менее 10 лет), группа сравнения ( $n=88$ ) — ОКС без ОЗ. Средний возраст больных  $66,6\pm 9,5$  года, преобладали мужчины (57%), ОКС без подъема сегмента ST зарегистрирован у 60% пациентов. На втором этапе проведена оценка коморбидной патологии у больных группы ОКС с ОЗ, на третьем этапе оценили ее влияние на прогноз неблагоприятных событий в госпитальном и отдаленном периоде у этой категории лиц. Уровень статистической значимости —  $p<0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Наиболее частыми коморбидными заболеваниями у больных ОКС с ОЗ были артериальная гипертензия (100%), хроническая болезнь почек (ХБП) (24%, скорость клубочковой фильтрации  $44,4\pm 11,2$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), анемия (35%, Hb  $93,4\pm 19,3$  г/л), сахарный диабет 2-го типа (22%), ожирение (27%, индекс массы тела  $33,5\pm 3,2$  кг/м<sup>2</sup>), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (18%); выявленные факторы риска: дислипидемия (73%), курение (35%). У больных группы ОКС с ОЗ чаще, чем у больных группы без ОЗ встречались ХБП ( $p=0,08$ ) и анемия ( $p=0,0002$ ). Коморбидный фон больных с ОКС и с активным или «излеченным» ОЗ не имел статистически значимых различий. За время госпитализации urgentные сердечно-сосудистые осложнения (ССО) диагностированы у 39% больных группы ОКС с ОЗ ( $n=34$ ). Развитие urgentных ССО ассоциировалось с наличием активного ОЗ (ОШ 2,3497 95% ДИ 0,9753—5,6606,  $p=0,05$ ) и ХОБЛ (ОШ 3,2407 95% ДИ 0,8704—12,0668,  $p=0,07$ ). В госпитальном периоде летальный исход и/или повторный инфаркт миокарда (ИМ) зарегистрирован у 11% ( $n=10$ ), в отдаленном (6 мес) — у 28% ( $n=21$ ) больных группы ОКС с ОЗ. Наличие анемии статистически значимо повышало риск летального исхода и/или повторного ИМ в госпитальном периоде ОКС (ОШ 4,6579 95% ДИ 1,1875—18,2707,  $p=0,027$ ).

**Заключение.** Для определения оптимальной стратегии ведения больных с острым коронарным синдромом и онкологическим заболеванием необходимо учитывать их коморбидный статус.

**Ключевые слова:** терапевтическая коморбидность, острый коронарный синдром, онкологические заболевания.

### Информация об авторах:

Шаленкова М.А. — <https://orcid.org/0000-0003-0208-2401>; e-mail: mshalenkova@yandex.ru

Иванов А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8640-8183>

Климкин П.Ф. — <https://orcid.org/0000-0002-0231-5909>

Автор, ответственный за переписку: Шаленкова М.А. — e-mail: mshalenkova@yandex.ru

### Как цитировать:

Шаленкова М.А., Иванов А.В., Климкин П.Ф. Особенности коморбидной патологии и ее влияние на прогноз у больных онкологическим заболеванием, госпитализированных с острым коронарным синдромом. *Кардиологический вестник*. 2021;16(3):53–59. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211603153>

## Features of comorbidities and their effect on prognosis in cancer patients hospitalized with acute coronary syndrome

© М.А. SHALENKOVA<sup>1</sup>, А.В. IVANOV<sup>1</sup>, P.F. KLIMKIN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Municipal Clinical Hospital No. 38, Nizhniy Novgorod, Russia;

<sup>2</sup>Municipal Clinical Hospital No. 5, Nizhniy Novgorod, Russia

### Abstract

**Objective.** To analyze the features of comorbidities and their effect on prognosis in cancer patients hospitalized with acute coronary syndrome (ACS).

**Material and methods.** The study was conducted in 3 stages. At the 1<sup>st</sup> stage, 2 groups of ACS patients were formed: the main group ( $n=88$ ) — ACS with cancer (verification of cancer within previous 10 years), the control group ( $n=88$ ) — ACS without cancer. Mean age of patients was  $66.6\pm 9.5$  years. Men prevailed (57%). ACS without ST elevation was diagnosed in 60% of patients. At the 2<sup>nd</sup> stage, we assessed therapeutic comorbidities in patients with ACS and cancer. At the 3<sup>rd</sup> stage, we evaluated their impact on the incidence of in-hospital and long-term adverse events in these patients. Differences were considered significant at  $p$ -value  $<0.05$ .

**Results and discussion.** The most common comorbidities in patients with ACS and cancer were hypertension (100%), chronic kidney disease (24%, GFR  $44.4\pm 11.2$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), anemia (35%, HGB  $93.4\pm 19.3$  g/l), type 2 diabetes mellitus (22%), obesity (27%, BMI  $33.5\pm 3.2$  kg/m<sup>2</sup>), COPD (18%). Risk factors were dyslipidemia (73%), smoking (35%). CKD ( $p=0.08$ ) and anemia ( $p=0.0002$ ) were more common in patients with ACS and cancer compared to those without cancer. Comorbid background in ACS patients with active and previous cancer had no significant differences. In-hospital urgent complications were diagnosed in 39% of patients with ACS and cancer ( $n=34$ ). Risk of these events was associated with active cancer (OR 2.3497 95% CI 0.9753—5.6606,  $p=0.05$ ) and COPD (OR 3.2407 95% CI 0.8704—12.0668,  $p=0.07$ ). In-hospital mortality and/or recurrent myocardial infarction were observed in 11% ( $n=10$ ) of patients, long-term events (throughout 6 months) — in 28% ( $n=21$ ) of patients with ACS and cancer. Anemia significantly increased the risk of in-hospital mortality and/or recurrent MI in these patients (OR 4.6579 95% CI 1.1875—18.2707,  $p=0.027$ ).

**Conclusion.** Comorbid status should be considered to determine the optimal management of patients with ACS and cancer.

**Keywords:** therapeutic comorbidity, acute coronary syndrome, cancer.

#### Information about the authors:

Shalenkova M.A. — <https://orcid.org/0000-0003-0208-2401>; e-mail: mshalenkova@yandex.ru

Ivanov A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8640-8183>

Klimkin P.F. — <https://orcid.org/0000-0002-0231-5909>

**Corresponding author:** Shalenkova M.A. — e-mail: mshalenkova@yandex.ru

#### To cite this article:

Shalenkova MA, Ivanov AV, Klimkin PF. Features of comorbidities and their effect on prognosis in cancer patients hospitalized with acute coronary syndrome. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(3):53–59. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211603153>

## Введение

В настоящее время в структуре заболеваемости и смертности населения России, как и всего мира, лидирующие позиции занимают сердечно-сосудистые (ССЗ) и онкологические заболевания (ОЗ). В России в 2018 г. количество умерших от ССЗ составило 856,1 тыс. (вклад ишемической болезни сердца (ИБС) — 453,3 тыс. (52,9%)), от ОЗ — 297,9 тыс. человек [1].

Острый коронарный синдром (ОКС), объединяющий такие клинические состояния ИБС, как инфаркт миокарда (ИМ) и нестабильную стенокардию, представляет непосредственную угрозу для жизни пациента. Известно, что у больных, госпитализированных с ОКС, встречается от одного до пяти коморбидных заболеваний, что утяжеляет течение основного заболевания, увеличивает риск развития urgentных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и летального исхода [2].

Растет число случаев ОКС на фоне сопутствующего ОЗ. В различные сроки от верификации диагноза ОЗ и начала противоопухолевой терапии у 1,9—4,2% пациентов развивается ОКС [3]. При этом течение ОКС на фоне ОЗ часто имеет неблагоприятный исход: высокий риск летального исхода и/или повторного ИМ в госпитальном и отдаленном периодах [4].

По данным литературы, у больных ОЗ, госпитализированных с ОКС, имеется больше коморбидной патологии, утяжеляющей течение ОКС. В исследовании, выполненном М. Iannascone и соавт. (2018), больные ОКС с ОЗ по сравнению с больными без ОЗ чаще имели артериальную гипертензию (АГ) (65 и 57,8% соответственно,  $p<0,001$ ), сахарный диабет (СД) 2-го типа (28,7 и 23,5% соответственно,  $p=0,001$ ), хроническую болезнь почек (ХБП) (6,4 и 2,9% соответственно,  $p=0,001$ ) [5]. Однако в данном исследовании больные ОКС с ОЗ были статистически значимо старше, чем больные без ОЗ ( $70,8\pm 10,3$  и  $62,8\pm 12,1$  года соответственно,  $p<0,001$ ), что обуславливает необходимость

проведения псевдорандомизации сравниваемых групп по возрасту. При этом не оценивалось влияние коморбидной патологии (АГ, СД 2-го типа, ХБП) на госпитальный и отдаленный прогноз у больных ОКС с ОЗ.

Таким образом, изучение особенностей коморбидного статуса и его влияния на развитие неблагоприятных исходов у больных ОКС с ОЗ является актуальным, так как позволит оптимизировать тактику ведения больных этой группы.

Цель исследования — оценить особенности коморбидной патологии и ее влияние на прогноз у больных онкологическим заболеванием, госпитализированных с ОКС.

## Материал и методы

Исследование проведено в три этапа. На первом этапе выполнен ретроспективный ( $n=1523$ ) и проспективный ( $n=776$ ) анализ историй болезни пациентов с диагнозом ОКС, поступивших в Региональный сосудистый центр ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №13 Автозаводского района г. Нижний Новгород» с января 2018 г. по май 2019 г., с целью отбора больных ОЗ [6, 7].

Всего в исследование включено 176 больных с ОКС. Основную группу (ОКС с ОЗ) составили 88 больных. Группу сравнения (ОКС без ОЗ) формировалась методом подбора пар (метод «копи-пара» [8]) пациентов в соотношении 1:1, сопоставимых по полу, возрасту и структуре ОКС.

Критерии включения в исследование: больные с верифицированным ОЗ (в стадии подготовки к лечению, в период лечения или после его завершения в срок менее 10 лет), госпитализированные с ОКС (для основной группы), возраст пациентов 80 лет и младше. Критерии исключения: раковая кахексия, тяжелая сопутствующая патология (ХСН IIБ—III стадии; выраженная почечная (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и/или печеночная недостаточность (более 6 баллов по шкале

Чайлд—Пью), острое инфекционное заболевание; гипертермия (более 38 °С), психические заболевания.

На втором этапе проведена оценка коморбидной патологии у больных ОЗ, госпитализированных с ОКС. На третьем этапе оценили ее влияние на прогноз неблагоприятных событий в госпитальном и отдаленном периоде у данной категории лиц.

Обследование и лечение больных с ОКС ( $n=176$ ) проводилось в соответствии с действующими стандартами и рекомендациями. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

У всех больных с ОКС ( $n=176$ ) оценивали данные анамнеза (длительность ИБС, перенесенный ИМ и инвазивные вмешательства до настоящей госпитализации (чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), коронарное шунтирование (КШ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК); наличие коморбидной патологии (АГ, фибрилляции предсердий (ФП), СД 2-го типа, ожирения, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), анемии, хронической болезни почек (ХБП), язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, желчнокаменной болезни, патологии щитовидной железы (первичный гипотиреоз, эутиреоидный зоб, диффузный токсический зоб) и факторов риска ССЗ (дислипидемия, курение), данные объективного обследования, лабораторно-инструментальных показателей, а также частоту развития urgentных ССО и исходов заболевания в госпитальном и отдаленном периоде. К urgentным ССО относили кардиогенный шок (КШ), ОНМК, тромбоз ветвей легочной артерии (ТЭЛА), отек легких, тромбоз стента, фибрилляцию желудочков (ФЖ), атриоventрикулярную (АВ) блокаду III степени.

Наличие коморбидной патологии устанавливали по результатам анализа представленной медицинской документации и лабораторно-инструментальных данных, полученных во время пребывания в стационаре больных с ОКС.

Наличие анемии оценивалось по критериям ВОЗ (уровень гемоглобина (Hb) менее 120 г/л для женщин и менее 130 г/л для мужчин) [9].

Для расчета индекса массы тела (ИМТ) использована формула Кетле. Ожирение диагностировали по классификации ВОЗ (2007) [10].

В соответствии с рекомендациями 2020 г. по лечению дислипидемий, последнюю диагностировали при уровне общего холестерина более 5,0 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности более 3,0 ммоль/л, триглицеридов 1,7 ммоль/л и более, холестерин липопротеинов высокой плотности — менее 1,0 ммоль/л [11].

СКФ рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ (2009, модификация 2011). ХБП и ее стадию определяли согласно клиническим рекомендациям (2020) [12].

При поступлении больных с ОКС ( $n=176$ ) проведена оценка риска смерти и/или повторного ИМ в госпитальном периоде по шкале GRACE.

Из 176 больных ОКС состояние в отдаленном периоде (6 мес) отслежено у 159 человек, из них у 76 — из группы ОКС с ОЗ, у 83 — из группы ОКС без ОЗ (у 13 произошел летальный исход в госпитальном периоде, связь с четырьмя пациентами потеряна). К неблагоприятным исходам в отдаленном периоде (6 мес) относили летальный исход и/или повторный ИМ.

Статистическую обработку данных проводили с помощью MedCalc Version 19.1.7. Вид распределения признака определяли по критерию Шапиро—Уилка. В случае нормального распределения количественные данные представ-

лены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), при ненормальном — в виде медианы (Me) и процентильного интервала [ $Q_{25}$ — $Q_{75}$ ]. Качественные данные представлены в виде абсолютных чисел и процентов (%). Для сравнения количественных признаков использовали критерий Манна—Уитни, для категориальных — двусторонний критерий  $\chi^2$  Пирсона. Для выявления параметров, связанных с развитием неблагоприятных событий (ССО, летального исхода и/или повторного ИМ), выполнен логистический регрессионный анализ (с указанием отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ)). Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Средний возраст больных с ОКС ( $n=176$ ) составил  $66,1 \pm 9,1$  года, преобладали мужчины ( $n=100$ , 57%). ОКС без подъема ST зарегистрирован у 60% больных.

В табл. 1 представлена характеристика групп больных ОКС с ОЗ ( $n=88$ ) и больных с ОКС без ОЗ ( $n=88$ ) по возрасту, ряду лабораторно-инструментальных показателей и оценке по шкале GRACE в баллах в первые сутки госпитализации.

Основная группа и группа сравнения сопоставимы по полу, возрасту и структуре ОКС в соответствии с дизайном исследования.

Средний возраст больных группы ОКС с ОЗ ( $66,3 \pm 8,8$  года) был ниже по сравнению с возрастом аналогичных больных в исследовании M. Iannaccone и соавт. (2018) —  $70,8 \pm 10,3$  года [5]. Возможной причиной различий является установленный возрастной критерий включения в наше исследование (менее 80 лет).

Установлено, что в группе больных ОКС с ОЗ по сравнению с группой больных с ОКС без ОЗ (см. табл. 1) была статистически значимо выше Me мочевины, ниже средний уровень эритроцитов, Hb и величина фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Выявленные различия могут отражать отдельные аспекты повреждающего действия факторов, связанных с опухолевым процессом и противоопухолевым лечением, на сердечно-сосудистую систему и организм в целом.

При этом группы сопоставимы по среднему уровню калия, общего холестерина, билирубина, аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаргатаминотрансферазы (АсАТ), креатинина, тромбоцитов, величине оценки по шкале GRACE в баллах (см. табл. 1).

Согласно дизайну исследования, больные основной группы имели различные ОЗ ( $n=88$ ). Наиболее частые локализации онкологического процесса: легкие (17%), желудочно-кишечный тракт (16%), предстательная железа (14%), молочные железы (13%), почки (11%), у 15% пациентов отмечены гематологические заболевания (лимфогранулематоз, множественная миелома, лимфома, лейкоз, истинная полицитемия). У 72 больных с ОКС и с ОЗ проведена классификация по TNM на основании представленной медицинской документации. Число пациентов с  $T_{1-2}$  и  $T_{3-4}$  составило 76 и 24% соответственно. Поражение лимфатических узлов выявлено у 18 (25%), отдаленные метастазы — у 8 (11%). Пациенты, не классифицируемые по TNM ( $n=16$ ), имели следующие ОЗ: гематологические заболевания ( $n=13$ ), глиобластому ( $n=2$ ), остеосаркому ( $n=1$ ).

На момент госпитализации с диагнозом ОКС 43 (49%) пациента основной группы не завершили лечение ОЗ. Им проводилась верификация диагноза ОЗ, подготовка к лечению, а у некоторых больных начата противоопухолевая терапия.

Таблица 1. Сравнительная характеристика обследованных пациентов по возрасту, лабораторно-инструментальным показателям и оценке по шкале GRACE

Table 1. Age, examination data and GRACE score of study patients

Показатель	Основная группа (больные с ОКС и ОЗ), n=88	Группа сравнения (больные с ОКС без ОЗ), n=88	p
Возраст, лет	66,3±8,8	65,9±9,4	0,7
Тропонин <sup>1</sup> , нг/мл	0,16 [0,01; 1,865]	0,11 [0,0005; 2,2]	0,3
K <sup>+</sup> , ммоль/л	4,25±0,6	4,1±0,4	0,14
ОХ, ммоль/л	4,7±1,4	4,9±1,3	0,14
Индекс атерогенности	3,4±1,2	3,3±0,9	0,5
Билирубин <sup>1</sup> , мкмоль/л	16,4 [13,6; 21,7]	17,7 [14,3; 21,2]	0,56
АЛТ <sup>1</sup> , ЕД/л	24 [15; 41]	27 [18; 41]	0,4
АСТ <sup>1</sup> , ЕД/л	32 [20; 66]	30 [21; 62]	0,9
Мочевина <sup>1</sup> , ммоль/л	7,3 [5,6; 9]	6 [4,7; 8,4]	0,015*
Креатинин <sup>1</sup> , мкмоль/л	101,7 [86,3; 124,5]	100,6 [80,3; 113,8]	0,13
СКФ <sub>СКД-ЕР1</sub> , мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	58,8±19,2	63,5±20,5	0,19
МНО, %	1,2±0,4	1,15±0,4	0,002*
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,22±0,9	4,57±0,5	0,007*
Гемоглобин, г/л	121,2±27,9	138,5±16,3	<0,0001*
Тромбоциты <sup>1</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	240 [201; 294,5]	229 [195,5; 288,5]	0,41
ФВ ЛЖ, %	47,25±7,8	51,4±6,8	0,0001*
СДЛА, мм рт.ст.	38,2±14,9	34,1±8,6	0,06
Оценка по шкале GRACE, баллы	131,3±35,9	123,7±32,6	0,2

Примечание. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), в виде <sup>1</sup> — медианы и процентильного интервала  $Me [Q_{25} - Q_{75}]$ . K<sup>+</sup> — калий; ОХ — общий холестерин; АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспаратаминотрансфераза; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; \* — различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

В последние годы некоторые авторы включали в группы по изучению особенностей течения ИМ на фоне ОЗ пациентов не только с активным, но и с «излеченным» ОЗ [5, 13]. Так, в исследовании М. Иапассоне и соавт. (2018) показано, что пациенты с ОКС и ОЗ ( $n=926$ , как с активным, так и с «излеченным» ОЗ) имели более высокий риск госпитальной и годичной летальности, развития повторного ИМ, кровотечений по сравнению с больными с ОКС без ОЗ [5].

У 43 (49%) пациентов основной группы не завершено лечение ОЗ на момент госпитализации в связи с ОКС. Остальным 45 (51%) пациентам противоопухолевое лечение проводилось ранее в период от 1 до 8 лет до развития ОКС (средний срок 3,5±1,9 года). Таким образом, в различные сроки до госпитализации с ОКС противоопухолевое лечение начато или проведено 70 больным с ОЗ основной группы: оперативное вмешательство проведено 56 (80%), курсы химиотерапии — 28 (40%), лучевая терапия — 12 (17%) пациентам. Комбинированное лечение получали 22 (31%) пациента.

Не проводилась противоопухолевая терапия 18 пациентам с ОЗ: у 12 человек лечение ОЗ еще не было начато, так как ОКС развился в период верификации диагноза ОЗ и выбора схемы противоопухолевой терапии; 3 человека отказались от проведения противоопухолевой терапии (представлен письменный отказ). Необходимо отметить, что у 3 пациентов диагноз ОЗ (легких и почек) впервые установлен только в отделении неотложной кардиологии, уже после экстренной госпитализации с ОКС.

Кроме того, 9 (10%) больных основной группы экстренно переведены в связи с развитием ОКС из других отделений больницы (гематологического, гинекологического, урологического, хирургического), где им проводилась верификация диагноза ОЗ.

На втором этапе оценили частоту коморбидной патологии у больных с ОКС и ОЗ и у больных с ОКС без ОЗ (табл. 2).

У больных группы ОКС с ОЗ частота ИБС в анамнезе была выше, чем у больных группы ОКС без ОЗ (68 и 57% соответственно,  $p=0,1$ ). По длительности ИБС (5 и менее лет и более 5 лет в сравниваемых группах) также не установлены статистически значимые различия. Частота перенесенного ИМ, а также инвазивных вмешательств (ЧКВ, КШ) в анамнезе в сравниваемых группах не различалась.

Наиболее распространенной коморбидной патологией была АГ (см. табл. 2), установленная у всех включенных в исследование больных с ОКС (по данным предоставленной медицинской документации).

ФП (постоянная или пароксизмальная форма) отмечена у 7%, ОНМК в анамнезе — у 6% больных в общей выборке. При этом статистически значимых различий в сравниваемых группах не установлено.

СД 2-го типа — одно из наиболее частых коморбидных заболеваний в обеих группах (22 и 30% соответственно,  $p=0,2$ ). Часто с СД 2-го типа ассоциируются такие факторы риска ИБС как ожирение и дислипидемия. Последняя диагностировалась у подавляющего большинства больных (76%). При этом сравниваемые группы не различались по частоте СД 2-го типа, ожирения, дислипидемии. ИМТ у больных с ожирением ( $n=24$ ) группы ОКС с ОЗ составил 33,5±3,2 кг/м<sup>2</sup>.

Отдельно оценивали коморбидную патологию, которая вносит опосредованный вклад в течение ОКС [2]. У пациентов основной группы чаще, чем у пациентов группы сравнения, определялись анемия (40 и 15% соответственно,  $p=0,0002$ ) и ХОБЛ вне обострения (18 и 11% соответственно,  $p=0,2$ ). Однако статистическая значимость установлена лишь в частоте выявления анемии. У пациентов с анемией ( $n=48$ ) средний уровень Hb был статистически значимо ниже в основной группе, чем в группе сравнения (93,4±19,3 и 110,7±6,6 г/л соответственно,  $p=0,003$ ). Таким образом, в основной группе (больные ОКС с ОЗ) в большей

**Таблица 2. Частота коморбидной патологии у обследованных пациентов**

**Table 2. Incidence of comorbidities in study patients**

Данные анамнеза	Основная группа (больные с ОКС и ОЗ) (n=88). Абс./%	Группа сравнения (больные с ОКС без ОЗ) (n=88). Абс./%	p
<b>ИБС</b>			
≤5 лет	19/22	18/21	0,9
>5 лет	41/47	32/37	0,2
всего	60/68	50/57	0,1
<b>ИМ в анамнезе</b>	32/36	25/28	0,3
<b>Инвазивные вмешательства</b>			
ЧКВ со стентированием	15/17	14/16	0,8
АКШ/МКШ	4/5	2/2	0,3
АГ	88/100	88/100	1
<b>ФП</b>			
пароксизмальная	5/6	3/3	1
постоянная	3/3	2/2	1
всего	8/9	5/6	0,6
<b>ОНМК</b>	6/7	5/6	1
<b>СД 2-го типа</b>	19/22	26/30	0,2
<b>Ожирение</b>	24/27	26/30	0,7
<b>Дислипидемия</b>	64/73	69/78	0,4
<b>ХОБЛ</b>	16/18	10/11	0,2
<b>Анемия</b>	35/40	13/15	0,0002*
<b>ХБП</b>	21/24	12/14	0,08
<b>Патология ЩЖ</b>	5/6	8/9	0,6
<b>ЯБЖДПК</b>	6/7	4/5	0,7
<b>ЖКБ</b>	5/6	7/8	0,7
<b>Курение</b>	31/35	27/31	0,5

*Примечание.* ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; АКШ — аортокоронарное шунтирование; МКШ — маммакоронарное шунтирование; АГ — артериальная гипертензия; ФП — фибрилляция предсердий; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; СД — сахарный диабет; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ХБП — хроническая болезнь почек; ЯБЖДПК — язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; ЖКБ — желчнокаменная болезнь; ЩЖ — щитовидная железа.

степени распространены факторы, которые могут дополнительно усугублять ишемию миокарда.

Почти у 20% больных с ОКС выявлена ХБП (СКФ  $45,4 \pm 10,3$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). В группе ОКС с ОЗ частота ХБП была практически в 2 раза выше по сравнению с группой ОКС без ОЗ (24 и 14% соответственно,  $p=0,08$ ), однако различия не достигали статистической значимости. Средний уровень СКФ у пациентов с ХБП ( $n=33$ ) был сопоставимым с таковым в группах больных с ОЗ и без ОЗ ( $44,4 \pm 11,2$  и  $46,5 \pm 9,3$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> соответственно,  $p=0,5$ ).

Другая коморбидная патология в нашей выборке больных с ОКС ( $n=176$ ) встречалась реже: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки ( $n=10$ ), желчнокаменная болезнь ( $n=12$ ), патология щитовидной железы ( $n=13$ ). Различия в частоте выявления этих заболеваний в сравниваемых группах не установлены.

Следует отметить, что доля активных курильщиков ( $n=58$ ) до госпитализации с ОКС в обеих группах превышала 30%. Индекс курильщика более 20 пачка/лет установлен у 62% ( $n=36$ ) больных.

Таким образом, в нашем исследовании установлены некоторые различия в коморбидном статусе больных с ОКС и ОЗ и больных с ОКС без ОЗ. Данные литературы по этому поводу носят противоречивый характер. Так, в исследовании M. Iannascone и соавт. (2018) больные с ОКС и ОЗ имели больше коморбидных заболеваний (АГ, СД 2-го типа, ХБП) по сравнению с больными с ОКС без ОЗ [5]. В то же время, по данным Е.С. Любятниковой и соавт. (2018), пациенты с ОКС с подъемом сегмента ST и с ОЗ и без ОЗ

не имели статистически значимых различий в коморбидной патологии, за исключением поражения периферических артерий, которое у больных с ОЗ встречалось чаще (22,2% по сравнению с 5,6%;  $p=0,025$ ) [13]. В нашем исследовании больных с поражением периферических артерий не было.

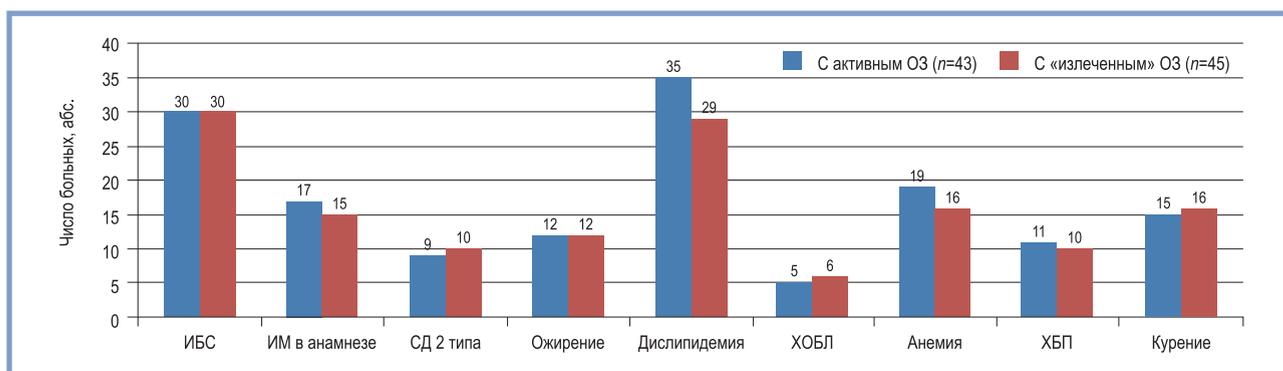
Известно, что больные с ОКС и с активным ОЗ по сравнению с «излеченным» имеют более высокий риск летального исхода в госпитальном периоде [3–5]. Поэтому отдельно оценили коморбидный статус у больных с ОКС с активным и «излеченным» ОЗ (рисунком).

В нашей выборке больных с ОКС и с ОЗ ( $n=88$ ) не установлены статистически значимые различия в частоте коморбидной патологии в подгруппах больных с активным и «излеченным» ОЗ. В то же время у больных с активным ОЗ чаще диагностировалась дислипидемия, однако различия не достигали статистической значимости (81% по сравнению с 64%,  $p=0,1$ ).

Далее оценили частоту развития неблагоприятных событий (ургентных ССО, летального исхода и/или повторного ИМ в госпитальном и отдаленном периодах) у больных с ОКС ( $n=176$ ).

Ургентные ССО зарегистрированы у 46 из 176 больных с ОКС, из которых 34 были с ОЗ. Наиболее частым ургентным осложнением в нашей выборке была острая сердечная недостаточность. Доля отека легких и КШ составила 64% ( $n=28$ ). В группе больных с ОКС и с ОЗ по сравнению с группой без ОЗ статистически значимо чаще регистрировался отек легких (19 и 7% соответственно,  $p=0,025$ ).

Другие ургентные ССО у больных обеих групп встречались реже — тромбоз стента ( $n=5$ ), ФЖ ( $n=5$ ), АВ блокада



Данные анамнеза больных острым коронарным синдромом с активным и «излеченным» онкологическим заболеванием.

ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; СД — сахарный диабет; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ХБП — хроническая болезнь почек.

Anamnestic data in patients with acute coronary syndrome and active or previous cancer.

III степени (n=4), ОНМК по ишемическому типу (n=2), ТЭЛА (n=1), разрыв миокарда (n=1) — и статистически не различались в сравниваемых группах.

В период госпитализации из 176 больных ОКС у 13 (7,4%) зарегистрирован летальный исход, 10 из которых имели ОЗ. Ме длительности госпитализации — 1 [1; 9] сутки. Причинами летального исхода у больных с ОКС в нашей выборке были КШ (n=5), отек легких (n=4), ФЖ (n=3), разрыв миокарда (n=1).

В отдаленном периоде у 22 (13,8%) из 159 больных с ОКС зарегистрирован летальный исход. При этом 18 больных с летальным исходом были из группы ОКС с ОЗ.

Далее оценили влияние коморбидной патологии на прогноз неблагоприятных событий в госпитальном и отдаленном периоде у больных ОКС с ОЗ (третий этап исследования).

Для этого сначала оценили влияние ОЗ на течение госпитального и отдаленного периодов в общей выборке ОКС (n=176) с использованием логистического регрессионного анализа (табл. 3).

Установлено, что наличие ОЗ повышало риск развития urgentных ССО, летального исхода и/или повторного ИМ как в госпитальном, так и в отдаленном (6 мес) периоде, что соответствует данным литературы [3—5].

Затем определили предикторную роль коморбидной патологии в отношении риска развития неблагоприятных событий ОКС у больных группы ОЗ. Оценивали влияние как коморбидных заболеваний, так и параметров, связанных непосредственно с ОЗ (его активность, проведение химио- и лучевой терапии). Все анализируемые показатели поочередно включали в логистический регрессионный анализ.

Установлено, что у больных с активным ОЗ выше риск развития ИМ в качестве исхода ОКС (ОШ 2,0036 95% ДИ 0,7910—5,0749, p=0,14), а проведение лучевой терапии ассоциировано с риском развития Q-ИМ (ОШ 3,2465 95% ДИ 0,8612—12,6572, p=0,06).

С развитием urgentных ССО в госпитальном периоде связаны наличие активного ОЗ (ОШ 2,3497 95% ДИ 0,9753—5,6606, p=0,05) и ХОБЛ (ОШ 3,2407 95% ДИ 0,8704—12,0668, p=0,07).

Наличие анемии статистически значимо повышало риск развития летального исхода и/или повторного ИМ в госпитальном периоде ОКС (ОШ 4,6579 95% ДИ 1,1875—18,2707, p=0,027), что соответствует данным литературы [7].

Таблица 3. Влияние онкологических заболеваний на течение госпитального и отдаленного периода у больных с острым коронарным синдромом, n=176

Table 3. Impact of cancer on in-hospital and long-term period in patients with acute coronary syndrome, n=176

Неблагоприятные события	ОШ	95% ДИ	p-значение
Ургентные ССО	4,9111	2,2382—10,7762	0,0001*
Летальный исход и/или повторный ИМ в госпитальном периоде	3,6325	0,9642—13,6842	0,04*
Летальный исход и/или повторный ИМ в отдаленном периоде	6,1293	1,9697—19,0732	0,0017*

Примечание. \* — статистически значимо (p<0,05); ССО — сердечно-сосудистые осложнения; ИМ — инфаркт миокарда.

Установлено, что длительный коронарный анамнез (более 5 лет) повышал риск развития ЛИ и/или повторного ИМ в отдаленном периоде (ОШ 2,2262 95% ДИ 0,7544—6,5697, p=0,14), а инвазивные вмешательства в анамнезе (ЧКВ, КШ) напротив снижали (ОШ 0,1544 95% ДИ 0,0190—1,2577, p=0,08). Однако данные не достигали статистической значимости.

## Выводы

1. Наиболее частой коморбидной патологией у больных с острым коронарным синдромом и онкологическим заболеванием были артериальная гипертензия (100%), хроническая болезнь почек (24%, скорость клубочковой фильтрации 44,4±11,2 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), анемия (35%, гемоглобин 93,4±19,3 г/л), сахарный диабет 2-го типа (22%), ожирение (27%, индекс массы тела 33,5±3,2 кг/м<sup>2</sup>), хроническая обструктивная болезнь легких (18%); выявленные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: дислипидемия (73%), курение (35%).

2. В группе больных с острым коронарным синдромом и онкологическим заболеванием по сравнению с группой больных без онкологического заболевания чаще встречались анемия (p=0,0002) и хроническая болезнь почек (p=0,08).

3. Коморбидный фон больных с острым коронарным синдромом и с активным и «излеченным» онкологическим заболеванием не имел статистически значимых различий,

при этом у больных с активным онкологическим заболеванием чаще регистрировалась дислипидемия ( $p=0,1$ ).

4. Наличие онкологического заболевания статистически значимо повышало риск развития urgentных сердечно-сосудистых осложнений в госпитальном периоде ( $p=0,0001$ ), летального исхода и/или повторного инфаркта миокарда в госпитальном ( $p=0,04$ ) и отдаленном периодах ( $p=0,0017$ ). У больных с острым коронарным синдромом и с активным онкологическим заболеванием по сравнению с «излеченным» был выше риск летального исхода и/или повторно инфаркта миокарда в госпитальном периоде ( $p=0,006$ ).

5. На течение острого коронарного синдрома у больных с онкологическим заболеванием оказывали влияние длительность ишемической болезни сердца (более 5 лет), наличие коморбидной патологии (хроническая обструктивная болезнь легких, анемия) и параметры, связанные

непосредственно с онкологическим заболеванием и противоопухолевой терапией (активное онкологическое заболевание, проведение лучевой терапии).

## Заключение

Таким образом, на течение острого коронарного синдрома у больных онкологическим заболеванием оказывают влияние не только наличие ишемической болезни сердца в анамнезе, особенности противоопухолевой терапии, но и коморбидная патология (анемия, хроническая обструктивная болезнь легких), отягчающие течение основного заболевания и ухудшающие его исход.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Демографический ежегодник России. 2019. Статистический сборник. Росстат. М. 2019. Ссылка активна на 17.09.21. Demograficheskij ezhegodnik Rossii. 2019: Statisticheskij sbornik. Rosstat. M. 2019. Accessed September 17, 2021. (In Russ.). <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13207>
2. Стрельникова М.В., Синеглазова А.В., Сигитова О.Н. Терапевтическая коморбидность у мужчин с острым коронарным синдромом. Вестник современной клинической медицины. 2019;12(4):39-44. Strelnikova MV, Sineglazova AV, Sigitova ON. Therapeutic comorbidity in men with acute coronary syndrome. Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny. 2019;12(4):39-44. (In Russ.). [https://doi.org/10.20969/vskm.2019.12\(4\).39-44](https://doi.org/10.20969/vskm.2019.12(4).39-44)
3. Любопытникова Е.С., Дупляков Д.В. Острый коронарный синдром у пациентов со злокачественными новообразованиями. Российский кардиологический журнал. 2017;143(3):140-144. Luboyatnikova ES, Duplyakov DV. Acute coronary syndrome in malignancy patients. Rossiyskiy kardiologicheskij jurnal. 2017;143(3):140-144. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-140-144>
4. Velders MA, Boden H, Hofma SH, Osanto S, Hoeven BL, Heestermans AA, Cannegieter SC, Jukema JW, Umans VA, Schalij MJ, Boven AJ. Outcome after ST elevation myocardial infarction in patients with cancer treated with primary percutaneous coronary intervention. The American Journal of Cardiology. 2013;112(12):1867-1872. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.08.019>
5. Iannaccone M, D'Ascenzo F, Vadalà P, Wilton SB, Noussan P, Colombo F, Raposeiras Roubin S, Abu Assi E, González-Juanatey JR, Simao Henriques JP, Saucedo J, Kikkert WJ, Nuñez-Gil I, Ariza-Sole A, Song XT, Alexopoulos D, Liebetrau C, Kawaji T, Moretti C, Garbo R, Huczek Z, Nie SP, Fujii T, Correia LC, Kawashiri MA, García Acuña JM, Southern D, Alfonso E, Terol B, Garay A, Zhang D, Chen Y, Xanthopoulos I, Osman N, Möllmann H, Shiomu H, Giordana F, Kowara M, Filipiak K, Wang X, Yan Y, Fan JY, Ikari Y, Nakahashi T, Sakata K, Gaita F, Yamagishi M, Kalpak O, Kedev S. Prevalence and outcome of patients with cancer and acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a BleeMACS sub-study. European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care. 2018;7(7):631-638. <https://doi.org/10.1177/2048872617706501>
6. Шаленкова М.А., Иванов А.В., Клишкин П.Ф. Особенности клинического течения острого коронарного синдрома у пациентов с онкологическим заболеванием. Клиническая медицина. 2020;98(4):275-281. Shalenkova MA, Ivanov AV, Klimkin PF. The clinical peculiarities of acute coronary syndrome in patients with oncological disease. Klinicheskaya medicina. 2020;98(4):275-281. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-4-275-281>
7. Шаленкова М.А., Иванов А.В., Терехова В.В. Особенности содержания биомаркера GDF-15 у больных острым коронарным синдромом с онкологическим заболеванием в анамнезе. Медицинский альманах. 2020;62(1):66-72. Shalenkova MA, Ivanov AV, Terekhova VV. The particularities of biomarker GDF-15 concentration in patients presenting acute coronary syndrome and cancer in anamnesis. Medicinskij al'manah. 2020;62(1):66-72. (In Russ.).
8. StatSoft, Inc. Электронный учебник по статистике. М.: StatSoft; 2012. Ссылка активна на 25.05.21. StatSoft, Inc. Electronic textbook on statistics. M.: StatSoft; 2012. Accessed May 25, 2021. (In Russ.). <https://www.statsoft.ru/home/textbook/default.htm>
9. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Особенности лечения и исходы у больных с острым коронарным синдромом и анемией. Результаты регистра РЕКОРД. Российский кардиологический журнал. 2012;5:12-16. Erlih AD, Gratsianskiy NA. Treatment specifics and clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome and anaemia: RECORD Registry results. Rossiyskiy kardiologicheskij jurnal. 2012;5:12-16. (In Russ.).
10. Чумакова Г.А., Покутнев А.П., Веселовская Н.Г. Особенности инфаркта миокарда у больных с ожирением. Российский кардиологический журнал. 2017;144(1):75-80. Chumakova GA, Pokutnev AP, Veselovskaya NG. Specifics of myocardial infarction in obesity. Rossiyskiy kardiologicheskij jurnal. 2017;144(1):75-80. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-75-80>
11. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen M, Tokgozoglul L, Wiklund O. 2019. Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. Российский кардиологический журнал. 2020;25(5):3826. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen M, Tokgozoglul L, Wiklund O. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Rossiyskiy kardiologicheskij jurnal. 2020;25(5):3826. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3826>
12. Батюшин М.М. Хроническая болезнь почек: современное состояние проблемы. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020;16(6):938-947. Batiushin MM. Chronic Kidney Disease: Current State of the Problem. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2020;16(6):938-947. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-11-06>
13. Любопытникова Е.С., Киселев А.Р., Комарова М.В., Родионова В.А., Капп Е.В., Дупляков Д.В. Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов со злокачественными новообразованиями. Кардиология. 2018;58(12):5-12. Luboyatnikova ES, Kiselev AR, Komarova MV, Rodionova VA, Kapp EV, Duplyakov DV. ST-Elevation myocardial infarction in patients with malignancies. Kardiologiya. 2018;58(12):5-12. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.12.10204>

Поступила 09.06.2021

Received 09.06.2021

Принята к печати 08.09.2021

Accepted 08.09.2021

## Эмпаглифлозин у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и сахарным диабетом 2-го типа. (Результаты пилотного проспективного рандомизированного исследования)

© А.Г. ОВЧИННИКОВ<sup>1,2</sup>, А.А. БОРИСОВ<sup>1</sup>, К.Ю. ЖЕРЕБЧИКОВА<sup>1,3</sup>, О.Ю. РЯБЦЕВА<sup>1</sup>, А.Д. ГВОЗДЕВА<sup>1</sup>, В.П. МАСЕНКО<sup>1</sup>, Ф.Т. АГЕЕВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Оценить влияние ингибитора натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа эмпаглифлозина на переносимость нагрузки и диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) у больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) и сахарным диабетом 2-го типа (СД2т).

**Материал и методы.** В проспективное рандомизированное открытое исследование включено 80 пациентов с СНсФВ и СД2т, которые в соотношении 1:1 распределены в группы приема эмпаглифлозина 10 мг/сут и ранее принимаемой гипогликемической терапии (контрольную группу); период наблюдения составил 24 недели. Всем пациентам исходно и в конце исследования выполнили 6-минутный тест ходьбы, эхокардиографию в покое и при нагрузке и анализ крови на содержание N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP).

**Результаты.** Через 24 нед у пациентов группы эмпаглифлозина отмечено статистически значимое большее увеличение дистанции 6-минутного теста ходьбы, снижение максимального объема левого предсердия, давления наполнения левого желудочка (соотношения E/e' и скорости трикуспидальной недостаточности), увеличение диастолического (степени прироста скорости e' при нагрузке) и хронотропного (степени прироста частоты сердечных сокращений при нагрузке) резервов сердца по сравнению с показателями у пациентов контрольной группы. Кроме того, между группами выявлены статистически значимые различия влияния вида терапии на уровень NT-proBNP.

**Заключение.** У пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и сахарным диабетом 2-го типа эмпаглифлозин улучшал переносимость физической нагрузки, что ассоциировалось со снижением уровня давления наполнения левого желудочка и восстановлением ключевых резервов сердца: диастолического и хронотропного.

**Ключевые слова:** левый желудочек, диастолическая дисфункция, давление наполнения, диастолический стресс-тест, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, сахарный диабет, эмпаглифлозин.

### Информация об авторах:

Овчинников А.Г. — <https://orcid.org/0000-0003-3285-6148>; e-mail: [artcardio@mail.ru](mailto:artcardio@mail.ru)

Борисов А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-2397-7186>

Жеребчикова К.Ю. — <https://orcid.org/0000-0003-0292-5907>

Рябцева О.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-3183-2251>

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

Масенко В.П. — <https://orcid.org/0000-0003-3280-3521>

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

**Автор, ответственный за переписку:** Овчинников А.Г. — e-mail: [artcardio@mail.ru](mailto:artcardio@mail.ru)

### Как цитировать:

Овчинников А.Г., Борисов А.А., Жеребчикова К.Ю., Рябцева О.Ю., Гвоздева А.Д., Масенко В.П., Агеев Ф.Т. Эмпаглифлозин у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и сахарным диабетом 2-го типа.

(Результаты пилотного проспективного рандомизированного исследования). *Кардиологический вестник*. 2021;16(3):60–73.

<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211603160>

## Empagliflozin in heart failure patients with preserved ejection fraction and diabetes mellitus type 2. (Results of a pilot prospective randomized trial)

© A.G. OVCHINNIKOV<sup>1,2</sup>, A.A. BORISOV<sup>1</sup>, K.YU. ZHEREBCHIKOVA<sup>1,3</sup>, O.YU. RYABTSEVA<sup>1</sup>, A.D. GVOZDEVA<sup>1</sup>, V.P. MASENKO<sup>1</sup>, F.T. AGEEV<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

### Abstract

**Objective.** To evaluate the effect of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor empagliflozin on exercise tolerance and left ventricular (LV) diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and diabetes mellitus type 2 (T2DM).

**Material and methods.** The prospective single-center open-label study included 80 patients with HFpEF and T2DM. All patients were assigned to empagliflozin group (10 mg daily;  $n=30$ ) or the control group ( $n=30$ ). Follow-up period was 24 weeks. Echocardiography data (at rest and during exercise), 6-minute walk test distance (6MWD) and serum NT-proBNP were analyzed at baseline and in 6 months after randomization.

**Results.** After 24 weeks, the empagliflozin group was characterized by significantly greater 6MWD, less left atrial volume and LV filling pressure (E/e' ratio and tricuspid regurgitation velocity), higher LV diastolic reserve (e' velocity increment during exercise) and chronotropic (heart rate increment during exercise) reserves compared to the control group. In addition, significant between-group differences in serum NT-proBNP were found.

**Conclusion.** Empagliflozin improved exercise tolerance in patients with HFpEF and T2DM that was associated with less LV filling pressure and restoration of diastolic and chronotropic cardiac reserves.

**Keywords:** left ventricle, diastolic dysfunction, filling pressure, diastolic stress test, heart failure with preserved ejection fraction, diabetes mellitus, empagliflozin.

### Information about the authors:

Ovchinnikov A.G. — <https://orcid.org/0000-0003-3285-6148>; e-mail: [artcardio@mail.ru](mailto:artcardio@mail.ru)

Borisov A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-2397-7186>

Zherebchikova K.Yu. — <https://orcid.org/0000-0003-0292-5907>

Ryabtseva O.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-3183-2251>

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

Masenko V.P. — <https://orcid.org/0000-0003-3280-3521>

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

**Corresponding author:** Ovchinnikov A.G. — e-mail: [artcardio@mail.ru](mailto:artcardio@mail.ru)

### To cite this article:

Ovchinnikov AG, Borisov AA, Zherebchikova KYu, Ryabtseva OYu, Gvozdeva AD, Masenko VP, Ageev FT. Empagliflozin in heart failure patients with preserved ejection fraction and diabetes mellitus type 2. (Results of a pilot prospective randomized trial). *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(3):60–73. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211603160>

## Введение

Больше 50% больных с сердечной недостаточностью имеют сохраненную фракцию выброса левого желудочка (СНсФВ). СНсФВ характеризуется высокими показателями заболеваемости и смертности, а также снижением функциональных возможностей и качества жизни [1]. При СНсФВ отсутствуют эффективные средства лечения, из-за чего поиск эффективной терапии этого состояния является одной из приоритетных задач современной кардиологии.

Согласно новой концепции развития СНсФВ, ключевое место в ее патогенезе играют сопутствующие внесердечные заболевания, инициирующие и поддерживающие в организме хронический низкоинтенсивный провоспалительный статус, который вызывает системную дисфункцию эндотелия коронарного микроциркуляторного русла с последующим снижением биодоступности оксида азота, развитием фиброза миокарда и прогрессированием диастолической дисфункции левого желудочка (ДД ЛЖ) [2]. Одним из самых значимых внесердечных провоспалительных забо-

леваний является сахарный диабет 2-го типа (СД2т), который обнаруживается у каждого третьего пациента с СНсФВ [3]. Помимо поддержания провоспалительного статуса, СД2т через накопление в миокарде свободных радикалов кислорода и продуктов конечного гликирования оказывает самостоятельное повреждающее действие на миокард, что негативно сказывается на основных детерминантах наполнения ЛЖ: активном расслаблении и пассивной податливости миокарда [4]. СД2т является независимым фактором риска развития СНсФВ [5], а у больных, имеющих СНсФВ, значительно ухудшает ее течение [6].

С учетом негативного влияния СД2т на течение и прогноз СНсФВ и частого сочетания этих двух состояний оптимальным терапевтическим вмешательством окажется такое лечение, которое одновременно будет положительно влиять на гликемический статус и диастолическую функцию ЛЖ. И здесь большие перспективы связывают с ингибиторами натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа (или глифлозинами). Глифлозины снижают содержание глюкозы в крови за счет блокады одноименного переносчика

глюкозы и уменьшения ее реабсорбции в проксимальных отделах нефрона, что приводит к глюкозурии, потере калорий и снижению уровня артериального давления (АД). Считается, что помимо гемодинамической разгрузки сердца глифлозины способны напрямую улучшать диастолическую функцию ЛЖ. В ряде экспериментальных исследований эмпаглифлозин ускорял процессы активного расслабления и уменьшал выраженность миокардиального воспаления, окислительного стресса, гипертрофии и фиброза миокарда [7–9].

Глифлозины существенно улучшают сердечно-сосудистый прогноз пациентов с СД2т. Так, в крупном испытании EMPA-REG прием эмпаглифлозина у больных с СД2т сопровождался снижением на 35% риска госпитализаций, связанных с СН, и риска сердечно-сосудистой смерти на 32% [10]. Однако пока нет данных о влиянии глифлозинов на течение и прогноз СД2т в условиях имеющейся СНсФВ. В испытании EMPA-REG лишь 10% участников имели СН без детализации ее фенотипа, однако если судить по частоте смертности и госпитализаций, участники EMPA-REG с СН в большей степени соответствовали фенотипу с сохраненной ФВ. В настоящем же исследовании мы тестировали гипотезу, согласно которой глифлозины могут улучшать переносимость нагрузки и диастолическую функцию ЛЖ у больных с СНсФВ и СД2т.

Цель исследования — оценить влияние ингибитора натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа эмпаглифлозина на переносимость нагрузки и диастолическую функцию ЛЖ у больных СНсФВ и СД2т.

## Материал и методы

### Участники исследования

Для участия в настоящем рандомизированном контролируемом открытом одноцентровом исследовании мы отбирали амбулаторных пациентов в возрасте 40 лет и старше с компенсированным СД2т, стабильной СН, сохраненной ФВ ЛЖ (более 50%) и повышенным давлением наполнения (ДН) ЛЖ в покое (в виде диастолической дисфункции II–III степени) или при нагрузке (во время диастолического стресс-теста, ДСТ) [11].

К исследованию не допускались пациенты с уровнем гликозированного гемоглобина более 9% или менее 6%; с хроническим трепетанием/фибрилляцией предсердий, с признаками ишемии миокарда во время нагрузочного теста, с клинически значимыми стенозами магистральных коронарных артерий, со значимым поражением клапанов сердца; блокадой левой ножки пучка Гиса, тяжелой почечной недостаточностью (скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>); гипертрофической кардиомиопатией, инфилтративными заболеваниями миокарда, констриктивным перикардитом или клинически значимым перикардальным выпотом), заболеваниями, связанными с изолированной недостаточностью правого желудочка (ПЖ). Все участники исследования подписали информированное добровольное согласие; исследование проводилось в соответствии с основными положениями Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Института клинической кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Исследование зарегистрировано на сайте [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (NCT03753087).

### Ход исследования

Всего 114 последовательно выбранных пациентов с СНсФВ и СД2т обследованы за период с декабря 2018 по январь 2021 г. Из них 80 соответствовали критериям исследования и случайным образом распределены в соотношении 1:1 в группу приема эмпаглифлозина в дозе 10 мг/сут ( $n=40$ ) и группу ранее принимаемых гипогликемических препаратов (контрольную группу,  $n=40$ ) сроком на 24 нед. И исследователи, и пациенты проинформированы о назначенном лечении. Предшествующая кардиологическая и гипогликемическая терапия была стабильной на протяжении по меньшей мере 3 мес. Всем пациентам исходно и через 24 нед проводилось клинико-инструментальное обследование, включавшее в себя оценку клинического состояния (определение функционального класса СН, проведение 6-минутного теста ходьбы (6-MTX), эхокардиографию в покое и при нагрузке, анализ крови на определение биохимических показателей и уровня биомаркеров гемодинамического стресса и фиброза.

### Эхокардиографическое исследование в покое

Эхокардиографическое исследование выполнено на ультразвуковых аппаратах Vivid S-70 и Vivid E95 фирмы GE Healthcare, США. Для повышения точности измерений усредняли значения, полученные в 3 и более последовательных сердечных циклах. В ходе исследования определяли структурные и функциональные показатели сердца, доплеровские показатели диастолической функции обоих желудочков [12].

Состояние диастолической функции ЛЖ оценивали с помощью импульсного доплеровского исследования трансмитрального кровотока и кровотока в легочных венах, тканевого доплеровского исследования диастолического подьема основания ЛЖ, оценки индекса максимального объема левого предсердия (ЛП). Тяжесть ДД ЛЖ определяли на основании критериев Американского эхокардиографического общества от 2016 г. [11].

Сократимость ПЖ оценивали по амплитуде смещения плоскости кольца трикуспидального клапана в систоле в М-режиме (показатель TAPSE); в норме TAPSE равен 1,7 см и более [12]. О систолическом давлении в легочной артерии косвенно судили по максимальной скорости трикуспидальной регургитации (TR).

С помощью особого метода двумерной эхокардиографии «слежения за крапинками» (sparkle tracing) мы оценили показатели деформации левых отделов сердца: общее продольное сжатие ЛЖ (GLS) и общее продольное растяжение/сжатие ЛП в различных фазах сердечного цикла. Анализ этих показателей проводили в режиме off-line с использованием специального программного пакета (версия Echo-Pac. 203, GE Healthcare, США); двумерные изображения настраивались с частотой смены кадров от 50 до 80 с<sup>-1</sup>.

GLS измеряли как среднее систолическое продольное сжатие 17 сегментов стенки ЛЖ из трех апикальных позиций. Признаком нормальной систолической функции ЛЖ является GLS равная 16% и более [13].

Функция ЛП состоит из трех дискретных фаз: резервуарной (накопительной), кондуктивной (трубопроводной) и контрактильной (сократительной), каждая из которых принимает участие в наполнении ЛЖ. По мере прогрессирования ДД/роста ДН ЛЖ роль резервуарной и сократительной функций ЛП в наполнении ЛЖ снижаются, а роль кондуктивной функции, наоборот, возрастает [14].

При оценке кривых деформации ЛП базовую линию представляли по конечной диастоле [15]. Продольную деформацию левого предсердия рассчитывали, как среднее значение деформации 6 сегментов стенки ЛП, снятого в апикальной четырехкамерной позиции с раскрытием максимального объема ЛП, при этом определяли следующие показатели: общее продольное растяжение предсердия в резервуарной фазе ( $LAS_r$ ) и общее продольное растяжение предсердия в кондуктивной фазе ( $LAS_{cd}$ ), общее продольное сжатие предсердия в сократительной фазе ( $LAS_{ct}$ ; рис. 1). В норме среднее значение  $LAS_r$  составляет 39%; а  $LAS_{ct}$  — 18% [16]. Для диагностики ДД ЛЖ предложено использовать  $LAS_r$  менее 25% [17].

### Диастолический стресс-тест

В ходе теста пациенты выполняли велоэргометрию, лежа на спине, с частотой педалирования 60 об/мин. Начальная нагрузка составляла 25 Вт с последующим ее увеличением на 25 Вт каждые 3 минуты до максимально переносимого уровня, появления симптомов, не позволяющих дальнейшее выполнение теста, или достижения целевой частоты сердечных сокращений (ЧСС), составляющей 85% от максимальной ЧСС [18].

Во время теста мы следили за изменением ДН ЛЖ (соотношения  $E/e'$  и максимальной скоростью ТР), а также

за изменением сократимости левого (митральная скорость  $s'$ ) и правого (TAPSE) желудочков, активного расслабления ЛЖ (митральная скорость  $e'$ ). В ходе ДСТ эти показатели регистрировали исходно, на высоте нагрузки, а также в восстановительном периоде (через 2—3 мин после прекращения нагрузки). ДСТ считался положительным, если во время теста митральное соотношение  $E/e'$  становилось выше 14, а скорость ТР превышала 2,8 м/с [11].

### Биомаркеры

В настоящей работе мы анализировали уровень маркера гемодинамического стресса N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и маркеров фиброза, имеющих принципиальное значение при СНсФВ: ростового фактора дифференциации 15 (GDF-15), галектина-3, растворимого ST2.

Образцы крови брали исходно, а также через 24 нед приема исследуемых препаратов. Забор крови осуществлялся после пребывания больного в горизонтальном положении не менее 30 минут. Полученные образцы венозной крови подвергнуты центрифугированию с целью отделения сыворотки, затем были заморожены и хранились при температуре минус 70 °С. Исследование всех биомаркеров проводили с использованием иммуноферментного анализа (ELISA).

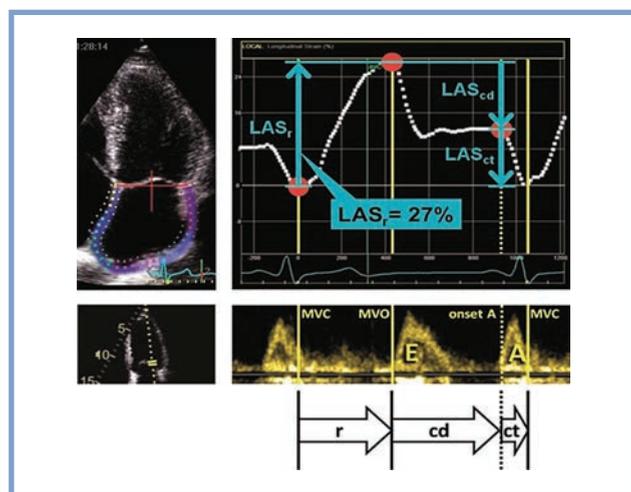
### Основные объекты наблюдения

Основным объектом наблюдения (первичной конечной точкой) служило изменение дистанции 6-МТХ через 24 нед. Вторичные объекты наблюдения включали изменение продолжительности велоэргометрии во время ДСТ, митрального соотношения  $E/e'$  (как в покое, так и во время нагрузки), индекса объема ЛП и уровня NT-proBNP через 24 нед.

### Статистическая обработка результатов

Для оценки размера выборки, необходимого для достижения адекватной статистической мощности исследования, мы ориентировались на дистанцию 6-МТХ. Предполагая, что клинически значимая разница составит примерно 40—45 м [19], а стандартное отклонение — 25% [20], нами определен размер выборки 80 пациентов (по 40 человек в каждой группе) для достижения мощности 80% (при двусторонней  $\alpha=0,05$ ).

Статистическая обработка результатов проведена с использованием статистической программы MedCalc (версия 19.6). Количественные показатели представлены как среднее значение в группе (стандартное отклонение) за исключением лабораторных показателей, где данные представлены как медиана (межквартильный разброс). При сравнении двух независимых групп по количественному нормально распределенному признаку использовали  $t$ -критерий Стьюдента для независимых выборок; при сравнении двух независимых групп по количественному признаку, имевшему хотя бы в одной из групп распределение, отличное от нормального, использовали критерий Манна—Уитни; при сравнении двух независимых групп по качественному — порядковому или номинальному признаку использовали критерий  $\chi^2$ . При анализе связи количественных нормально распределенных признаков применяли параметрический метод (метод Пирсона). Статистически значимыми считали различия, если вероятность абсолютно случайного их характера не превышала 5% ( $p<0,05$ ).



**Рис. 1. Измерение показателей деформации левого предсердия.** Левая панель: пример обвода контура ЛП в режиме speckle-tracking для последующего измерения показателей деформации.  $LAS_r$  представляет собой разницу между началом наполнения и конечной диастолой (закрытием и открытием митрального клапана);  $LAS_{cd}$  рассчитывается как разница между началом сокращения предсердий и началом наполнения;  $LAS_{ct}$  рассчитывается как разница между конечной диастолой и началом наполнения предсердий.  $LAS_{cd}$  — общее продольное сжатие предсердия в кондуктивной фазе;  $LAS_{ct}$  — общее продольное сжатие предсердия в сократительной фазе;  $LAS_r$  — общее продольное растяжение предсердия в резервуарной фазе; MVC — открытие митрального клапана; MVO — закрытие митрального клапана; E и A — раннедиастолическая и предсердносистолеская скорости трансмитрального кровотока.

**Fig. 1. Left atrium deformation.**

Left panel: left atrium contouring in speckle-tracking mode for subsequent measurement of deformation.  $LAS_r$  is a difference between filling onset and end diastole (closing and opening of the mitral valve);  $LAS_{cd}$  is a difference between atrial contraction onset and filling onset;  $LAS_{ct}$  is a difference between end diastole and atrial filling onset.  $LAS_{cd}$  — total longitudinal atrial contraction in conduit phase;  $LAS_{ct}$  — total longitudinal atrial contraction in contractile phase;  $LAS_r$  — total longitudinal atrial distension in reservoir phase; MVO — mitral valve opening; MVC — mitral valve closure; E and A — early diastolic and atrial systolic transmitral blood flow velocities.

Таблица 1. Исходные характеристики участников исследования

Table 1. Baseline characteristics of study patients

Показатель	Все пациенты, n=80	Группа эмпаглифлозина, n=40	Контрольная группа, n=40	p(2)—(3)
	(1)	(2)	(3)	
Клинические показатели, n (%):				
Возраст, лет	66±7	66±7	67±7	0,65
Мужчины	31 (39)	18 (45)	13 (33)	0,25
Избыточная масса тела/ожирение	76 (95)	37 (93)	39 (98)	0,31
Артериальная гипертензия	80 (100)	40 (100)	40 (100)	1,0
Пароксизмальная МА	23 (29)	12 (30)	11 (28)	0,81
Ишемическая болезнь сердца	46 (58)	24 (60)	22 (55)	0,65
Инфаркт миокарда в анамнезе	4 (5)	2 (5)	2 (5)	1,0
Реваскуляризация миокарда	36 (45)	19 (47,5)	17 (42,5)	0,66
Сахарный диабет	80 (100)	40 (100)	40 (100)	1,0
Хроническая болезнь почек	38 (48)	18 (45)	20 (50)	0,66
Терапия, n (%):				
Ингибиторы АПФ/БАР	80 (100)	40 (100)	40 (100)	1,0
β-адреноблокаторы	64 (80)	33 (83)	31 (77)	0,58
Диуретики	40 (50)	20 (50)	20 (50)	1,0
Спиронолактон	27 (34)	15 (38)	12 (30)	0,48
Статины	80 (100)	40 (100)	40 (100)	1,0
Метформин	80 (100)	40 (100)	40 (100)	1,0
Ингибиторы ДПП-4	31 (39)	16 (40)	15 (38)	0,82
Сульфонилмочевина	19 (24)	9 (23)	10 (25)	0,79
Инсулины	13 (16)	7 (18)	6 (15)	0,76

Примечание. АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; БАР — блокатор ангиотензиновых рецепторов; ДПП — дипептидилпептидаза; МА — мерцательная аритмия; СН — сердечная недостаточность.

## Результаты

### Исходная характеристика пациентов

Средний возраст пациентов составил 66±7 лет, 69% из 114 пациентов — женщины. Группы сопоставимы по демографическим характеристикам и получаемой терапии (табл. 1). Большинство (95%) участников исследования имели избыточную массу тела или ожирение и сопутствующие заболевания: все пациенты имели артериальную гипертензию (у 60% отмечена концентрическая гипертрофия ЛЖ), 58% — ишемическую болезнь сердца, 48% — хроническую болезнь почек, что весьма характерно для больных с СНсФВ [3]. Все пациенты принимали блокаторы РААС и статины, большинство — бета-адреноблокаторы, 50% — диуретики (см. табл. 1). У большинства (61%) пациентов выявлена ДД ЛЖ II—III степени, которая ассоциируется с повышенным ДН ЛЖ в покое; у остальных (39%) пациентов выявлена ДД I степени, которая ассоциируется с нормальным ДН ЛЖ в покое [11]. За время исследования ни один участник исследования не остался без наблюдения.

### Клинические показатели

Через 24 нед терапии у пациентов группы эмпаглифлозина отмечалось статистически значимое увеличение дистанции 6-МТХ — первичной конечной точки исследования ( $p=0,0012$ ), в то время как у пациентов контрольной группы дистанция 6-МТХ незначительно уменьшилась, различия между группами оказались статистически значимыми ( $p=0,002$ ; рис. 2).

Между группами не было статистически значимых различий в динамике уровня АД, однако у пациентов группы

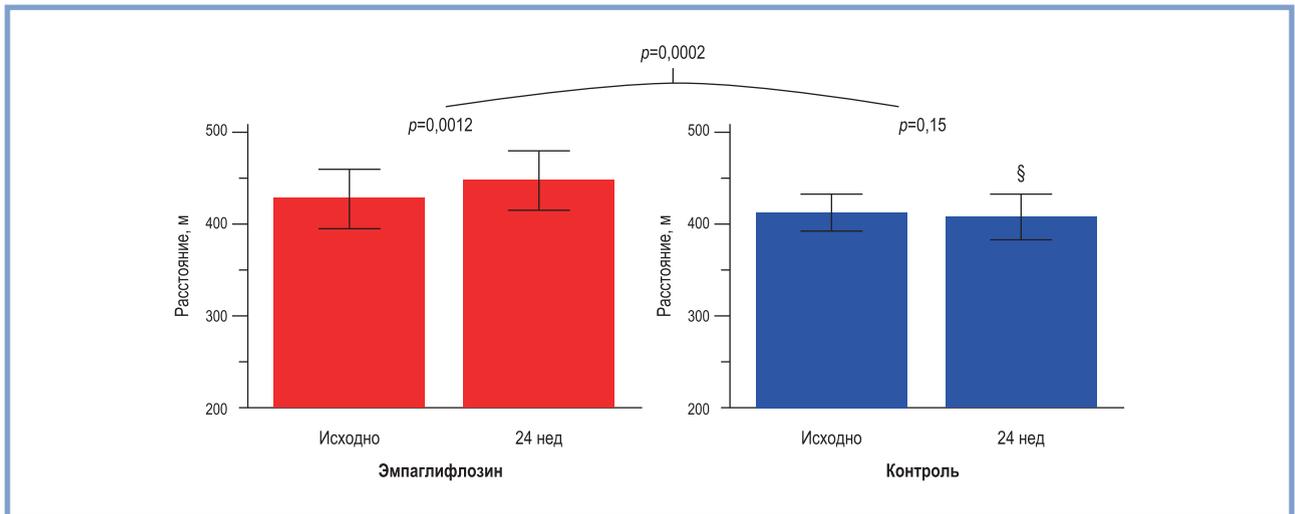
эмпаглифлозина отмечалось статистически значимое снижение уровня систолического АД (табл. 2). В обеих группах не зарегистрирован ни один случай артериальной гипотонии. За время исследования ЧСС у пациентов обеих групп существенно не изменилась (см. табл. 2). Между группами выявлено статистически значимое различие во влиянии вида терапии на индекс массы тела (ИМТ) в пользу его большего снижения у пациентов группы эмпаглифлозина ( $p=0,050$ ; см. табл. 2).

### Биохимические показатели

У 2 пациентов группы эмпаглифлозина отмечалась незначительно выраженная инфекция мочевыводящих путей, быстро купированная уросептиками и не потребовавшая отмены исследуемого препарата. В обеих группах не зарегистрирован ни один случай гипогликемии. Добавление к терапии эмпаглифлозина сопровождалось статистически значимым снижением уровня глюкозы крови ( $p=0,03$ ), мочевой кислоты ( $p<0,0001$ ) и незначительным снижением уровня гликированного гемоглобина ( $p=0,15$ ), при этом различия между группой эмпаглифлозина и контрольной группой по влиянию вида терапии на все эти показатели оказались статистически значимыми (см. табл. 2). За время исследования биохимические показатели функции печени и почек в обеих группах существенно не изменились (результаты не представлены).

### Состояние диастолической функции левого желудочка и его давления наполнения

Через 24 нед у пациентов группы эмпаглифлозина отмечалось статистически значимое снижение соотношения



**Рис. 2.** Изменение дистанции 6-минутного теста ходьбы за 24 недели у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и сахарным диабетом 2-го типа.

§ —  $p < 0,05$ ; §§ —  $p < 0,01$  по сравнению с аналогичной величиной в группе эмпаглифлозина.

**Fig. 2.** Changes in 6-minute walk test distance after 24 weeks in patients with heart failure with preserved ejection fraction and diabetes mellitus type 2.

§ —  $p < 0,05$ ; §§ —  $p < 0,01$  compared to the same value in the empagliflozin group.

Е/е' и скорости ТР (в обоих случаях  $p < 0,001$ ) — двух основных показателей, тесно связанных с ДН ЛЖ. В то же время у пациентов контрольной группы соотношение Е/е' и скорость ТР увеличились (соответственно  $p = 0,060$  и  $p = 0,008$ ), в результате чего различия между группами по влиянию вида терапии на эти показатели оказались статистически значимыми (в обоих случаях  $p < 0,0001$ ; см. табл. 2). Выявлена статистически значимая связь между изменением соотношения Е/е', достигнутым в ходе лечения, и изменением дистанции 6-МТХ ( $r = 0,36$ ;  $p = 0,010$ ) и продолжительности нагрузки ( $r = 0,28$ ;  $p = 0,029$ ).

Снижение соотношения Е/е' у пациентов группы эмпаглифлозина достигнуто как за счет снижения скорости Е ( $p = 0,017$ ), так и в результате повышения митральной скорости е' ( $p < 0,0001$ ; см. табл. 2). У пациентов контрольной группы митральная скорость е', наоборот, снизилась ( $p = 0,054$ ), различия между группами по влиянию вида терапии на этот показатель оказались статистически значимыми ( $p = 0,012$ ).

Между группами эмпаглифлозина и контроля выявлено различие во влиянии вида терапии на разницу продолжительности волны А трансмитрального кровотока и Аг кровотока в легочных венах (A dur—Ag dur) — показатель, тесно связанный с конечным диастолическим давлением в ЛЖ. Так, у пациентов группы эмпаглифлозина показатель A dur—Ag dur статистически значимо не изменился, в то время как у пациентов контрольной группы он статистически значимо уменьшился ( $p = 0,0012$ ), различия между группами были статистически значимыми ( $p = 0,025$ ; см. табл. 2).

Различия между группами эмпаглифлозина и контроля во влиянии на ДН ЛЖ сопровождалось различным воздействием на характер наполнения: у пациентов группы эмпаглифлозина отмечалось смещение к типу наполнения с замедленным расслаблением (что проявлялось в виде тенденции к снижению соотношения Е/А;  $p = 0,068$ ), у пациентов контрольной группы, наоборот, отмечалось смещение в сторону псевдонормализации и рестрикции (что проявлялось в виде тенденции к повышению соотношения

Е/А;  $p = 0,087$ ), различия между группами по влиянию вида терапии на соотношение Е/А были статистически значимыми ( $p = 0,029$ ; см. табл. 2).

#### Структурные и функциональные показатели левого предсердия

Прием эмпаглифлозина сопровождался статистически значимым уменьшением максимального объема ЛП ( $p = 0,0006$ ); в контрольной же группе этот показатель существенно не изменился ( $p = 0,006$ ; см. табл. 2).

Прием эмпаглифлозина также сопровождался улучшением функциональных показателей деформации ЛП: увеличением его общего продольного растяжения в резервуарной фазе (соответственно  $LAS_r$ ) и общего продольного растяжения в сократительной фазе ( $LAS_{ct}$ ; см. табл. 2). В контрольной же группе, наоборот, отмечалось уменьшение этих показателей, в результате чего различия между группами в динамике показателей оказались статистически значимыми (см. табл. 2). При этом изменение функции ЛП ассоциировалось с изменением ДН ЛЖ, и чем большего снижения соотношения Е/е' в ходе исследования удавалось достичь, тем больше возрастал показатель  $LAS_r$  ( $r = -0,30$ ;  $p = 0,025$ ). В обеих группах отсутствовали значимые изменения общего продольного растяжения ЛП в кондуктивной фазе ( $LAS_{cd}$ ; см. табл. 2).

#### Структурные показатели желудочков сердца и состояние их систолической функции

Через 24 нед между группами эмпаглифлозина и контроля отсутствовали статистически значимые различия во влиянии вида терапии на показатели сократимости ЛЖ (ФВ, митральной скорости s' и GLS) и индекс массы миокарда ЛЖ (см. табл. 2), однако у пациентов группы эмпаглифлозина выявлено статистически значимое уменьшение конечного диастолического размера (КДР) ЛЖ ( $p = 0,029$ ; см. табл. 2). Через 24 нед у исследуемых группы эмпаглифлозина отмечалось статистически значимое увеличение TAPSE, в то время как у пациентов контрольной группы,

Таблица 2. Изменение клинических и эхокардиографических показателей и биомаркеров через 24 недели

Table 2. Biomarkers, clinical and echocardiography parameters after 24 weeks

Показатель	Эмпаглифлозин			Контроль			p для различия между группами по лечебному эффекту
	Исходное значение	Лечебный эффект (95% ДИ)	p для лечебного эффекта	Исходное значение	Лечебный эффект (95% ДИ)	p для лечебного эффекта	
Клинические показатели:							
ЧСС, мин <sup>-1</sup>	67±11	2 (-1; 5)	0,18	69±9	-1 (-4; 2)	0,49	0,16
САД, мм рт.ст.	133±15	-7 (-12; -2)	0,0004	136±10	-2 (-6; 2)	0,28	0,089
ДАД, мм рт.ст.	80±10	-3 (-6; 0,3)	0,077	84±7	1 (-3; 4)	0,76	0,18
6-MTX, м	427±82	20 (7; 31)	0,0012	410±53	-5 (-12; 2)	0,15	0,0002
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,7±5,6	-0,4 (-1,0; 0,1)	0,10	35,6±5,5	0,3 (-0,3; 0,9)	0,26	0,050
Эхокардиографические показатели:							
e', см/с	6,6±1,4	0,6 (0,2; 1,1)	0,001	6,1±1,1	-0,5 (-0,9; 0,01)	0,054	0,012
E, см/с	75±15	-6 (-10; -1)	0,017	77±21	1 (-6; 8)	0,76	0,11
E/A	0,95±0,26	-0,06 (-0,12; 0,01)	0,068	0,84±0,20	0,13 (-0,02; 0,28)	0,087	0,029
E/e'	11,7±4,0	-1,6 (-2,1; -1,2)	<0,0001	12,9±4,0	1,1 (-0,1; 2,2)	0,060	<0,0001
A dur—Ar dur, мс	4±17	4 (-8; 17)	0,46	11±18	-11,3 (-18; -5)	0,0012	0,025
TP, м/с	2,71±0,29	-0,29 (-0,43; -0,14)	0,0004	2,59±0,26	0,16 (0,05; 0,28)	0,008	<0,0001
Индекс ОЛП, мл/м <sup>2</sup>	37,8±8,1	-2,9 (-4,4; -1,4)	0,0006	42,3±7,2	0,9 (-1,3; 3,1)	0,40	0,006
LAS <sub>s</sub> , %	22,5±5,6	1,4 (0,2; 2,7)	0,029	20,6±3,9	-0,7 (-1,4; 0,01)	0,053	0,0033
LAS <sub>cd</sub> , %	10,9±3,5	0,2 (-1,1; 1,4)	0,81	9,7±2,6	-0,1 (-0,8; 0,6)	0,81	0,73
LAS <sub>ct</sub> , %	11,8±3,8	1,1 (0,1; 2,1)	0,041	10,9±2,2	-0,6 (-1,0; -0,2)	0,0051	0,002
КДР ЛЖ, мм	48,3±4,0	-1,3 (-2,4; -0,1)	0,029	47,3±4,3	-1,0 (-2,3; 0,4)	0,16	0,70
Индекс ММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	108±22	-4,0 (-9,8; 1,7)	0,16	114±14	-4,4 (-8,5; 0,3)	0,068	0,92
ФВ ЛЖ, %	62,6±4,5	0,1 (-1,6; 1,9)	0,89	62,1±5,1	2,5 (0,6; 4,4)	0,013	0,070
GLS, %	19,1±2,9	0,1 (-0,7; 0,9)	0,81	18,6±3,6	-0,4 (-0,9; 0,2)	0,21	0,35
Скорость s', см/с	7,7±0,9	0,0 (-0,4; 0,4)	0,99	7,6±1,1	-0,1 (-0,4; 0,2)	0,47	0,68
TAPSE, см	1,98±0,16	0,16 (0,06; 0,26)	0,003	2,30±0,24	-0,21 (-0,34; -0,09)	0,0016	<0,0001
Лабораторные показатели:							
Глюкоза, ммоль/л	7,2 (6,1; 8,4)	-0,8 (-1,5; -0,3)	0,03	7,1 (6,0; 8,6)	0,1 (-1,5; 1,7)	0,48	0,01
HbA1c, %	6,3 (5,8; 7,0)	-0,2 (-0,6; 0,1)	0,15	6,4 (5,9; 7,2)	0,2 (-0,4; 0,6)	0,35	0,042
Креатинин, мкмоль/л	73 (64; 87)	3 (-2; 7)	0,22	69 (60; 86)	2 (-2; 7)	0,27	0,82
Мочевая кислота, мкмоль/л	353 (289; 419)	-60 (-94; -14)	<0,0001	342 (270; 426)	7 (-20; 36)	0,42	<0,0001
Биомаркеры:							
NT-proBNP, пг/мл	202 (91—264)	-19 (-77; 42)	0,81	276 (184—300)	48 (15; 84)	0,0022	0,047
Галектин-3, нг/мл	14,1 (11,6—16,9)	1,2 (-0,1; 3,4)	0,084	16,2 (11,1—18,7)	0,3 (-0,4; 0,8)	0,36	0,34
GDF-15, пг/мл	1330 (1045—2013)	236 (-6; 476)	0,060	1200 (878—1637)	26 (-33; 85)	0,32	0,13
sST2, нг/мл	25,6 (13,1—28,3)	-1,2 (-5,3; -0,1)	0,036	25,4 (24,2; 26,8)	-0,1 (-4,9; 1,4)	0,91	0,091

Примечание. Данные представлены как среднее и стандартное отклонение за исключением биомаркеров, где данные представлены как медиана (межквартильный размах). ДАД — диастолическое артериальное давление; ДИ — доверительный интервал; ИМТ — индекс массы тела; КДР — конечный диастолический размер; ЛЖ — левый желудочек; ЛП — левое предсердие; ММ — масса миокарда; САД — систолическое артериальное давление; TP — трикуспидальная регургитация; ФВ — фракция выброса; ЧСС — частота сердечных сокращений; 6-MTX — 6-минутный тест ходьбы; A — максимальная скорость наполнения желудочка в систолу предсердий; A dur — продолжительность наполнения ЛЖ в систолу предсердий; Ar dur — продолжительность обратного диастолического кровотока в легочных венах; DT — время замедления раннего диастолического кровотока; E — максимальная скорость раннего диастолического наполнения; e' — максимальная скорость подъема основания сердца в раннюю диастолу; NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового пептида; GDF-15 — ростовой фактор дифференциации-15; GLS — общее продольное сжатие левого желудочка; LAS<sub>cd</sub> — общее продольное растяжение левого предсердия в кондуктивную фазу; LAS<sub>ct</sub> — общее продольное растяжение левого предсердия в сократительную фазу; LAS<sub>s</sub> — общее продольное растяжение левого предсердия в резервуарную фазу; sST2 — растворимый фактор ST2; s' — максимальная скорость систолического смещения основания сердца; TAPSE — амплитуда смещения плоскости кольца трикуспидального клапана во время систолы.

**Таблица 3.** Изменение эхокардиографических показателей при нагрузке через 24 недели  
Table 3. Changes in echocardiography parameters during exercise after 24 weeks

Показатель	Эмпаглифлозин				Контроль				Величина <i>p</i> для различия между группами по лечебному эффекту <sup>2</sup>	
	Покой	Δ покой-пик <sup>1</sup> (95% ДИ)	Покой	Δ покой-пик <sup>1</sup> (95% ДИ)	Покой	Δ покой-пик <sup>1</sup> (95% ДИ)	Покой	Δ покой-пик <sup>1</sup> (95% ДИ)		
ЧСС, мин <sup>-1</sup>	67±11	36 (32; 41)	69±8	44 (38; 50)	69±9	31 (26; 35)	68±11	31 (27; 36) <sup>§§</sup>	0,72	0,013
ТР, м/с	2,7±0,3	0,7 (0,5; 0,9)	2,4±0,3 <sup>**</sup>	1,1 (0,9; 1,2)	2,6±0,5	0,8 (0,7; 1,0)	2,7±0,3	0,9 (0,8; 1,1)	0,31	0,041
E/e'	11,7±4,0	3,8 (2,8; 4,8)	10,1±3,5 <sup>**</sup>	2,8 (2,0; 3,6)	12,9±4,0	3,0 (2,1; 3,9)	14,0±5,9 <sup>§§</sup>	2,4 (1,8; 3,0)	0,32	0,31
E, см/с	75±15	51 (45; 58)	69±12 <sup>*</sup>	56 (48; 64)	75±16	48 (41; 56)	73±23	50 (44; 56)	0,99	0,55
e', см/с	6,6±1,3	2,4 (1,8; 3,0)	7,2±1,7 <sup>**</sup>	3,6 (2,9; 4,2)	6,1±1,1	2,7 (2,2; 3,2)	5,7±1,4 <sup>§§</sup>	2,9 (2,4; 3,5)	0,79	0,0033
s', см/с	7,7±0,9	2,2 (1,7; 2,8)	7,8±1,2	2,4 (1,9; 3,0)	7,6±1,1	1,8 (1,2; 2,4)	7,5±1,5	2,1 (1,5; 2,8)	0,26	0,77
TAPSE, см	2,0±0,2	0,5 (0,3; 0,7)	2,2±0,4 <sup>**</sup>	0,7 (0,5; 0,9)	2,3±0,2	0,5 (0,4; 0,6)	2,1±0,4 <sup>*</sup>	0,5 (0,4; 0,7)	0,40	0,46

**Примечание.** Данные представлены как среднее и стандартное отклонение. ДИ — доверительный интервал; ТР — трикуспидальная регургитация; ЧСС — частота сердечных сокращений; E — максимальная скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка; e' — максимальная скорость подъема основания сердца в ранней диастоле; s' — максимальная скорость систолического смещения основания сердца; TAPSE — амплитуда смещения плоскости кольца трикуспидального клапана в систоле; Δ — изменение показателя. <sup>1</sup> — для всех показателей в обеих группах как во время исходного визита, так и через 24 недели величина того или иного показателя на высоте нагрузки статистически значимо отличалась от величины в покое (во всех случаях  $p < 0,0001$ ). <sup>2</sup> — под лечебным эффектом подразумевается изменение степени прироста показателя при нагрузке за время исследования (изменение Δ покой-пик). \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$  по сравнению с исходным. § —  $p < 0,05$ ; §§ —  $p < 0,01$  по сравнению с группой эмпаглифлозина.

наоборот, этот показатель статистически значимо уменьшился (в обоих случаях  $p < 0,01$ ), различие между группами статистически значимое ( $p < 0,0001$ ; см. табл. 2).

### Состояние резервов сердца: данные диастолического стресс-теста

По данным В. Pieske и соавт. (2019), пациенты с СНсФВ обычно прекращают нагрузку раньше обычного, не достигая и 100 Вт [18]. Исходно участники настоящего исследования выполнили нагрузку 71,7±23,5 Вт. Основной причиной прекращения нагрузки у них стало появление одышки и/или усталости, что сопровождалось существенным повышением ДН ЛЖ: соотношения E/e' на 3,3 единицы и скорости ТР на 0,80 м/с (в обоих случаях  $p < 0,0001$ ). При этом выявлена статистически значимая обратная корреляция между продолжительностью нагрузки, с одной стороны, и исходным соотношением E/e' ( $r = -0,48$ ;  $p = 0,001$ ) и приростом этого соотношения ( $r = -0,38$ ;  $p = 0,006$ ), с другой. Исходная продолжительность нагрузки также коррелировала со степенью прироста скорости e' при нагрузке ( $r = 0,51$ ,  $p < 0,001$ ), но не со скоростью e' в состоянии покоя ( $r = 0,16$ ,  $p = 0,24$ ).

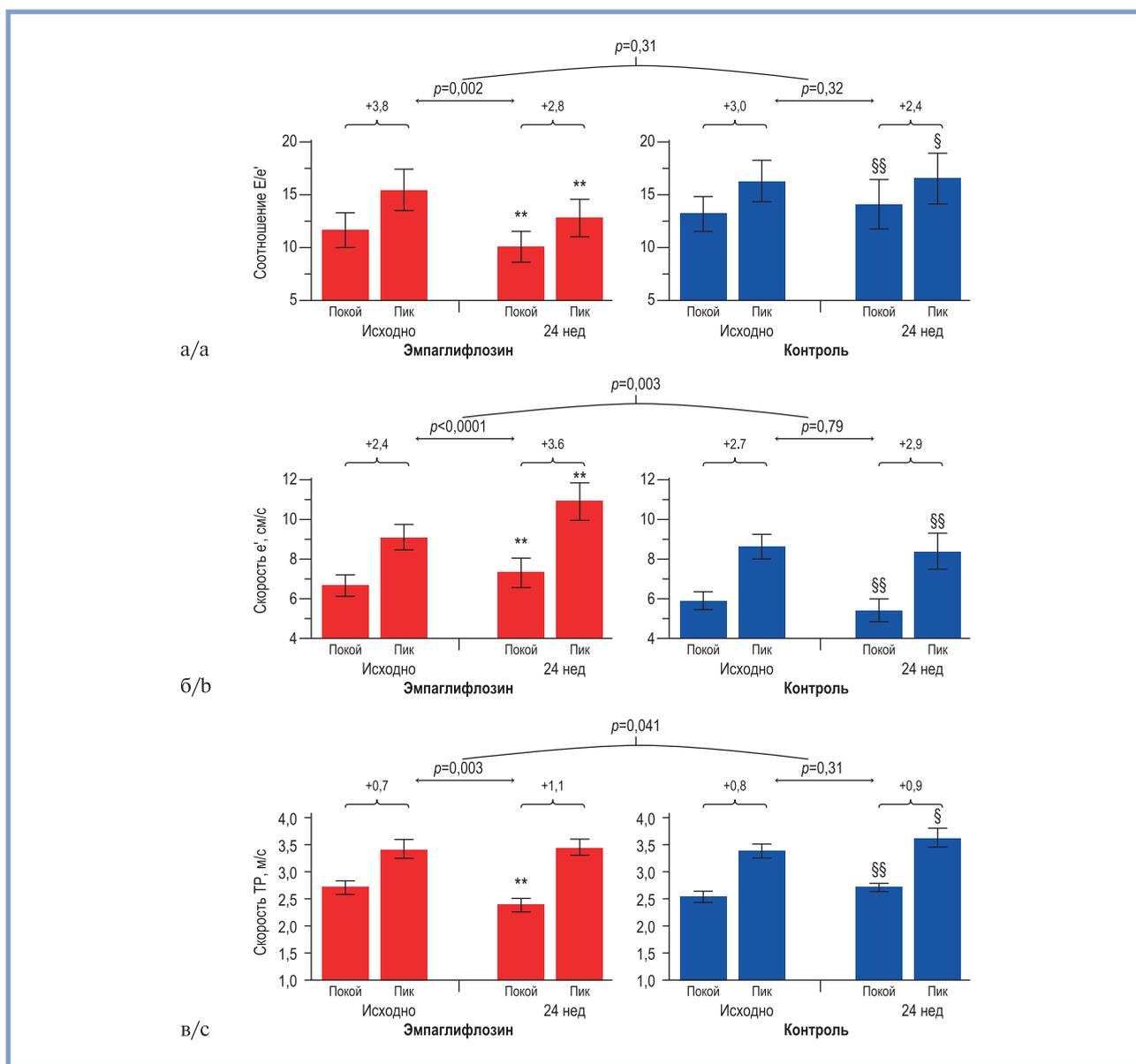
Через 24 нед продолжительность нагрузки статистически значимо увеличилась у пациентов обеих групп: у пациентов группы эмпаглифлозина — на 85 с (95% ДИ от 34 до 136 с;  $p = 0,002$ ) и у пациентов контрольной группы — на 28 с (95% ДИ от 9 до 47 с;  $p = 0,006$ ), тем не менее прирост продолжительности нагрузки в группе эмпаглифлозина был статистически значимо большим по сравнению с группой контроля: разница составила 67 с в пользу группы эмпаглифлозина (при 95% ДИ от 13 до 121 с;  $p = 0,017$ ).

Лишь в группе эмпаглифлозина отмечалось статистически значимое снижение ДН ЛЖ (соотношения E/e'), причем как в покое (подробнее см. выше), так и на высоте нагрузки (в обоих случаях  $p < 0,0001$  по сравнению с исходной величиной), а также статистически значимое уменьшение прироста соотношения E/e' во время нагрузки ( $p = 0,0023$ ; табл. 3, рис. 3). В контрольной группе соотношение E/e' ни в покое, ни на высоте нагрузки существенно не изменилось, в результате чего к концу исследования различия между группами по соотношению E/e' как в покое, так на высоте нагрузки стали статистически значимыми (в обоих случаях  $p < 0,05$ ; см. рис. 3).

Снижение ДН ЛЖ в группе эмпаглифлозина сопровождалось восстановлением его диастолического резерва, о чем свидетельствовало значительное увеличение прироста скорости e' при нагрузке (с 2,4 м/с исходно до 3,6 м/с к концу исследования;  $p < 0,0001$ ), в то же время в контрольной группе прирост скорости e' при нагрузке почти не изменился (повысился с 2,7 до 2,9 см/с;  $p = 0,79$ ), различия между группами во влиянии вида терапии на диастолический резерв ЛЖ достигли статистической значимости ( $p = 0,003$ ; см. табл. 3, см. рис. 3).

Прием эмпаглифлозина сопровождался восстановлением хронотропного резерва, что проявлялось в виде значительного прироста ЧСС во время нагрузки (с 36 до 44 мин<sup>-1</sup>;  $p = 0,0013$ ); в контрольной группе прирост ЧСС во время нагрузки не изменился (как было, так и осталось +31 мин<sup>-1</sup>;  $p = 0,72$ ), в результате различия между группами во влиянии на хронотропный резерв оказалось статистически значимым  $p = 0,013$ ; см. табл. 3).

Выявлена корреляция между изменением продолжительности нагрузки, с одной стороны, и изменением состояния хронотропного и диастолического резервов, с другой (рис. 4).



**Рис. 3.** Изменение давления наполнения левого желудочка при нагрузке у больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и сахарным диабетом 2-го типа (по данным диастолического стресс-теста).

а — изменение степени прироста соотношения E/e'; б — изменение диастолического резерва (степени прироста скорости e'); в — изменение уровня давления в легочной артерии (степени прироста скорости TR). \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$  по сравнению с величиной в начале исследования; § —  $p < 0,05$ ; §§ —  $p < 0,01$  по сравнению с аналогичной величиной в группе эмпаглифлозина; TR — трикуспидальная регургитация.

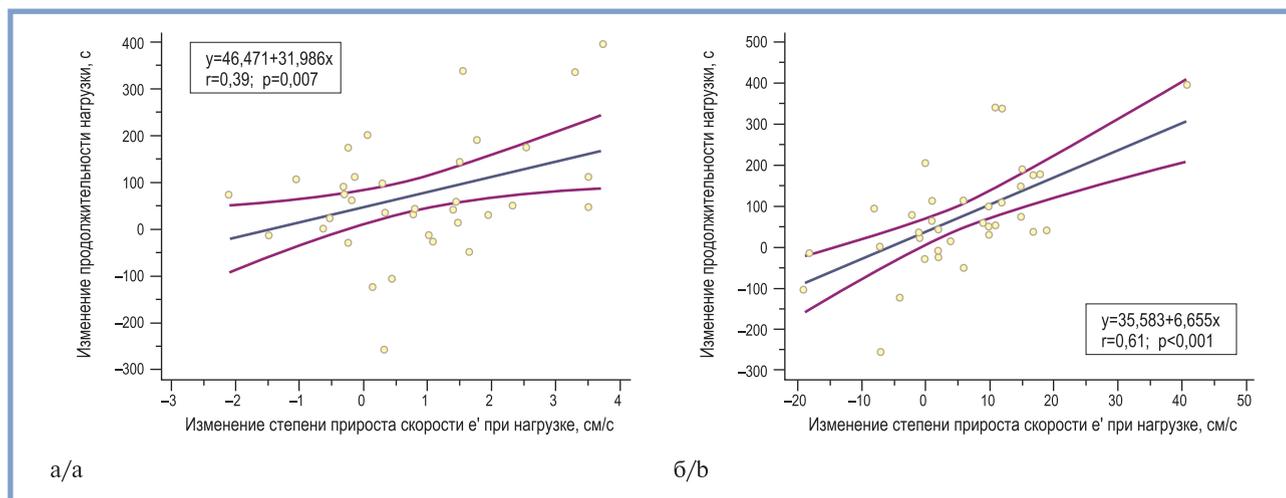
**Fig. 3.** Change in left ventricular filling pressure during exercise in patients with heart failure with preserved ejection fraction and diabetes mellitus type 2 (diastolic stress test data).

а — changes in E/e' ratio increment; б — changes in diastolic reserve (e' velocity increment); в — changes in pulmonary artery pressure (increment of tricuspid regurgitation velocity). \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$  compared to baseline value; § —  $p < 0,05$ ; §§ —  $p < 0,01$  compared to the same value in the empagliflozin group; TR — tricuspid regurgitation.

Через 24 нед у пациентов группы эмпаглифлозина скорость TR в покое статистически значимо снизилась (подробнее см. выше), однако при этом степень прироста скорости TR при нагрузке существенно возросла (с 0,7 м/с во время исходного визита до 1,1 м/с к концу исследования;  $p=0,003$ ; см. табл. 3; см. рис. 4). У исследуемых контрольной группы степень прироста скорости TR при нагрузке за время исследования существенно не изменилась (было +0,7 м/с, стало +0,8 м/с;  $p=0,31$ ), в результате различие между группами во влиянии вида терапии на степень

прироста скорости TR оказалось статистически значимым ( $p=0,041$ ). Несмотря на существенное увеличение степени прироста скорости TR у пациентов группы эмпаглифлозина через 24 нед, скорость TR на высоте нагрузки к концу исследования (как и в покое) была статистически значимо ниже, чем у пациентов контрольной группы: соответственно  $3,45 \pm 0,36$  и  $3,68 \pm 0,42$  м/с ( $p=0,033$ ).

В группе эмпаглифлозина отмечалось улучшение резерва сократимости ПЖ, что проявилось в виде статистически значимого увеличения степени прироста показателя TAPSE



**Рис. 4.** Корреляционная связь между изменением продолжительности нагрузки и изменением состояния диастолического и хронотропного резервов, достигнутыми за время исследования у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и сахарным диабетом 2-го типа.

a — изменение степени прироста скорости  $e'$  при нагрузке; б — изменение степени прироста ЧСС при нагрузке.

**Fig. 4.** Correlation between exercise tolerance and changes in diastolic and chronotropic reserves throughout the study in heart failure patients with preserved ejection fraction and diabetes mellitus type 2.

a — changes in  $e'$  velocity increment during exercise; b — changes in heart rate increment during exercise.

при нагрузке ( $p=0,041$ ), что, впрочем, не привело к статистически значимому различию во влиянии вида терапии на этот резерв между группами сравнения (см. табл. 3). Несмотря на статистически значимое снижение скорости  $E$  в покое в группе эмпаглифлозина (см. выше), степень прироста этой скорости при нагрузке не изменилась (см. табл. 3). За время исследования резерв сократимости ЛЖ (степень прироста скорости  $s'$ ) в обеих группах существенно не изменился (см. табл. 3).

#### Биомаркеры

Через 24 нед у пациентов группы эмпаглифлозина содержание NT-proBNP существенно не изменилось ( $p=0,81$ ), в то время как у пациентов контрольной группы содержание пептида статистически значимо увеличилось ( $p=0,0022$ ), различия между группами во влиянии вида терапии на уровень NT-proBNP оказались статистически значимыми ( $p=0,045$ ; см. табл. 2).

Мы отдельно оценили влияние эмпаглифлозина в подгруппах с различным содержанием NT-proBNP (больше медианы, равное и меньше медианы). Оказалось, что прием эмпаглифлозина сопровождался статистически значимо большим влиянием на уровень NT-proBNP в подгруппе верхнего квантиля пептида по сравнению с подгруппой нижнего квантиля (различия 107 пг/мл при 95% ДИ от 12 до 205 пг/мл;  $p=0,023$ ).

В ходе исследования выявлена умеренная корреляция между степенью изменения ДН ЛЖ (соотношения  $E/e'$ ), и степенью изменения уровня NT-proBNP крови, достигнутых за время исследования ( $r=0,49$ ;  $p=0,001$ ).

Через 24 нед у пациентов обеих групп отсутствовали значимые изменения биомаркеров фиброза за исключением статистически значимого снижения уровня sST2 у исследуемых группы эмпаглифлозина ( $p=0,036$ ), при этом различие между группами во влиянии на этот показатель практически достигло уровня статистической значимости ( $p=0,091$ ; см. табл. 2).

## Обсуждение

В настоящем рандомизированном проспективном исследовании нами показано, что добавление к стандартной гипогликемической терапии ингибитора натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа эмпаглифлозина в суточной дозе 10 мг улучшает переносимость физической нагрузки пациентами с СНсФВ и СД2т, что связано со снижением ДН ЛЖ и восстановлением ключевых резервов сердца. Таким образом, пациенты с СНсФВ и СД2т могут быть подходящими кандидатами для терапии эмпаглифлозином.

Основным положительным эффектом эмпаглифлозина было увеличение дистанции 6-МТХ (что рассматривалось нами как основной объект наблюдения) и увеличение продолжительности велоэргометрической нагрузки. В отличие от нашего исследования, в недавнем рандомизированном исследовании EMPERIAL-Preserved применение эмпаглифлозина в дозе 10 мг в сутки у пациентов с СНсФВ (как с СД2т, так и без него) не привело к увеличению дистанции 6-МТХ и уменьшению выраженности симптомов СН [21]. Возможно, основной причиной отсутствия улучшения переносимости нагрузки в этом испытании явился вдвое меньший период наблюдения по сравнению с настоящим исследованием (12 нед и 24 нед соответственно), из-за чего могло просто не хватить времени для реализации клинических эффектов эмпаглифлозина.

В основе улучшения переносимости нагрузки пациентами группы эмпаглифлозина, безусловно, лежало снижение ДН ЛЖ, причем не только в покое, но и на высоте нагрузки. На это указывает и обнаружение корреляции между изменением соотношения  $E/e'$ , достигнутым в ходе лечения, и изменением переносимости нагрузки, где большему снижению соотношения  $E/e'$  соответствовал больший прирост велоагрузки и проходимой за 6 мин дистанции.

В настоящем исследовании прием эмпаглифлозина сопровождался улучшением характера наполнения ЛЖ, что проявилось в виде смещения наполнения к типу

с замедленным расслаблением (то есть к ДД I степени). Подобное улучшение характера наполнения ЛЖ могло произойти как в результате снижения ДН (и соответствующего «рассекривания» замедления расслабления), так и за счет улучшения процесса активного расслабления ЛЖ. По всей видимости, в улучшении характера наполнения ЛЖ задействованы оба механизма, поскольку у пациентов группы эмпаглифлозина отмечалось статистически значимое повышение скорости  $e'$  — эхокардиографического показателя, точно отражающего процесс активного расслабления. Следует отметить, что увеличение скорости  $e'$  у пациентов группы эмпаглифлозина произошло, несмотря на уменьшение гемодинамической растягивающей силы ЛЖ, в ранней диастоле (в лице среднего ДН ЛЖ), что обычно, наоборот, приводит к уменьшению скорости  $e'$ . С учетом этого выявленная динамика скорости  $e'$  у исследуемых группы эмпаглифлозина может указывать на способность препарата улучшать процессы активного расслабления ЛЖ, что косвенно подтверждается увеличением диастолического резерва.

Переносимость нагрузки зависит не столько от скорости расслабления ЛЖ в покое, сколько от способности процесса расслабления ускориться при нагрузке (то есть от диастолического резерва) [22]. Именно на это указывает тот факт, что у наших пациентов исходная продолжительность нагрузки коррелировала со степенью прироста скорости  $e'$  при нагрузке, но не со скоростью  $e'$  в состоянии покоя. Бесимптомные пациенты и пациенты с СНсФВ почти не различаются по величине скорости  $e'$  в покое, но существенно различаются по состоянию диастолического резерва, который, начиная с ранних стадий СНсФВ, становится заметно ослабленным [23]. В настоящем исследовании эмпаглифлозин не только положительно влиял на скорость  $e'$  в покое, но и существенно улучшал диастолический резерв.

В группе эмпаглифлозина отмечалось не только уменьшение объема ЛП (маркера ДН ЛЖ), но и улучшение его функциональных свойств, что проявилось в виде статистически значимого повышения показателей деформации миокарда предсердия  $LAS_r$  и  $LAS_{ct}$ . Улучшение функциональных показателей ЛП при приеме эмпаглифлозина, по всей видимости, связано со снижением ДН ЛЖ (среднего давления в ЛП), о чем свидетельствовало обнаружение корреляционной зависимости между изменением показателя  $LAS_r$  и изменением соотношения  $E/e'$ , достигнутыми в ходе исследования. При этом нельзя сбрасывать со счетов и непосредственное влияние эмпаглифлозина на стенку ЛП, особенно с учетом его антифибротического потенциала (см. ниже). Считается, что именно фиброз ЛП играет ключевую роль в его дисфункции, при этом ухудшение эхокардиографических показателей деформации ЛП напрямую ассоциируется с выраженностью его фиброза (по данным магнитно-резонансного исследования) [24]. Улучшение структурно-функционального состояния ЛП представляется исключительно отрядным фактом, поскольку дисфункция ЛП играет ключевую роль в переходе от бесимптомного течения заболевания к СНсФВ, и именно дисфункция ЛП «запускает» компенсаторную реакцию организма в виде повышения ДН, направленную на обеспечение адекватного наполнения ЛЖ в условиях ослабления предсердной подкачки.

В ходе исследования у пациентов группы эмпаглифлозина выявлена любопытная динамика скорости ТР при нагрузке (отражающая динамику давления в легочной артерии): к концу исследования средняя величина скорости ТР

в покое и на высоте нагрузки статистически значимо снизилась, тем не менее это сопровождалось увеличением степени прироста скорости ТР при нагрузке (хотя и до меньшего уровня по сравнению с исходным). Подобное увеличение прироста давления в легочной артерии при нагрузке, по всей видимости, связано не с ростом ДН ЛЖ (которое, наоборот, в ходе исследования значительно снизилось), а с улучшением сократимости ПЖ, о чем свидетельствует существенное увеличение показателя TAPSE в покое, а также статистически значимое повышение степени его прироста при нагрузке (то есть улучшение сократительного резерва).

На сегодняшний день получены данные о внутриклеточных механизмах диастолических эффектов глифлозинов. S. Rabel и соавт. в эксперименте на крысах с искусственно вызванным СД2т, а также в исследовании с биопсийным материалом, полученным от больных с СН, показали, что эмпаглифлозин снижает жесткость миокарда, предположительно через нормализацию фосфорилирования ключевых белков саркомера: титина, тропонина I и миозин-связывающего белка C [25]. Схожие данные получены в исследовании D. Kollip и соавт., в котором, как и в эксперименте на крысах с диабетом, так и в исследовании биопсийного материала больных с СНсФВ, эмпаглифлозин вызывал выраженный противовоспалительный и антиоксидантный эффекты, связанные с уменьшением окисления изоформы I $\alpha$  фермента протеинкиназы G [26]. Известно, что протеинкиназа G — фермент, играющий ключевую роль в поддержании оптимальной жесткости кардиомиоцитов и нормального протекания процессов активного расслабления.

Различие между группами эмпаглифлозина и контроля во влиянии вида терапии на диастолическую функцию и ДН ЛЖ привело к статистически значимому различному влиянию на содержание NT-proBNP, главным образом, за счет роста содержания пептида у пациентов контрольной группы и отсутствия существенного изменения содержания пептида у пациентов группы эмпаглифлозина. Поскольку на фоне приема эмпаглифлозина отмечалось существенное снижение ДН ЛЖ и соответственно диастолическое напряжение в стенке ЛЖ (которое является основным стимулом синтеза этого пептида), отсутствие значимого изменения содержания пептида у пациентов группы эмпаглифлозина, возможно, связано с тем, что участники исследования исходно имели достаточно низкий уровень пептида (медиана составила 218 пг/мл). Это, в свою очередь, можно объяснить с нескольких позиций. Во-первых, многие (49%) наши пациенты исходно имели ДД ЛЖ I степени, для которой характерно нормальное ДН в покое. Во-вторых, все наши пациенты имели резистентность к действию инсулина и подавляющее большинство — избыточную массу тела и ожирение — состояния, при которых увеличивается плотность рецепторов С-типа, ответственных за удаление из кровотока натрийуретических пептидов [27]. В-третьих, более 50% участников исследования имели концентрическую гипертрофию ЛЖ, при которой влияние ДН на диастолическое напряжение нивелируется утолщенными стенками и небольшим размером полости желудочка. Не случайно в последних европейских рекомендациях по диагностике СНсФВ уровень NT-proBNP больше не является обязательным диагностическим критерием и рассматривается лишь как один из возможных критериев [18].

Вместе с тем, поскольку у 25% участников исследования уровень NT-proBNP был в пределах нормальных значений (менее 125 пг/мл), добиваясь у них снижения уров-

ня этого биомаркера не было никакого резона. Другое дело пациенты с исходно повышенным уровнем NT-proBNP, что обычно свидетельствует о повышении ДН ЛЖ в состоянии покоя, которое является «полноценным» субстратом для медикаментозного воздействия. И действительно, у пациентов группы эмпаглифлозина с уровнем NT-proBNP выше медианы ДН ЛЖ исходно было выше, а прием препарата сопровождался статистически значимо большим влиянием на уровень NT-proBNP по сравнению с пациентами с исходным уровнем пептида, равным и меньше медианы.

В отличие от пациентов группы лечения эмпаглифлозином, у которых уровень NT-proBNP существенно не изменился, у исследуемых контрольной группы содержание пептида значительно увеличилось, что может указывать на способность эмпаглифлозина сдерживать прогрессию ДД ЛЖ. По крайней мере, схожие результаты получены в испытании J. Januzzi и соавт., в котором прием другого ингибитора натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа канаглифлозина в течение 2 лет у бессимптомных пожилых больных с СД2т препятствовал «естественному» повышению исходно невысокого уровня NT-proBNP [28].

В настоящем исследовании нами обнаружена уникальная способность эмпаглифлозина восстанавливать хронотропный резерв, что проявлялось в виде значительного прироста ЧСС во время нагрузки. Кроме того, выявлена корреляция между изменением продолжительности нагрузки, с одной стороны, с другой — изменением состояния хронотропного и диастолического резервов, то есть двух основных резервов сердца, обеспечивающих нормальную переносимость нагрузки [29]. У многих пациентов с СНсФВ этот резерв значительно ослаблен, и в относительно недавнем метаанализе показано, что при СНсФВ наибольшее значение в ограничении переносимости нагрузки как раз имеет ослабление хронотропного резерва (наряду с повышением ДН ЛЖ) [29]. Данный эффект эмпаглифлозина может частично отвечать за достигнутое в ходе исследования улучшение переносимости нагрузки. Механизм, посредством которого эмпаглифлозин может улучшать хронотропный резерв, не ясен. Поскольку ранее обнаружена связь между степенью снижения хронотропного резерва и выраженностью эндотелиальной дисфункции и системного воспаления [30], можно предположить, что в реализации этого эффекта эмпаглифлозина задействованы его дополнительные (плейотропные) свойства, например, противовоспалительный и антифибротический эффекты. В настоящем исследовании прием препарата сопровождался статистически значимым снижением уровня одного из ключевых маркеров фиброза sST2, что привело практически к статистически значимому различию между группами сравнения во влиянии на содержание этого биомаркера.

Противовоспалительный и антифибротический эффекты глифлозинов продемонстрированы в многочисленных экспериментальных исследованиях. Так, у грызунов с экспериментально вызванным СД2т эмпаглифлозин уменьшал фиброз миокарда через снижение выраженности окислительного стресса и воспаления [8, 31], подавлял профибротические эффекты сигнального пути регулируемой сывороткой и глюкокортикоидами киназы-1 (SGK-1) в миокарде, что сопровождалось улучшением диастолической функции ЛЖ [9]. Эмпаглифлозин может подавлять фиброз миокарда и через ингибирование внутриклеточного сигнального профибротического пути трансформирующего фактора роста- $\beta$  Smad [32].

Основными ограничениями настоящего исследования являются отсутствие плацебо-контроля и одноцентровый и «неслепой» дизайн исследования, что, впрочем, вполне допустимо для пилотных исследований, направленных на подтверждение рабочей гипотезы.

## Заключение

Таким образом, в настоящем рандомизированном проспективном исследовании прием эмпаглифлозина в дозе 10 мг в сутки в течение 6 месяцев привел к значительному улучшению переносимости физической нагрузки у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и сахарным диабетом 2-го типа, что ассоциировалось со снижением уровня давления наполнения левого желудочка, улучшением функции левого предсердия и восстановлением ключевых резервов сердца: диастолического, правожелудочкового сократительного, хронотропного. Различие между группой эмпаглифлозина и группой стандартной гипогликемической терапии во влиянии на давление наполнения левого желудочка привело к статистически значимому различному влиянию на содержание мозгового натрийуретического пептида.

Однако из-за ограничений настоящего исследования его результаты должны быть подтверждены в более крупных и плацебо-контролируемых рандомизированных испытаниях. На сегодняшний день доказано, что клинические и гемодинамические положительные эффекты эмпаглифлозина у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка «реализуются» в улучшении прогноза.

В испытании EMPEROR-Preserved прием эмпаглифлозина у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса ассоциировался со снижением риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации из-за обострения сердечной недостаточности на 21% ( $p < 0,001$ ), при этом эффективность препарата не зависела от наличия или отсутствия сахарного диабета 2-го типа [33]. Объединенный анализ результатов двух испытаний с ингибитором натрийзависимого переносчика глюкозы 1-го и 2-го типов сотаглифлозином SOLOIST-WHF (с пациентами с сахарным диабетом 2-го типа и недавним обострением сердечной недостаточности) и SCORED (с пациентами с сахарным диабетом 2-го типа и хронической болезнью почек) показал, что среди 739 пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка прием сотаглифлозина сопровождался статистически значимым снижением комбинированного показателя риска сердечно-сосудистой смертности, госпитализаций и внеплановых визитов в поликлинику из-за обострения сердечной недостаточности на 37% ( $p < 0,009$ ) [34].

В скором времени будут представлены результаты еще одного крупного исследования по оценке влияния эмпаглифлозина на риск развития неблагоприятных событий при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.

**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке Минздрава России (протокол клинической апробации №2018-9-25).

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, Peterson ED, Bhatt DL, Cannon CP, Hernandez AF, Fonarow GC; Get with the Guidelines Scientific Advisory Committee and Investigators. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation*. 2012;126(1):65-75. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080770>
- Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(4):263-271. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.092>
- Dhingra A, Garg A, Kaur S, Chopra S, Batra JS, Pandey A, Chaanin AH, Agarwal SK. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Current Heart Failure Reports*. 2014;11(4):354-365. <https://doi.org/10.1007/s11897-014-0223-7>
- Saunders J, Mathewkutty S, Drazner M, McGuire DK. Cardiomyopathy in type 2 diabetes: Update on pathophysiological mechanisms. *Herz*. 2008;33(3):184-190. <https://doi.org/10.1007/s00059-008-3115-3>
- van Melle JP, Bot M, de Jonge P, de Boer RA, van Veldhuisen DJ, Whoolley MA. Diabetes, glycemic control, and new-onset heart failure in patients with stable coronary artery disease: data from the heart and soul study. *Diabetes Care*. 2010;33(9):2084-2089. <https://doi.org/10.2337/dc10-0286>
- MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Ostergren J, Michelson EL, Young JB, Solomon SD, Granger CB, Swedberg K, Yusuf S, Pfeffer MA, McMurray JJ; CHARM Investigators. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *European Heart Journal*. 2008;29(11):1377-1385. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn153>
- Hammoudi N, Jeong D, Singh R, Farhat A, Komajda M, Mayoux E, Hajjar R, Lebeche D. Empagliflozin improves left ventricular diastolic dysfunction in a genetic model of type 2 diabetes. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2017;31(3):233-246. <https://doi.org/10.1007/s10557-017-6734-1>
- Kusaka H, Koibuchi N, Hasegawa Y, Ogawa H, Kim-Mitsuyama S. Empagliflozin lessened cardiac injury and reduced visceral adipocyte hypertrophy in prediabetic rats with metabolic syndrome. *Cardiovascular Diabetology*. 2016;15(1):157. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0473-7>
- Habibi J, Aroor AR, Sowers JR, Jia G, Hayden MR, Garro M, Barron B, Mayoux E, Rector RS, Whaley-Connell A, DeMarco VG. Sodium glucose transporter 2 (SGLT2) inhibition with empagliflozin improves cardiac diastolic function in a female rodent model of diabetes. *Cardiovascular Diabetology*. 2017;16(1):9. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0489-z>
- Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *European Heart Journal*. 2016;37(19):1526-1534. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv728>
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsson T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(4):277-314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1-39.e14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
- Morris DA, Takeuchi M, Krisper M, Köhncke C, Bekfani T, Carstensen T, Hassfeld S, Dorenkamp M, Otani K, Takigiku K, Izumi C, Yuda S, Sakata K, Ohte N, Tanabe K, Osmanoglou E, Kühnle Y, Dungen H-D, Nakatani S, Otsuji Y, Haverkamp W, Boldt L-H. Normal values and clinical relevance of left atrial myocardial function analysed by speckle-tracking echocardiography: multicentre study. *European Heart Journal. Cardiovascular Imaging*. 2015;16(4):364-372. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu219>
- Blume GG, McLeod CJ, Barnes ME, Seward JB, Pellikka PA, Bastiansen PM, Tsang TS. Left atrial function: physiology, assessment, and clinical implications. *European Journal of Echocardiography*. 2011;12(6):421-430. <https://doi.org/10.1093/ejehocardiography/jeq175>
- Badano LP, Koliaas TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsson T, D'Hooge J, Donal E, Fraser AG, Marwick T, Mertens L, Popescu BA, Sengupta PP, Lancellotti P, Thomas JD, Voigt JU; Industry representatives; Reviewers: This document was reviewed by members of the 2016–2018 EACVI Scientific Documents Committee. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/AASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *European Heart Journal. Cardiovascular Imaging*. 2018;19(6):591-600. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev042>
- Pathan F, D'Elia N, Nolan MT, Marwick TH, Negishi K. Normal Ranges of Left Atrial Strain by Speckle-Tracking Echocardiography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2017;30(1):59-70.e8. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.09.007>
- Reddy YNV, Obokata M, Egbe A, Yang JH, Pislaru S, Lin G, Carter R, Borlaug BA. Left atrial strain and compliance in the diagnostic evaluation of heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(7):891-900. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1464>
- Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, Edelmann F, Fu M, Guazzi M, Lam CSP, Lancellotti P, Melenovsky V, Morris DA, Nagel E, Pieske-Kraigher E, Ponikowski P, Solomon SD, Vasari RS, Rutten FH, Voors AA, Ruschitzka F, Paulus WJ, Seferovic P, Filippatos G. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2019;40(40):3297-3317. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz641>
- O'Keefe ST, Lye M, Donnellan C, Carmichael DN. Reproducibility and responsiveness of quality of life assessment and six minute walk test in elderly heart failure patients. *Heart*. 1998;80(4):377-382. <https://doi.org/10.1136/hrt.80.4.377>
- Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G, LeWinter MM, Rouleau JL, Bull DA, Mann DL, Deswal A, Stevenson LW, Givertz MM, Ofili EO, O'Connor CM, Felker GM, Goldsmith SR, Bart BA, McNulty SE, Ibarra JC, Lin G, Oh JK, Patel MR, Kim RJ, Tracy RP, Velazquez EJ, Anstrom KJ, Hernandez AF, Mascette AM, Braunwald E; RELAX Trial. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(12):1268-1277. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.2024>
- Abraham WT, Lindenfeld J, Ponikowski P, Agostoni P, Butler J, Desai AS, Filippatos G, Gniot J, Fu M, Gullestad L, Howlett JG, Nicholls SJ, Redon J, Schenkenberger I, Silva-Cardoso J, Störk S, Wrancic JK, Savarese G, Brueckmann M, Jamal W, Nordaby M, Peil B, Ritter I, Ustyugova A, Zeller C, Salsali A, Anker SD. Effect of empagliflozin on exercise ability and symptoms in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction, with and without type 2 diabetes. *European Heart Journal*. 2021;42(6):700-710. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa943>
- Овчинников А.Г., Потехина А.В., Ибрагимова Н.М., Барабанова Е.А., Юшук Е.Н., Агеев Ф.Т. Механизмы плохой переносимости физической нагрузки у больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. Часть I: Роль нарушений со стороны левых камер сердца. *Кардиология*. 2019;59(6S):4-16. Овчинников А.Г., Потехина А.В., Ибрагимова Н.М., Барабанова Е.А., Юшук Е.Н., Агеев Ф.Т. Механизмы exercise intolerance in patients with heart failure and preserved ejection fraction. Part I: The role of impairments in the left heart chambers. *Kardiologia*. 2019;59(6S):4-16. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.n394>
- Овчинников А.Г., Потехина А.В., Борисов А.А., Ибрагимова Н.М., Юшук Е.Н., Валерий П. Масенко В.П., Агеев Ф.Т. The contribution of left atrial dysfunction to exercise intolerance in early heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *European Heart Journal. Cardiovascular Imaging*. 2019;21(suppl 1):1743. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez320>

24. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, Kholmovski E, Burgon N, Hu N, Mont L, Deneke T, Duytschaever M, Neumann T, Mansour M, Mahnkopf C, Herweg B, Daoud E, Wissner E, Bansmann P, Brachmann J. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DE-CAAF study. *JAMA*. 2014;311(5):498-506. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3>
25. Pabel S, Wagner S, Bollenberg H, Bengel P, Kovács A, Schach C, Tirilomis P, Mustroph J, Renner A, Gummert J, Fischer T, Van Linthout S, Tschöpe C, Streckfuss-Bömeke K, Hasenfuss G, Maier LS, Hamdani N, Sossalla S. Empagliflozin directly improves diastolic function in human heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(12):1690-1700. <https://doi.org/10.1002/ehf.1328>
26. Koliijn D, Pabel S, Tian Y, Lódi M, Herwig M, Carrizzo A, Zhazykbayeva S, Kovács A, Fülöp GA, Falcão-Pires I, Reusch PH, Linthout SV, Papp Z, van Heerebeek L, Vecchione C, Maier LS, Ciccarelli M, Tschöpe C, Mügge A, Bagi Z, Sossalla S, Hamdani N. Empagliflozin improves endothelial and cardiomyocyte function in human heart failure with preserved ejection fraction via reduced pro-inflammatory-oxidative pathways and protein kinase G $\alpha$  oxidation. *Cardiovascular Research*. 2021;117(2):495-507. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa123>
27. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2014;176(3):611-617. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.08.007>
28. Januzzi JL Jr, Butler J, Jarolim P, Sattar N, Vijapurkar U, Desai M, Davies MJ. Effects of Canagliflozin on Cardiovascular Biomarkers in Older Adults With Type 2 Diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(6):704-712. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.06.016>
29. Pandey A, Khera R, Park B, Haykowsky M, Borlaug BA, Lewis GD, Kitzman DW, Butler J, Berry JD. Relative impairments in hemodynamic exercise reserve parameters in heart failure with preserved ejection fraction: a study-level pooled analysis. *JACC. Heart Failure*. 2018;6(2):117-126. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.10.014>
30. Huang PH, Leu HB, Chen JW, Wu TC, Lu TM, Ding YA, Lin SJ. Comparison of endothelial vasodilator function, inflammatory markers, and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with or without chronotropic incompetence to exercise test. *Heart*. 2006;92(5):609-614. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.064147>
31. Lin B, Koibuchi N, Hasegawa Y, Sueta D, Toyama K, Uekawa K, Ma M, Nakagawa T, Kusaka H, Kim-Mitsuyama S. Glycemic control with empagliflozin, a novel selective SGLT2 inhibitor, ameliorates cardiovascular injury and cognitive dysfunction in obese and type 2 diabetic mice. *Cardiovascular Diabetology*. 2014;13:148. <https://doi.org/10.1186/s12933-014-0148-1>
32. Li Y, Li WM, Gong YT, Li BX, Liu W, Han W, Dong D, Sheng L, Xue JY, Zhang L, Chu S, Yang BF. The effects of cilazapril and valsartan on the mRNA and protein expressions of atrial calpains and atrial structural remodeling in atrial fibrillation dogs. *Basic Research in Cardiology*. 2007;102(3):245-256. <https://doi.org/10.1007/s00395-007-0641-8>
33. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure-Valenzuela E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanathey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Carson P, Lam CSP, Marx N, Zeller C, Sattar N, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *The New England Journal of Medicine*. 2021;10.1056/NEJMoa2107038. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>
34. ACC 2021 Late-Breaking Clinical Trial: *Benefits of sodium glucose co-transporter-1/2 inhibition with sotagliflozin across the full spectrum of ejection fraction, including heart failure with preserved ejection fraction*. Presented by D Bhatt on May 17, 2021. Accessed September 01, 2021. <https://www.dicardiology.com/article/acc-2021-late-breaking-cardiology-study-results>

Поступила 26.08.2021

Received 26.08.2021

Принята к печати 31.08.2021

Accepted 31.08.2021

## Разрыв аневризмы некоронарного синуса Вальсальвы как причина развития тяжелой сердечной недостаточности

© А.А. ЛЮТОВА, Т.С. СУХИНИНА, Д.В. ПЕВЗНЕР, И.Т. ЗЮРЯЕВ, Р.М. ШАХНОВИЧ, Н.С. ЖУКОВА, И.Н. МЕРКУЛОВА, Н.А. БАРЫШЕВА, К.В. МЕРШИН, Э.Е. ВЛАСОВА, В.Н. ШИТОВ, О.В. СТУКАЛОВА, Г.К. АРУТЮНЯН, И.И. СТАРОВЕРОВ

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

### Резюме

Аневризмы синусов Вальсальвы (АСВ) встречаются редко и могут быть как врожденными, так и приобретенными. Чаще всего они бессимптомны и выявляются случайно при проведении плановой эхокардиографии. Опасным осложнением АСВ является разрыв, чаще всего приводящий к развитию сердечной недостаточности, плохо поддающейся медикаментозной терапии. В статье представлен случай развития разрыва АСВ у 73-летнего пациента, обсуждаются вопросы этиологии, хирургической тактики лечения этого заболевания.

**Ключевые слова:** аневризма синуса Вальсальвы, разрыв аневризмы синуса Вальсальвы, острая сердечная недостаточность, операция Бенгалла, чрескожное закрытие разрыва аневризмы синуса Вальсальвы.

### Информация об авторах:

Лютова А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-0022-2418>; e-mail: lyutovaanastasya@yandex.ru  
Сухинина Т.С. — <https://orcid.org/0000-0002-5509-6623>; e-mail: sukhinina.t@mail.ru  
Певзнер Д.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5290-0065>; e-mail: pevsner@mail.ru  
Зюряев И.Т. — <https://orcid.org/0000-0001-5936-8377>; e-mail: zyuryaev@list.ru  
Шахнович Р.М. — <https://orcid.org/0000-0003-3248-0224>; e-mail: shakhnovich@mail.ru  
Жукова Н.С. — <https://orcid.org/0000-0002-3547-4527>; e-mail: cardionat@gmail.com  
Меркулова И.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-3577-712X>; e-mail: irina\_merkulova@list.ru  
Барышева Н.А. — <https://orcid.org/0000-0003-0374-4497>; e-mail: nataly-siu@mail.ru  
Мершин К.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7256-0563>; e-mail: kirill\_mershin@mail.ru  
Власова Э.Е. — <https://orcid.org/0000-0003-2925-244X>; e-mail: docelina@yandex.ru  
Шитов В.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-8878-7340>; e-mail: vik.schitow@yandex.ru  
Стукалова О.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8377-2388>  
Арутюнян Г.К. — <https://orcid.org/0000-0001-8600-3189>; e-mail: argoar@yandex.ru  
Староверов И.И. — <https://orcid.org/0000-0002-0049-6101>; e-mail: i-staroverov@yandex.ru  
**Автор, ответственный за переписку:** Лютова А.А. — e-mail: lyutovaanastasya@yandex.ru

### Как цитировать:

Лютова А.А., Сухинина Т.С., Певзнер Д.В., Зюряев И.Т., Шахнович Р.М., Жукова Н.С., Меркулова И.Н., Барышева Н.А., Мершин К.В., Власова Э.Е., Шитов В.Н., Стукалова О.В., Арутюнян Г.К., Староверов И.И. Разрыв аневризмы некоронарного синуса Вальсальвы как причина развития тяжелой сердечной недостаточности. *Кардиологический вестник*. 2021;16(3):74–80. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211603174>

## Ruptured aneurysm of the non-coronary sinus of Valsalva as a cause of severe heart failure

© А.А. ЛЮТОВА, Т.С. СУХИНИНА, Д.В. ПЕВЗНЕР, И.Т. ЗЮРЯЕВ, Р.М. ШАХНОВИЧ, Н.С. ЖУКОВА, И.Н. МЕРКУЛОВА, Н.А. БАРЫШЕВА, К.В. МЕРШИН, Э.Е. ВЛАСОВА, В.Н. ШИТОВ, О.В. СТУКАЛОВА, Г.К. АРУТЮНЯН, И.И. СТАРОВЕРОВ

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

### Abstract

Aneurysms of sinuses of Valsalva are rare and can be both congenital and acquired. Most often, they are asymptomatic and diagnosed accidentally during routine echocardiography. Ruptured aneurysm of sinus of Valsalva is a dangerous complication usually followed by drug-resistant heart failure. The authors report a ruptured aneurysm of the non-coronary sinus of Valsalva in a 73-year-old patient. Etiology and surgical strategy are discussed.

**Keywords:** Valsalva sinus aneurysm, Valsalva sinus aneurysm rupture, acute heart failure, Bentall procedure, percutaneous closure of a ruptured Valsalva sinus aneurysm.

**Information about the authors:**Lyutova A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-0022-2418>; e-mail: lyutovaanastasya@yandex.ruSukhinina T.S. — <https://orcid.org/0000-0002-5509-6623>; e-mail: sukhinina.t@mail.ruPevzner D.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5290-0065>; e-mail: pevsner@mail.ruZyuryaev I.T. — <https://orcid.org/0000-0001-5936-8377>; e-mail: zyuryaev@list.ruShahnovich R.M. — <https://orcid.org/0000-0003-3248-0224>; e-mail: shahnovich@mail.ruZhukova N.S. — <https://orcid.org/0000-0002-3547-4527>; e-mail: cardionat@gmail.comMerkulova I.N. — <https://orcid.org/0000-0003-3577-712X>; e-mail: irina\_merkulova@list.ruBarysheva N.A. — <https://orcid.org/0000-0003-0374-4497>; e-mail: nataly-siu@mail.ruMershin K.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7256-0563>; e-mail: kirill\_mershin@mail.ruVlasova E.E. — <https://orcid.org/0000-0003-2925-244H>; e-mail: docelina@yandex.ruShitov V.N. — <https://orcid.org/0000-0002-8878-7340>; e-mail: vik.schitow@yandex.ruStukalova O.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8377-2388>Arutyunyan G.K. — <https://orcid.org/0000-0001-8600-3189>; e-mail: argoar@yandex.ruStaroverov I.I. — <https://orcid.org/0000-0002-0049-6101>; e-mail: i-staroverov@yandex.ru**Corresponding author:** Lyutova A.A. — e-mail: lyutovaanastasya@yandex.ru**To cite this article:**Lyutova AA, Sukhinina TS, Pevzner DV, Zyuryaev IT, Shakhnovich RM, Zhukova NS, Merkulova IN, Barysheva NA, Mershin KV, Vlasova EE, Shitov VN, Stukalova OV, Arutyunyan GK, Staroverov II. Ruptured aneurysm of the non-coronary sinus of Valsalva as a cause of severe heart failure. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(3):74–80. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211603174>**Введение**

Аневризма синуса Вальсальвы (АСВ) — дилатация одного или нескольких синусов аорты, расположенных между кольцом аортального клапана (АК) и синотубулярным соединением. Синусы Вальсальвы играют важную роль в функционировании АК. Они препятствуют окклюзии устья коронарных артерий (КА) при открытии створок АК. АСВ — редкая патология аорты, которая может быть как врожденной, так и приобретенной [1]. Частота выявления в общей популяции составляет 0,09%. У мужчин АСВ выявляют в 4 раза чаще, чем у женщин [2]. Аневризмы правого коронарного синуса встречаются в 65–85% случаев, на долю аневризм некоронарного синуса приходится 10–20%, левого коронарного синуса — не более 5% [3]. В литературе также описаны случаи развития аневризмы всех трех синусов одновременно [4].

Врожденные АСВ (ВАСА) составляют от 0,1 до 3,5% врожденных пороков сердца и являются результатом слабого соединения мышечного слоя стенки аорты с фиброзным кольцом АК [2]. Частота выявления ВАСВ в 5 раз выше среди азиатов, однако причины этого до конца не изучены [5]. ВАСВ могут сочетаться с дефектом межжелудочковой перегородки (МЖП) (30–50%), недостаточностью АК (20–30%), двустворчатым АК (10%), реже — с коарктацией аорты, стенозом легочного ствола, дефектом межпредсердной перегородки, врожденными аномалиями КА [3].

Причиной АСВ могут быть генетические заболевания, ассоциированные с поражением аорты, такие как болезнь Марфана, синдром Элерса—Данлоса [6].

Приобретенные АСВ образуются вследствие сифилитической или туберкулезной инфекции, бактериального эндокардита, атеросклероза, травмы грудной клетки, аутоиммунных (болезнь Бехчета) и дегенеративных (кистозный медиальный некроз) процессов, а также после оперативных вмешательств на АК и восходящем отделе аорты [5, 7].

Неповрежденные АСВ обычно не имеют клинических проявлений и обнаруживаются случайно при плановом обследовании. Однако они могут стать симптомными при увеличении размеров и сдавлении близлежащих структур:

выносящего тракта правого желудочка, атриоventрикулярного (АВ) узла, МЖП, КА [5]. Наиболее тяжелым осложнением АСВ является разрыв с образованием фистулы из аорты в какую-либо камеру сердца, что чаще всего приводит к развитию симптомов прогрессирующей сердечной недостаточности (СН) [3], которая плохо поддается медикаментозному лечению. Клиническая симптоматика и исход разрыва АСВ зависят от локализации фистулы и анатомического расположения синуса. В редких (1%) случаях при разрыве левого коронарного синуса может формироваться фистула в полость перикарда, что, как правило, заканчивается фатально [5].

Впервые АСВ с внутрисердечным разрывом описал James Hope в 1839 г. [8, 9]. Затем в 1840 г. John Thurman опубликовал описание 6 клиничко-патологоанатомических случаев разрыва АСВ и подчеркнул важность анатомических взаимоотношений аневризм и камер сердца [9]. Первый случай прижизненной диагностики разрыва АСВ описан в 1951 г., диагноз установлен с помощью аортографии [10].

Первая классификация аневризм правого и некоронарного синусов Вальсальвы с разрывом предложена Shigeru Sakakibara и Souji Konno в 1962 г. (табл. 1) [11]. Она включает в себя четыре наиболее часто встречающихся варианта формирования фистулы с камерами сердца. В настоящее время используется модифицированная классификация с упрощенным описанием тех же четырех типов разрывов, к которым добавлен 5-й тип с более редкими вариантами разрыва [12].

Для поврежденных аневризм некоронарного синуса существует отдельная классификация, согласно которой выделяют два типа разрывов:

I тип — разрыв аневризмы в полость ПП без вовлечения кольца ТК;

II тип — разрыв аневризмы в ПП или ПЖ вблизи кольца ТК [13], как в представленном ниже клиническом случае.

Наиболее доступный метод диагностики АСВ — трансторакальная эхокардиография (ЭХО-КГ). Трансэзофагеальная ЭХО-КГ, компьютерная и магнитно-резонансная томография позволяют уточнить локализацию, размеры АСВ, а также пространственные взаимоотношения с расположенными рядом анатомическими структурами [14, 15].

Таблица 1. Классификация аневризм правого и некоронарного синусов Вальсальвы с разрывом

Table 1. Classification of ruptured aneurysms of the right and non-coronary sinuses of Valsalva

Тип	Классификация S. Sakakibara и S. Konno	Модифицированная классификация S. Sakakibara
I	Начало из левой части правого коронарного синуса; пролабирование в конус ПЖ, под комиссурой правого и левого легочных клапанов	Пролабирование и разрыв в полость ПЖ под клапаном легочной артерии
II	Начало из центральной части правого коронарного синуса, пролабирование в полость ПЖ; вклинение в суправентрикулярный гребень	Пролабирование и разрыв в суправентрикулярный гребень ПЖ или под ним
IIIv	Начало из задней части правого коронарного синуса, пролабирование в полость ПЖ под септальной створкой ТК; вклинение в мембранозную часть МЖП	Пролабирование и разрыв в полость ПЖ рядом с кольцом ТК или над ним
IIIa	Начало из задней части правого коронарного синуса, пролабирование в полость ПП вблизи комиссуры септальной и передней створок ТК	Пролабирование и разрыв в полость ПП рядом с кольцом ТК или над ним
IV	Начало из правой части некоронарного синуса Вальсальвы, пролабирование в полость ПП вблизи септальной створки ТК	Пролабирование и разрыв в полость ПП
V	—	Другие редкие варианты (разрыв в ЛП, легочную артерию, ЛЖ, другие структуры)

Примечание. ЛЖ — левый желудочек; ЛП — левое предсердие; МЖП — межжелудочковая перегородка; ПЖ — правый желудочек; ПП — правое предсердие; ТК — трикуспидальный клапан.

Поврежденные АСВ требуют раннего хирургического вмешательства, что позволяет избежать развития застойной СН и бактериального эндокардита [5].

В статье представлен клинический случай, в котором у 73-летнего мужчины выявлена аневризма некоронарного синуса Вальсальвы с разрывом в полость ПП, что послужило причиной развития прогрессирующей СН по обоим кругам кровообращения, в связи с чем потребовалось неотложное хирургическое вмешательство.

#### Клинический случай

Пациент И., 73 года, поступил в палату реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России 10.12.19 с симптомами тяжелой СН.

**Данные анамнеза.** Наследственный анамнез, в том числе по сердечно-сосудистым заболеваниям, не отягощен. Профессиональные вредности и вредные привычки пациент отрицал. В течение 20 лет отмечал подъемы артериального давления (АД) максимально до 180/100 мм рт.ст., постоянное гипотензивное лечение не получал.

Со слов больного, в 2016 г. при подготовке к оперативному вмешательству (протезирование левого коленного сустава) выполнена ЭХО-КГ, результаты исследования внимание врачей не привлекли. Медицинскую документацию не предоставил.

В сентябре 2019 г. после использования инсектицида развилась аллергическая реакция по типу крапивницы. Обратился к дерматологу по месту жительства, назначена противоаллергическая терапия, в том числе системными глюкокортикостероидами. Через 3 дня появилась одышка, которая постепенно усиливалась и начала развиваться при незначительной физической нагрузке, отмечалась дестабилизация уровня АД с подъемами до 200/110 мм рт.ст. Пациента госпитализировали в районную больницу, проведена противоаллергическая, антибактериальная, диуретическая терапия с положительным эффектом. Одышка регрессировала. После выписки принимал назначенное лечение (клопидогрел 75 мг/сут, небиволол 5 мг/сут, лизиноприл 5 мг 2 раза в сутки, фуросемид 40 мг 2 раза в неделю, индапамид 1,5 мг/сут, спиронолактон 50 мг через день, розувастатин 20 мг/сутки).

В начале декабря 2019 г. началось прогрессирование симптомов СН: появление одышки при минимальной физической нагрузке и в покое, отеков нижних конечностей,

ночной потливости, сильной жажды. Повторно госпитализирован в районную больницу, но через несколько дней покинул медицинское учреждение по собственному желанию и обратился за консультацией в НКО ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. Выполнена ЭХО-КГ. Результаты обследования позволили предположить разрыв аневризмы синуса Вальсальвы с систолидиастолическим шунтирующим сбросом крови в ПП. Больной госпитализирован в отделение неотложной кардиологии.

**Состояние при поступлении.** Предъявлял жалобы на одышку при минимальной физической нагрузке и в покое, общую слабость. При осмотре обращали на себя внимание набухшие шейные вены, отеки нижних конечностей (до уровня колен). Частота дыхательных движений (ЧДД) —

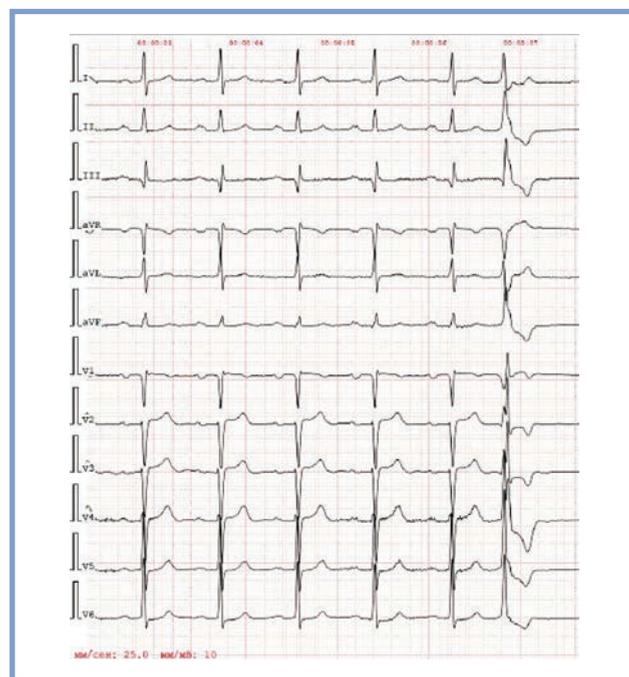
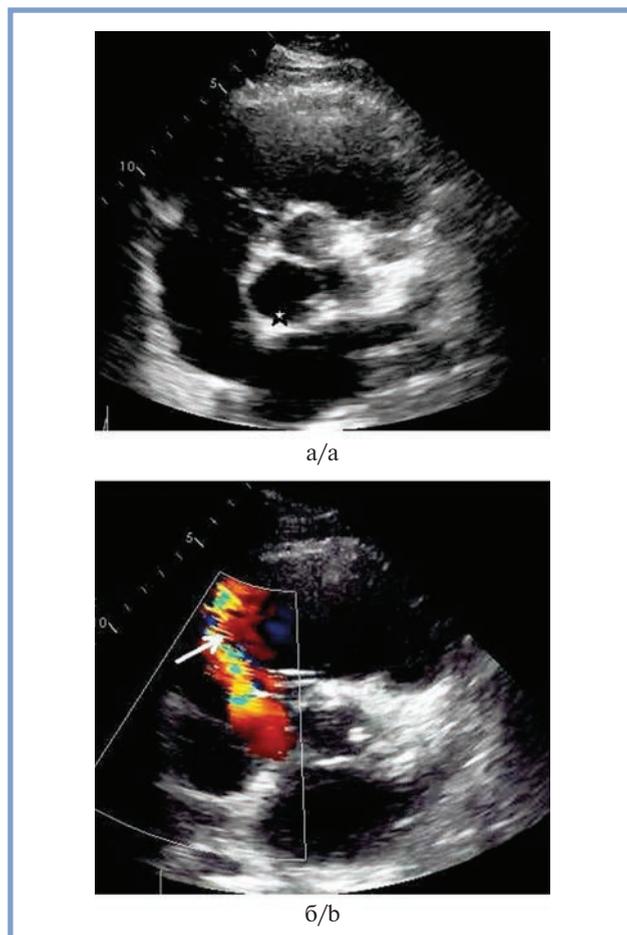


Рис. 1. Электрокардиограмма пациента И. при поступлении в отделение.

Fig. 1. ECG at admission.

**Таблица 2.** Динамика некоторых показателей биохимического анализа крови пациента И.  
**Table 2.** Changes in biochemical blood test of the patient I.

Показатель	При поступлении в отделение (11.12.19)	Перед операцией (22.12.19)	Референсные значения, единицы измерения
Креатинин	115,6	183,2	62—115 мкмоль/л
Мочевина	6,4	12,1	1,7—8,3 ммоль/л
Общий белок	57,7	50,0	64—83 г/л
Глюкоза	6,6	4,8	3,5—5,8 ммоль/л
Калий	4,2	4,2	3,5—5,3 ммоль/л
Общий билирубин	19,4	33,7	1,7—20,5 мкмоль/л
Аспартатаминотрансфераза	103	521	3,0—34,0 ЕД/л
Аланинаминотрансфераза	135	662	3,0—40,0 ЕД/л
Гамма-глутамилтрансфераза	144	173	10—64 ЕД/л
Лактатдегидрогеназа	408	825	125—220 ЕД/л



**Рис. 2.** Трансторакальная эхокардиография у пациента И. (короткая ось на уровне корня аорты).

а — аневризма некоронарного синуса Вальсальвы (показана звездочкой); б — дефект стенки аневризмы со сбросом крови в правое предсердие (показан стрелкой).

**Fig. 2.** Transthoracic echocardiography (short axis at the level of aortic root). а — aneurysm of the non-coronary sinus of Valsalva (asterisk); б — aneurysm wall defect with blood drainage into the right atrium (arrow).

19 в минуту, дыхание с жестким оттенком, единичные влажные хрипы в нижних отделах легких. Область сердца не изменена, тоны сердца приглушены, систолический шум во всех точках аускультации, АД — 126/48 мм рт.ст. Печень перку-

торно увеличена. Размеры по Курлову: 13×9×8 см. Со стороны других органов и систем — без патологии.

На электрокардиограмме (ЭКГ): синусовый ритм с ЧСС 70 уд/мин, АВ-блокада 1-й степени ( $PQ$  — 240 мс), изменения предсердного компонента с признаками *P-mitralе*, признаки гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ) — малый прирост зубца *R* в отведениях  $V_1$ — $V_4$ , одичные желудочковые экстрасистолы (рис. 1).

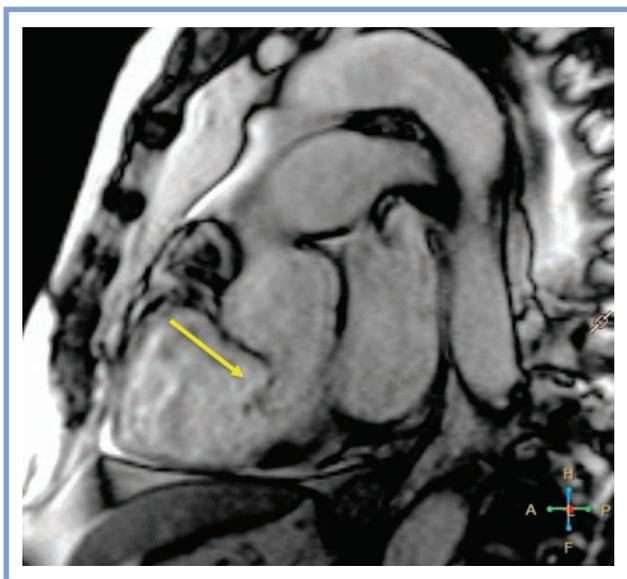
В общем анализе крови отклонений от нормы не выявлено. Уровень маркеров воспаления не повышен (СОЭ — 3 мм/час, прокальцитонин — 0,06 нг/мл, С-реактивный белок — 3,4 мг/л). Отмечалось умеренное повышение уровня печеночных ферментов на фоне недостаточности кровообращения (НК) по большому кругу (табл. 2), повышение уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) до 2051 пг/мл. Накануне госпитализации на фоне терапии розувастатином 20 мг/сут не было повышения показателей липидного профиля (холестерин — 3,76 ммоль/л, липопротеины низкой плотности — 2,31 ммоль/л, триглицериды — 1,57 ммоль/л).

При проведении рентгенографии органов грудной клетки (РОГК) выявлен венозный застой в легких (ВЗЛ) 2-й степени.

**Диагноз и лечение.** Специалистами отдела ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России уточнен диагноз: «аневризма некоронарного синуса Вальсальвы с разрывом, располагающимся ближе к кольцу ТК, размерами 5×8 мм, со сбросом крови, направленным в полость ПП» (рис. 2, а, б; видео 1: <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211603174v01>). Отмечалось расширение всех камер сердца, в большей степени правых. Фракция выброса (ФВ) — 58%. Легочная гипертензия I—II степени. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) — 53 мм рт.ст., признаки небольшого повышения уровня центрального венозного давления. Расширение легочной артерии. Недостаточность ТК II степени. С помощью чреспищеводной ЭХО-КГ удалось выявить истончение стенки аневризмы некоронарного синуса Вальсальвы, определить размер аневризмы (2,8×1,8 см) и более точно установить диаметр разрыва (0,5—0,6 см).

С момента поступления проводилась следующая медикаментозная терапия: бисопролол 2,5 мг/сут, периндоприл 2 мг/сут, фуросемид 80—120 мг/сут внутривенно, спиронолактон 50 мг/сут, омепразол 20 мг/сут. В течение нескольких дней наблюдалось улучшение состояния пациента, исчезла одышка в покое, по данным РОГК уменьшилась выраженность ВЗЛ до 1-й степени.

Для уточнения локализации фистулы и объема сброса крови выполнена магнитно-резонансная томография сердца

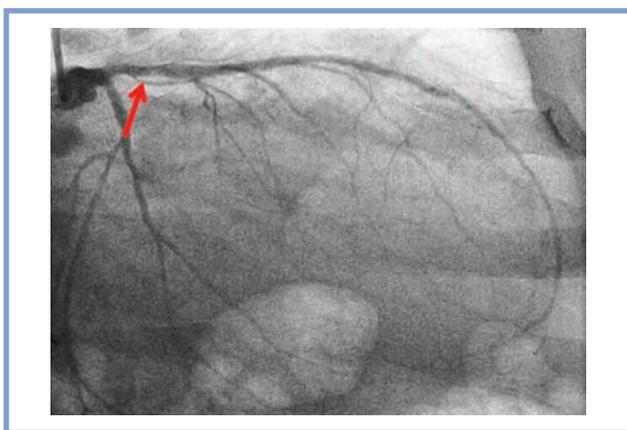


**Рис. 3.** Магнитно-резонансная томограмма сердца пациента И., наклонная ось.

Стрелка указывает на некоронарный синус Вальсальвы, где определяется дефект, величина дефекта 7 мм.

**Fig. 3.** Cardiac MRI, inclined axis.

Non-coronary sinus of Valsalva with a 7-mm defect (arrow).



**Рис. 4.** Коронароангиография пациента И.

Стеноз 50% в устье передней нисходящей артерии.

**Fig. 4.** Coronary angiography.

Left anterior descending artery stenosis 50%.

с внутривенным контрастированием гадолиний-содержащим контрастным препаратом. Выявлена магнитно-резонансная картина аневризмы некоронарного синуса Вальсальвы с разрывом и сбросом крови из аорты в полость ПП (рис. 3; видео 2: <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211603174v02>). Соотношение легочного и системного кровотока ( $Q_p:Q_s$ ) составило 4,2, что свидетельствует о значимом сбросе крови слева направо. Отмечалось расширение всех камер сердца, гипертрофия миокарда МЖП в базальном и среднем сегментах до 12–13 мм. ФВ ЛЖ — 56%. При исследовании с контрастированием очаговое поражение миокарда желудочков не выявлено.

Консилиумом, состоящим из кардиологов, рентгенэндоваскулярных и сердечно-сосудистых хирургов, принято решение о проведении хирургического лечения. Перед опе-

рацией выполнена коронароангиография, выявлен стеноз 50% в устье передней нисходящей артерии (ПНА) (рис. 4).

При проведении эзофагогастроуденоскопии обнаружен острый антральный эрозивно-язвенный гастрит, в связи с чем оперативное вмешательство отложено; усилена гастропротективная терапия, назначен пантопразол 80 мг/сут. Несмотря на проводимую медикаментозную терапию, наблюдалось ухудшение состояния пациента в виде прогрессирования явлений СН. Наросла одышка в покое, увеличились отеки нижних конечностей и масса тела. При РОГК вновь выявлен ВЗЛ 2-й степени, появилось небольшое количество двустороннего плеврального выпота (верхняя граница на уровне переднего отрезка VII ребра). При проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости обращало на себя внимание появление свободной жидкости. В анализах крови отмечалось нарастание печеночной недостаточности (см. табл. 1), появление почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации 34 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). При ЭХО-КГ в динамике наблюдалось увеличение размеров ПЖ (апикально 5 см—>6,2 см), повышение уровня СДЛА (53 мм рт.ст.—>70 мм рт.ст.).

Попытки стабилизировать состояние пациента путем медикаментозной терапии, повышением дозы фуросемида до 320 мг/сутки внутривенно к успеху не привели. Выполнена операция — протезирование корня и восходящего отдела аорты клапаносодержащим кондуитом (механическим протезом) с реимплантацией КА и одномоментным ушиванием фистулы некоронарного синуса Вальсальвы, ПП в сочетании с маммарокоронарным шунтированием ПНА в неотложном порядке по жизненным показаниям.

В послеоперационном периоде на 3-и сутки развилась полная АВ-блокада с синкопальным состоянием, что потребовало имплантации постоянного двухкамерного электрокардиостимулятора. Отмечалась положительная динамика в виде постепенного регрессирования явлений НК. По данным ЭХО-КГ, наблюдалось обратное ремоделирование правых отделов сердца, нормализация СДЛА, данных о сбросе крови не было, систолические показатели протеза АК удовлетворительные, аортальная регургитация 1–2-й степени (видео 3: <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211603174v03>). Больной активизирован соответственно срокам послеоперационного периода. На 14-е сутки диагностирован левосторонний гидроторакс, выполнена плевральная пункция. Наиболее вероятная причина появления жидкости в плевральной полости — послеоперационный левосторонний плеврит. На 21-е сутки после операции больной выписан в удовлетворительном состоянии.

## Результат

Через полгода после операции выполнены контрольные ЭХО-КГ и компьютерная томография сердца. По данным ультразвукового исследования, протез АК функционирует в полном объеме. Наблюдается положительная динамика в виде уменьшения объемов предсердий (объем ЛП — 72 мл, ПП — 67 мл), снижения уровня СДЛА (37 мм рт.ст.). ФВ — 55%. Зон нарушения локальной сократимости нет. Нижняя полая вена не расширена (1,8 см). Нормальный уровень центрального венозного давления. При компьютерной томографии выявлена окклюзия шунта к ПНА.

В настоящее время, спустя полтора года после операции, пациент живет без каких-либо ограничений, сам себя обслуживает, симптомов СН нет.

## Обсуждение

Разрывы АСВ чаще всего наблюдаются в возрасте от 20 до 40 лет. Представлены отдельные случаи развития этого осложнения в любом возрасте, в том числе в младенчестве и в старческом возрасте [16]. Причиной разрыва АСВ может быть травма грудной клетки, инфекционный процесс, ятрогенный во время катетеризации сердца и других манипуляций. В ряде случаев разрыв АСВ может быть спонтанным [17]. В случае нашего пациента наиболее вероятный провоцирующий фактор развития разрыва — плохо контролируемые подъемы уровня АД. Что касается этиологии АСВ, в ходе обследования удалось исключить наличие инфекционного процесса; в анамнезе отсутствовали указания на травму грудной клетки и оперативные вмешательства. Признаков системных заболеваний соединительной ткани, проявлений генетических синдромов (Марфана, Элерса—Данлоса) не было. При визуализации сердца сопутствующие врожденные пороки сердца не обнаружены, однако это полностью не исключает врожденный генез аневризмы. Другой возможной причиной формирования аневризмы могли быть дегенеративные или атеросклеротические изменения стенки аорты.

Основной метод лечения АСВ — хирургический. Специальных, доказательно обоснованных рекомендаций по тактике ведения больных с АСВ не существует. В случае разрыва АСВ необходимость проведения срочного хирургического лечения не вызывает сомнения. В отсутствие операции медиана продолжительности жизни таких больных сокращается до 1—3 лет [3, 18]. Целесообразность хирургической коррекции неповрежденных АСВ вызывает споры. Вследствие редкого выявления патологии сравнительные клинические исследования не проводились. По данным обзоров литературы, анализирующих опубликованные случаи оперативного лечения неповрежденных АСВ, показанием к оперативному лечению могут быть большие размеры или быстрое увеличение аневризмы и сдавление близлежащих структур, появление симптомов заболевания, наличие сопутствующих пороков сердца, инфицирование, профилактика эмболических осложнений при выявлении тромба в полости [1, 8, 15]. Кроме того, предлагается использовать руководство по лечению аневризм корня аорты. Согласно рекомендациям АСС/АНА, хирургическое лечение следует рассматривать у пациентов с аневризмой корня аорты  $>5,5$  см,  $>5$  см у пациентов с двустворчатыми клапанами,  $>4,5$  см при заболевании соединительной ткани или при скорости роста  $>0,5$  см/год [19].

Хирургическая тактика лечения АСВ зависит от размеров аневризмы и наличия сопутствующей коронарной патологии. Традиционно используют операцию в условиях искусственного кровообращения (выживаемость 90—95% в течение 10 лет, летальность 1,9—3,6%) [20]. Первая успешная операция выполнена в клинике Мауо в 1957 г. При небольших аневризмах устраняют расширение и ушивают дефект, при больших размерах АСВ предпочтительно отдается использованию заплаты (из перикарда), без которой может быть искажена анатомия корня аорты. В качестве оперативного доступа используют корень аорты или камеру сердца, в которую происходит сброс крови из АСВ, может быть использован двойной доступ [21]. При сопутствующей патологии АК или больших размерах аневризмы со значительным изменением анатомии корня аорты используют операцию Бенталла с заменой АК, корня и восходящего отдела аорты с реимплантацией КА в трансплантат или клапан-сохраняющую замену корня аорты [1, 21].

В последние годы с развитием малоинвазивных технологий эндоваскулярное закрытие дефекта поврежденной АСВ с помощью окклюдера становится альтернативой оперативному лечению [20]. Первое успешное транскатетерное закрытие (ТКЗ) разрыва АСВ выполнено в 1992 г. [22]. В 2020 г. опубликованы результаты небольшого ретроспективного исследования, в которое включено 26 пациентов с ТКЗ разрыва АСВ и 91 пациент, подвергнутый традиционному оперативному лечению с прямым ушиванием дефекта или с наложением перикардиальной заплаты. В группе ТКЗ размеры дефекта были меньше (3,0—14,0 мм, средний размер 7,0 мм), чем в группе хирургического лечения (5,0—25,0 мм, средний размер 10,0 мм), статистически значимые различия в других клинических характеристиках отсутствовали. Для сравнения из группы хирургического лечения отобрано 32 больных, сопоставимых по возрасту, полу и размеру дефекта с 26 пациентами с ТКЗ. При использовании ТКЗ медиана длительности пребывания в больнице оказалась значительно ниже. Тяжелых послеоперационных осложнений не было у пациентов обеих групп, частота развития аортальной регургитации, остаточного шунта и рецидива АСВ была одинаковой в обеих группах [20]. Авторы работы рекомендуют использовать ТКЗ разрыва АСВ при диаметре дефекта менее 10 мм, отсутствии сопутствующей внутрисердечной патологии, являющейся показанием к хирургическому лечению, а также у больных с операциями на сердце в анамнезе из-за высокого риска повторной торакотомии и у пациентов высокого хирургического риска.

Выбор тактики хирургического лечения у нашего пациента обусловлен анатомическими особенностями аневризмы. При проведении ЭХО-КГ в динамике обращало на себя внимание выраженное истончение стенки аневризмы, поэтому закрытие дефекта с помощью окклюдера представлялось проблематичным. При интраоперационной оценке отмечалось расширение фиброзного кольца и истончение створок АК, в связи с чем кардиохирургом принято решение о проведении операции Бенталла. Прямое ушивание разрыва или его закрытие заплатой с подшиванием к кольцу АК могло привести к несостоятельности швов и в дальнейшем — к повторной стернотомии. В связи с тяжестью состояния больного перед операцией и вероятностью недооценки степени аортальной регургитации из-за выраженного сброса крови через дефект АСВ от выполнения клапан-сохраняющего протезирования корня аорты решено отказаться. За исключением развития полной АВ-блокады, ставшей показанием к имплантации электрокардиостимулятора, и левостороннего плеврита послеоперационный период протекал без осложнений. Симптомы СН регрессировали. Несмотря на результаты метаанализа, выполненного M.Y. Salmasi и соавт., и показавшего меньшую частоту развития осложнений, смертность и количество повторных операций при проведении клапан-сохраняющего протезирования корня аорты по сравнению с операцией Бенталла [23], выбранная в нашем случае тактика представляется оправданной. По данным некоторых исследований, прогрессирование или развитие аортальной регургитации в послеоперационном периоде у больных с разрывом АСВ оказывает существенное влияние на снижение ФВ и нарастание явлений СН [24]. Нарушение функции АК, необходимость повторной стернотомии могли бы сыграть для нашего пациента фатальную роль. После проведенной операции через 1,5 года больной чувствует себя хорошо, симптомов СН нет, протез АК функционирует в полном объеме.

## Заключение

Аневризма синуса Вальсальвы — редкая, но потенциально опасная патология. Современные методы визуализации упростили выявление этого заболевания. Тем не менее непоправимые аневризмы синусов Вальсальвы часто не диагностируются вследствие бессимптомного течения болезни. Разрыв аневризмы синуса Вальсальвы должен рассматриваться

как возможная причина развития сердечной недостаточности, появления шума в прекардиальной зоне и ряда других симптомов. Эхокардиография в большинстве случаев помогает установить диагноз. Своевременно проведенное хирургическое вмешательство является основным методом лечения.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Vural KM, Sener E, Tasdemir O, Bayazit K. Approach to sinus of Valsalva aneurysms: a review of 53 cases. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2001;20(1):71-76. [https://doi.org/10.1016/S1010-7940\(01\)00758-8](https://doi.org/10.1016/S1010-7940(01)00758-8)
- Bass D, Tivakaran VS. Sinus of Valsalva Aneurysm. In: *StatPearls*. 2021. Accessed May 25, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448198/>
- Khattak H, Patel A, Al-Zubaidi M, Tivakaran V. Three Anomalies and a Complication: Ruptured Noncoronary Sinus of Valsalva Aneurysm, Atrial Septal Aneurysm, and Patent Foramen Ovale. *Federal Practitioner*. 2017;34(6):33-35.
- Altarabsheh SE, Araoz PA, Deo SV, Sundt TM 3rd. Unruptured Sinus of Valsalva Aneurysm Involving All Three Sinuses. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2011;91(2):26-27. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.10.032>
- Lee ST, Lin TH, Su HM, Chiu CC, Voon WC, Lai WT, Sheu SH, Lin YT. Ruptured aneurysm of the sinus of Valsalva into the right atrium without ventricular septal defect: a case report and literature review. *Kaohsiung Journal of Medical Science*. 2005;21(11):517-521. [https://doi.org/10.1016/S1607-551X\(09\)70160-3](https://doi.org/10.1016/S1607-551X(09)70160-3)
- Weinreich M, Yu PJ, Trost B. Sinus of Valsalva aneurysm: Review of the Literature and an Update on Management. *Journal of Clinical Cardiology*. 2015;38(3):185-189. <https://doi.org/10.1002/clc.22359>
- Munk MD, Gatzoulis MA, King DE, Webb GD. Cardiac tamponade and death from intrapericardial sinus of Valsalva aneurysm: case report. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. 1999;15(1):100-102. [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(98\)00269-3](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(98)00269-3)
- Hope J. *A Treatise of Diseases of the Heart and Great Vessels*. 3rd edition. London: John Churchill; 1839.
- Thurman J. On aneurysms and especially spontaneous varicose aneurysms of the ascending aorta and sinuses of Valsalva, with cases. *Medico-Chirurgical Transactions*. 1840;23:323-384. <https://doi.org/10.1177/095952874002300120>
- Venning GR. Aneurysms of the sinuses of Valsalva. *American Heart Journal*. 1951;42:57-63.
- Sakakibara S, Konno S. Congenital aneurysm of the sinus of Valsalva: anatomy and classification. *American Heart Journal*. 1962;63:405-424. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(62\)90287-9](https://doi.org/10.1016/0002-8703(62)90287-9)
- Xin-Jin L, Xuan L, Bo P, Hong-Wei G, Wei W, Shou-Jun L, Sheng-Shou H. Modified Sakakibara classification system for ruptured sinus of Valsalva aneurysm. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2013;146(4):874-878. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.12.059>
- Guo HW, Sun XG, Xu JP, Xiong H, Wang XQ, Su WJ, Lin Y, Hu SS. A new and simple classification for the non-coronary sinus of Valsalva aneurysm. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2011;40(5):1047-1051. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2011.02.012>
- Zhu E, Westenfeld R, Gastl M, Bönner F, Assmann A, Nia AM, Kelm M, Jung C. Acute chest pain in a triathlete: rupture of the noncoronary sinus of Valsalva into the right ventricle. *Journal of Thoracic Disease*. 2016;8(10):1199-1201. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.10.43>
- Hoey ET, Gulati GS, Singh S, Watkin RW, Nazir S, Ganeshan A, Rafique A, Sivananthan MU. The role of multi-modality imaging for sinus of Valsalva aneurysms. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2012;28(7):1725-1738. <https://doi.org/10.1007/s10554-011-0001-5>
- Dubey L. Ruptured Sinus of Valsalva: An Unusual Cause of Heart Failure. *Journal of Cardiovascular Echography*. 2018;28(1):65-66. [https://doi.org/10.4103/jcecho.jcecho\\_41\\_17](https://doi.org/10.4103/jcecho.jcecho_41_17)
- Topi B, John J, Agarwal A, Nerella N, Shetty V, Sadiq A, Shani J. An uncommon cause of a continuous murmur. *Experimental and Clinical Cardiology*. 2012;17(3):148-149.
- Murray EG, Minami K, Kortke H, Seggewiss H, Korfer R. Traumatic sinus of Valsalva fistula and aortic valve rupture. *Annals of Thoracic Surgery*. 1993;55(3):760-761. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(93\)90290-x](https://doi.org/10.1016/0003-4975(93)90290-x)
- Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE Jr, Eagle KA, Hermann LK, Isselbacher EM, Kazerooni EA, Kouchoukos NT, Lytle BW, Milewicz DM, Reich DL, Sen S, Shinn JA, Svensson LG, Williams DM. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Association for Thoracic Surgery; American College of Radiology; American Stroke Association; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Interventional Radiology; Society of Thoracic Surgeons; Society for Vascular Medicine. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation*. 2010;121(13):266-369. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3181d4739e>
- Yang K, Luo X, Tang Y, Hu H, Sun H. Comparison of clinical results between percutaneous closure and surgical repair of ruptured sinus of Valsalva aneurysm. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2021;97(3):354-361. <https://doi.org/10.1002/ccd.29216>
- Jaswal V, Kumar V, Thingnam SKS, Puri GD. Surgical repair of ruptured sinus of Valsalva aneurysm: 13-year single center experience. *Journal of Cardiac Surgery*. 2021;36(4):1264-1269. <https://doi.org/10.1111/jocs.15358>
- Galeczka M, Glowacki J, Yashchuk N, Ditkivskyy I, Rojczyk D, Knop M, Smerdzinski S, Cherpak B, Szkutnik M, Bialkowski J, Fiszler R, Vasyly Lazoryshynets V. Medium- and long-term follow-up of transcatheter closure of ruptured sinus of Valsalva aneurysm in Central Europe population. *Journal of Cardiology*. 2019;74(4):381-387. <https://doi.org/10.1016/j.jicc.2019.03.012>
- Salmasi MY, Theodoulou I, Iyer P, Al-Zubaidy M, Naqvi D, Snober M, Oo A, Athanasiou T. Comparing outcomes between valve-sparing root replacement and the Bentall procedure in proximal aortic aneurysms: systematic review and meta-analysis. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2019;29(6):911-922. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivz211>
- Diwakar A, Patnaik SS, Hiremath CS, Chalam KS, Dash P. Rupture of sinus of Valsalva — A 15 year single institutional retrospective review: Preoperative heart failure has an impact on postoperative outcome? *Annals of Cardiac Anaesthesia*. 2019;22(1):24-29. [https://doi.org/10.4103/aca.ACA\\_243\\_17](https://doi.org/10.4103/aca.ACA_243_17)

Поступила 01.08.2021

Received 01.08.2021

Принята к печати 27.08.2021

Accepted 27.08.2021

## К юбилею Ирины Евгеньевны Чазовой

### By the anniversary of I.E. Chazova

#### Как цитировать:

К юбилею Ирины Евгеньевны Чазовой. *Кардиологический вестник*. 2021;16(3):81–82.  
<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211603181>

#### To cite this article:

By the anniversary of I.E. Chazova. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(3):81–82. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211603181>



В октябре 2021 г. свой юбилей отмечает Ирина Евгеньевна Чазова — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской Академии наук, заместитель генерального директора по научно-экспертной работе, главный научный сотрудник отдела гипертензии, заведующая кафедрой кардиологии с курсом интервенционных методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, президент Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, президент Евразийской ассоциации кардиологов, вице-президент Национальной ассоциации по борьбе с инсультами, член президиума Российского кардиологического общества,

член Европейского общества кардиологов и Европейского общества пульмонологов, член Главной медицинской комиссии по отбору космонавтов ГК «Роскосмос» и Минздрава России.

Ирина Евгеньевна окончила с отличием «Первый Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова», после чего продолжила обучение в клинической ординатуре по специальности «кардиология» во Всесоюзном кардиологическом научном центре Академии медицинских наук СССР (в настоящее время ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России). Вся последующая жизнь Ирины Евгеньевны была неразрывно связана с Кардиологическим центром, в котором она прошла путь от лаборанта до доктора медицинских наук, профессора, академика РАН.

Ирина Евгеньевна — выдающийся кардиолог, ученый-новатор, внесший огромный вклад в изучение вопросов патогенеза, клиники и лечения легочной и системной гипертензий. Она впервые в СССР в 1980-х годах начала заниматься крайне тяжелой категорией пациентов с первичной легочной гипертензией. В те годы больным с такой нозологией помочь было крайне сложно: специфических средств терапии еще не было создано. Ирина Евгеньевна совместно с американскими коллегами изучала болезнь на клеточном уровне, разрабатывала алгоритмы ее диагностики и лечения. Результатом этой многоплановой работы явилась подготовка и успешная защита И.Е. Чазовой в 1990 г. кандидатской диссертации на тему «Клинико-гемодинамическая характеристика и течение различных форм первичной легочной гипертензии», а в 1997 г. — докторской диссертации: «Первичная легочная гипертензия: вопросы патогенеза и дифференцированных путей лечения».

Впоследствии под ее руководством был создан полноценный регистр пациентов, который продолжает функционировать и в настоящее время, помогая оказывать непосредственную медицинскую помощь и совершенствовать тактику ведения больных с первичной легочной гипертензией.

Под руководством И.Е. Чазовой в России был разработан и внедрен в практику инновационный метод лечения больных с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) — рентгенэндоваскулярная баллонная ангиопластика легочных артерий (ЛА), которая ежедневно помогает спасти жизни пациентам. Благодаря рентгенэндоваскулярной баллонной ангиопластике ЛА многие больные с ХТЭЛГ, которые ранее считались безнадежными, смогли вернуться к полноценной жизни.

Артериальная гипертония — особая сфера интереса акад. И.Е. Чазовой. В результате цикла работ, проведенных под ее руководством, была установлена роль метаболического синдрома и синдрома ночного апноэ во время сна в развитии и прогрессировании артериальной гипертонии. Разработаны диагностические критерии метаболического синдрома, включая его сочетание с синдромом ночного апноэ во время сна, алгоритмы диагностики и оптимальная тактика лечения пациентов с этой патологией для практикующих врачей. Разработаны современные дифференцированные подходы к диагностике и лечению больных с вторичными формами артериальной гипертонии эндокринного генеза, в том числе при редких наследственных формах эндокринного и сосудистого генеза. Под ее руководством впервые в России внедрен в клиническую практику инновационный метод лечения больных с рефрактерным тяжелым течением артериальной гипертонии — метод селективной катетерной абляции почечных симпатических нервов.

Ирина Евгеньевна была инициатором проведения и руководителем крупных многоцентровых исследований в России по изучению эффективности и безопасности антигипертензивных препаратов при разных формах артериальной гипертонии. Она является соавтором разработки трех стандартов медицинской помощи больным АГ для амбулаторно-поликлинических учреждений, стационаров, скорой и неотложной медицинской помощи. В 2005 г. под руководством Ирины Евгеньевны был создан Российский регистр артериальной гипертонии, успешно функционирующий в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России и в настоящее время.

Академику Чазовой принадлежит важнейшая роль в разработке и реализации программы «Артериальная гипертония» в рамках федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями» (2007—2012 гг.), направленной на снижение смертности от заболеваний системы кровообращения в нашей стране.

Благодаря огромной энергии и заслуженному авторитету среди врачей всех регионов Российской Федерации Ирина Евгеньевна стояла у истоков создания Российского медицинского общества по артериальной гипертонии, была инициатором создания национальных рекомендаций по ведению пациентов с АГ.

Она является руководителем известной во всем мире научной школы. За годы своей работы в Кардиоцентре И.Е. Чазова воспитала плеяду талантливых врачей и ученых, работающих во всех уголках России и за рубежом. Ирина Евгеньевна всегда щедро делилась и продолжает отдавать все свои знания и талант ученого-организатора своим коллегам. Ее доброжелательное, внимательное и терпеливое отношение к ученикам во многом помогает их быстрому становлению. Под ее руководством защищены 32 кандидатские диссертации, успешно осуществлено научное консультирование 8 докторских диссертаций, тематика которых посвящена в том числе орфанным заболеваниям.

И.Е. Чазова является главным редактором журналов «Системные гипертензии» и «Терапевтический архив», заместителем главного редактора журналов «Кардиологический вестник» и «Евразийский кардиологический журнал», членом редакционной коллегии целого ряда Российских

журналов: «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», «Российский кардиологический журнал», «Consilium Medicum» «Рациональная фармакотерапия в кардиологии», «Медицина критических состояний», «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний», «Ожирение и метаболизм», международного журнала «OncoReview».

Работа кардиолога и ученого И.Е. Чазовой в стенах родного Кардиоцентра чрезвычайно многогранна. Помимо исполнения обязанностей заместителя генерального директора по научно-экспертной работе, Ирина Евгеньевна с 1999 г. бессменно руководит коллективом отдела гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, заведует кафедрой с курсом интервенционных методов диагностики и лечения Института подготовки кадров высшей квалификации и является председателем диссертационного совета Д 208.073.05 ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. В марте 2011 г. И.Е. Чазова была назначена директором НИИ КК им. А.Л. Мясникова и заместителем генерального директора ФГБУ «РКНПК» Минздрава России по научной работе, а с октября 2015 г. по апрель 2017 г. исполняла обязанности генерального директора ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, совмещая свой пост с работой главного внештатного специалиста-кардиолога Министерства здравоохранения Российской Федерации. С ноября 2019 г. по настоящее время Ирина Евгеньевна является заместителем генерального директора по научно-экспертной работе ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Ирина Евгеньевна имеет нагрудный знак «Отличник здравоохранения», ее труд неоднократно был отмечен наградами различного уровня. В 2003 г. И.Е. Чазовой присуждена Премия, а в 2013 г. вручена Почетная грамота Правительства Российской Федерации за большой вклад в дело охраны здоровья населения и многолетний добросовестный труд. В 2016 г. Указом Президента Российской Федерации И.Е. Чазова награждена медалью ордена «За заслуги перед отечеством» II степени, а в сентябре 2020 г. И.Е. Чазова награждена нагрудным знаком ФМБА России «А.И. Бурназян». Итогом большой работы, проводимой Ириной Евгеньевной в Российских регионах явилось ее награждение Орденом Почета Кузбасса и Медалью «За вклад в развитие кардиологии в Сибири».

Жизнь Ирины Евгеньевны наполнена непрерывным поиском наиболее эффективных методов скрининга, профилактики, диагностики и лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ее необыкновенная способность чувствовать новые веяния в науке, предугадывать перспективные направления и формулировать проблемы нового дня вызывают восхищение и мало кого оставляют равнодушным. Впереди еще множество целей и задач, которые требуют решения и дают импульс к новым научным изысканиям и достижениям.

Глубокоуважаемая Ирина Евгеньевна! В этот прекрасный день примите наши самые искренние поздравления. Желаем Вам здоровья, добра, творческих успехов, неиссякаемой энергии и, конечно, талантливых учеников и последователей, вдохновленных Вашими идеями. Пусть Ваши замечательные качества человека и ученого будут залогом успеха дальнейшей плодотворной работы!

*Редколлегия и читатели журнала  
«Кардиологический вестник»*

## К 80-летию Кухарчука Валерия Владимировича

By the 80<sup>th</sup> anniversary of V.V. Kuharchuk

### Как цитировать:

К 80-летию Кухарчука Валерия Владимировича. *Кардиологический вестник*. 2021;16(3):83–84.  
<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211603183>

### To cite this article:

By the 80th anniversary of V.V. Kuharchuk. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(3):83–84. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211603183>



**30 октября 2021 г. отмечает свой 80-летний юбилей профессор, член-корр. РАН, руководитель отдела проблем атеросклероза Валерий Владимирович Кухарчук.**

Валерий Владимирович Кухарчук руководит Отделом проблем атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России с 2006 г. Вся трудовая биография Валерия Владимировича неразрывно связана с Кардиоцентром, бывшим ВКНЦ АМН СССР и РКНПК Минздрава России, многие годы возглавляемым академиком Е.И. Чазовым.

В.В. Кухарчук родился 30 октября 1941 г. в семье военного в селе Свяжск Зеленодольского района Татарстана, окончил среднюю школу в Москве, по окончании школы работал санитаром в больнице им. С.П. Боткина, в 1960—1963 г. служил в рядах Советской Армии. В 1970 г. окончил 2-й Московский медицинский институт по специаль-

ности «лечебное дело». В этом же году пришел в ординатуру в ВКНЦ АМН СССР, по завершении которой в 1972—1975 гг. продолжил обучение в клинической аспирантуре. В 1975 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Состояние коронарного русла, гемодинамики и сократимости миокарда при мерцательной аритмии», а в 1985 г. — докторскую на тему «Чрескожная транслюминальная ангиопластика в кардиологии — новый метод лечения больных реноваскулярной гипертензией и ишемической болезнью сердца».

В 1970-х гг. В.В. Кухарчук одним из первых участвовал в работе по внедрению в клиническую практику метода селективной коронарной ангиографии. Первым в стране он выполнил чрескожную баллонную ангиопластику почечных артерий при реноваскулярной гипертензии.

С 1983 по 2006 г. В.В. Кухарчук был руководителем Лаборатории гемодиализа и плазмафереза Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. Здесь получили развитие пионерские работы по экстракорпоральным методам очищения крови. Одними из первых в мире и впервые в России сотрудники лаборатории разработали и применили в клинической практике метод иммуносорбции липопротеидов низкой плотности у больных с семейной гиперхолестеринемией, а в 1991 г. впервые в мире был выполнен аферез липопротеида (а).

19 марта 2001 г. В.В. Кухарчуку в составе коллектива авторов была присуждена Премия Правительства Российской Федерации за разработку современных технологий гемафереза в профилактике и лечении патологических состояний в клинической медицине. В 2012 и 2016 гг. В.В. Кухарчук стал лауреатом премии им. А.Н. Климова за выдающиеся достижения в исследованиях профилактики и лечения атеросклероза, учрежденной Российским кардиологическим обществом.

В 2002 г. В.В. Кухарчук был избран член-корреспондентом РАМН, с 2014 г. — член-корреспондентом РАН. В 1986 г. В.В. Кухарчук был награжден орденом Дружбы народов, в 2015 г. — медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением».

В.В. Кухарчук является автором более 340 научных статей в ведущих отечественных и зарубежных журналах, 10 медицинских монографий и руководств.

Валерий Владимирович ведет постоянную научную и педагогическую деятельность. Под его руководством защищено 10 докторских и 24 кандидатские диссертации.

С 1989 по 2006 г. В.В. Кухарчук занимал должность заместителя Генерального директора РКНПК по науке.

Помимо терапевтического афереза, основными направлениями, которые разрабатывал и курирует сегодня Валерий Владимирович, явились атеросклероз и воспаление, длительный прогноз у пациентов после реваскуляризации миокарда, апробация новых препаратов для медикаментозной коррекции дислипидемии, роль традиционных и новых факторов риска атеросклероза в процессах рестеноза и прогрессирования атеросклеротической бляшки у больных стабильной ишемической болезнью сердца.

В 2008 г. Валерий Владимирович основал Национальное Общество Атеросклероза (НОА), журнал «Атеросклероз и дислипидемии», главным редактором которого яв-

лялся до 2021 г., возглавлял Московское городское научное общество кардиологов им. А.Л. Мясникова. Под руководством Валерия Владимировича создан российский регистр больных семейной гиперхолестеринемией.

Валерий Владимирович является членом редколлегии журналов «Атеросклероз», «Атеротромбоз», «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», «Рациональная фармакотерапия в кардиологии», «Атеросклероз и дислипидемии», возглавляет авторские коллективы Российских рекомендаций по коррекции нарушений липидного обмена.

Редакция журнала «Кардиологический вестник» и коллектив ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ желают Валерию Владимировичу Кухарчуку доброго здоровья и благополучия, энергии и дальнейших творческих успехов!

# ПРАВИЛА

## ПОДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ЖУРНАЛЕ «КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК»

Полную версию правил для авторов с примерами оформления списка литературы можно найти по адресу:  
<https://www.cochrane.ru/>

Журнал «Кардиологический вестник» входит в Перечень ведущих российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, а также в международные информационные системы и базы данных, в соответствии с требованиями которых авторы должны соблюдать следующие правила.

**1. Редакционная этика и конфликт интересов.** Оригинальная статья должна иметь визу руководителя и сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа.

Статья должна быть подписана всеми авторами. Нельзя направлять в редакцию работы, опубликованные или ранее направленные для публикации в иных изданиях.

При представлении рукописи авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу.

При наличии спонсоров авторы должны указать их роль в определении структуры исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, а также принятии решения опубликовать полученные результаты. Если источники финансирования не участвовали в подобных действиях, это также следует отметить в прилагаемом бланке направления.

**Информированное согласие.** Запрещается публиковать любую информацию, позволяющую идентифицировать больного (указывать его имя, инициалы, номера историй болезни на фотографиях при составлении письменных описаний и родословных), за исключением тех случаев, когда она представляет большую научную ценность и больной (его родители или опекуны) дал (дали) на это информированное письменное согласие. При получении согласия об этом следует сообщать в публикуемой статье.

**Права человека и животных.** Если в статье имеется описание экспериментов на человеке, необходимо указать, соответствовали ли они этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке (входящего в состав учреждения, в котором выполнялась работа, или регионального) или Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г.

При изложении экспериментов на животных следует указать, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

**Автор несет ответственность за правильность библиографических данных.**

**2. Редакция оставляет за собой право** сокращать и редактировать принятые работы. Датой регистрации статьи считается время поступления окончательного (переработанного в соответствии с замечаниями 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 странице <http://ru.translit.net/?account=bsi>), далее следуют выходные данные — год, том, номер, страницы. В круглые скобки помещают язык публикации (In Russ.). В конце библиографического описания помещают DOI статьи, если таковой имеется.

Не следует ссылаться на журнальные статьи, публикации которых не содержат перевода названия на английский язык.

#### 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: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu*. M.: Media Sfera; 2008. (In Russ.).

Часть книги:

1. *Инфекции, передаваемые половым путем*. Под ред. Аковбяна В.А., Прохоренкова В.И., Соколовского Е.В. М.: Медиа Сфера; 2007:11-33. *Infektsii, peredavaemye polovym putem*. Pod red. Akovbyana VA, Prokhorenkova VI, Sokolovskogo EV. M.: Media Sfera; 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.



МЕДИА  
СФЕРА

# ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛЫ ИЗДАТЕЛЬСТВА

на сайте [mediasphera.ru](http://mediasphera.ru)



#### Подписка на почте:

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

#### Подписка через агентства, в том числе для юридических лиц:

- «Агентство Книга-Сервис»: [акс.ru](http://акс.ru)
- «Урал-Пресс»: [ural-press.ru](http://ural-press.ru)

#### По вопросам подписки:

- [zakaz@mediasphera.ru](mailto:zakaz@mediasphera.ru)
- +7 495 482 4329

# Санофи — №1 среди производителей телмисартанов в России<sup>1</sup>



## Жизнь пациента — ценность!<sup>2-4</sup>



**Телзап® — лидер по рекомендациям среди врачей<sup>5</sup>**



**Телзап® — это широкий спектр дозировок и форм выпуска<sup>6-8</sup>**



**Телзап® — это качество от одного из ведущих<sup>9</sup> европейских производителей<sup>7, 10</sup>**

Реклама

1. Согласно данным баз ООО «АЙКЬЮВИА Солюшнс» «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ», «Бюджетный аудит (искл. ДЛО и РЛО)», «ДЛО (ОНЛС/ВЗН) в РФ» и «Региональная льгота в РФ», по итогам периода январь–апрель 2021 года корпорация Санофи занимает позицию №1 по объему продаж в таблетках среди лекарственных препаратов, содержащих телмисартан (МНН телмисартан, гидрохлоротиазид + телмисартан и амлодипин + телмисартан) [Эл. ресурс] // URL: [https://docsfera.ru/upload/pdf/sanofi\\_leader\\_2021\\_04\\_28.pdf](https://docsfera.ru/upload/pdf/sanofi_leader_2021_04_28.pdf). (дата последнего доступа: 20.07.2021). 2. Согласно данным баз ООО «АЙКЬЮВИА Солюшнс» «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ», «Бюджетный аудит (искл. ДЛО и РЛО)», «ДЛО (ОНЛС/ВЗН) в РФ» и «Региональная льгота в РФ», на российском фармацевтическом рынке по итогам периода январь–апрель 2021 года корпорация Санофи занимает позицию №3 по объему продаж в рублях в оптовых ценах. [Эл. ресурс] // URL: [https://docsfera.ru/upload/pdf/sanofi\\_top\\_3\\_iqvia\\_2021\\_04.pdf](https://docsfera.ru/upload/pdf/sanofi_top_3_iqvia_2021_04.pdf) (дата последнего доступа: 20.07.2021). 3. ONTARGET Investigators // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 358. — P. 1547–1559 (исследование ОНТАРГЕТ // Мед. журнал Новой Англии. — 2008. — Т. 358. — С. 1547–1559). 4. TRANSCEND Investigators // Lancet. — 2008. — Vol. 372. — P. 1174–1183 (исследование ТРАНСЦЕНД // Ланцет. — 2008. — Т. 372. — С. 1174–1183). 5. По данным Prindex™ на первый квартал 2021 года, препараты группы Телзап занимают первое место в рейтинге назначений препаратов, содержащих телмисартан в моноформе и в комбинации с амлодипином и/или гидрохлоротиазидом, в коммерческом сегменте совокупно врачами 16 специальностей амбулаторно-поликлинического звена [Эл. ресурс] // URL: [https://docsfera.ru/upload/pdf/ipsos\\_telzap\\_prescriptions\\_q1\\_2021\\_full.pdf](https://docsfera.ru/upload/pdf/ipsos_telzap_prescriptions_q1_2021_full.pdf) (дата последнего доступа: 20.07.2021). 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Телзап® (ЛП-№(000065)-(РГ-РУ) от 28.05.2020). 7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Телзап® Плюс ЛП-№(000182)-(РГ-РУ) от 30.03.2021. 8. Инструкция по медицинскому применению препарата Телзап® АМ ЛП-005472 от 20.09.2019. 9. Согласно данным баз ООО «АЙКЬЮВИА Солюшнс» «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ» «Бюджетный аудит (искл. ДЛО и РЛО)» «ДЛО (ОНЛС/ВЗН) в РФ» и «Региональная льгота в РФ» корпорация Санофи входит в топ-3 по объему продаж в оптовых ценах по состоянию на апрель 2021 года. [Эл. ресурс] // URL: [https://docsfera.ru/upload/pdf/sanofi\\_top\\_3\\_iqvia\\_2021\\_04.pdf](https://docsfera.ru/upload/pdf/sanofi_top_3_iqvia_2021_04.pdf) (дата последнего доступа: 20.07.2021). 10. Государственный реестр лекарственных средств [Эл. ресурс] // <https://goo.su/67f5> (дата последнего доступа: 20.07.2021).

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.  
АО «Санофи Россия», 125009, Москва, ул. Тверская, д. 22, тел.: (495) 721-14-00, [www.sanofi.ru](http://www.sanofi.ru).  
MAT-RU-2102912 – 1.0 – 07/2021.