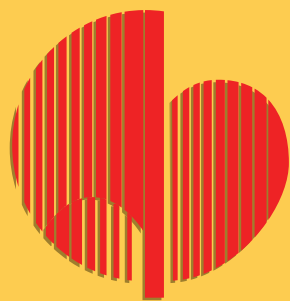


НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ



# КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

№ 1, 2022

Том XVII



ISSN 2077-6764

ФГБУ «НМИЦ кардиологии»  
Минздрава России

Издательство «Медиа Сфера»

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

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

**Издательство «Медиа Сфера»:**

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

**Адрес для корреспонденции:**

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

**Адрес редакции:**

121552, Москва, 3-я Черепковская, 15а  
Тел.: (495) 414-72-77  
e-mail: vestnik@cardio.ru  
<https://cardioweb.ru/kardiologicheskij-vestnik>

Адрес для подачи статей:  
<http://www.cochrane.ru>

Сотрудники редакции:  
д.м.н. А.Л. Комаров (научный редактор)  
Тел.: (495) 414-72-77  
М.В. Костюкович, Е.В. Козлова  
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 29.03.2022  
Формат 60×90 1/8; тираж 5000 экз.  
Усл. печ. л. 12  
Заказ №1604  
Отпечатано в ООО «ПКФ СОЮЗ-ПРЕСС»

# КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Том 17

№ 1 • 2022

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

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

**ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

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

**ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ**

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

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

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

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

К.Г. Адамян (Ереван, Армения), академик НАН, профессор, д.м.н.  
В.А. Азизов (Баку, Азербайджан), профессор, д.м.н.  
П.Я. Довгалецкий (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

№1' 2022

Vol. XVII

# Russian Cardiology Bulletin

Vol. 17

No. 1 • 2022

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](mailto:info@mediasphera.ru)  
[www.mediasphera.ru](http://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](mailto:reklama@mediasphera.ru)

Subscription department:

(495) 482-53-36

E-mail: [zakaz@mediasphera.ru](mailto: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.V. Kozlova**

e-mail: [vestnik@cardio.ru](mailto:vestnik@cardio.ru)

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

### EDITOR-IN-CHIEF

S.A. Boytsov (Moscow, Russia)

### DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

I.E. Chazova (Moscow, Russia)

R.S. Akchurin (Moscow, Russia)

E.V. Parfenova (Moscow, Russia)

### EXECUTIVE SECRETARY

S.N. Nakonechnikov (Moscow, Russia)

A.A. Skvortsov (Moscow, Russia)

### ASSOCIATE EDITORS

F.T. Ageev (Moscow, Russia)

D. Baldassarre (Milan, Italy)

O.L. Barbarash (Kemerovo, Russia)

T.V. Byzova (Cleveland, USA)

A.S. Galyavich (Kazan, Russia)

S.P. Golitsyn (Moscow, Russia)

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

V.I. Kapelko (Moscow, Russia)

A.M. Karaskov (Novosibirsk, Russia)

R.S. Karpov (Tomsk, Russia)

Yu.A. Karpov (Moscow, Russia)

V.V. Kuharchuk (Moscow, Russia)

I.V. Medvedeva (Tyumen, Russia)

E.V. Oshchepkova (Moscow, Russia)

A.N. Samko (Moscow, Russia)

V.B. Sergienko (Moscow, Russia)

V.P. Shirinskiy (Moscow, Russia)

S.N. Tereshchenko (Moscow, Russia)

S.K. Ternovoy (Moscow, Russia)

V.A. Tkachuk (Moscow, Russia)

### EDITORIAL BOARD

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

**ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ**

- Борзов Е.А., Латыпов Р.С., Васильев В.П., Галяутдинов Д.М., Ширяев А.А., Акчури Р.С.*  
Коронарное шунтирование с кардиоopleгией и на работающем сердце у больных с диффузным поражением коронарных артерий ..... 5

**ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ**

- Смирнова М.Д., Свирида О.Н., Бланкова З.Н., Агеев Ф.Т.*  
Атеросклероз и депрессия. Связи очевидные и неочевидные. Часть II ..... 14
- Романов Ю.А.*  
SARS-CoV-2, COVID-19 и сердечно-сосудистые осложнения: взгляд с позиции сосудистого эндотелия ..... 21

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

- Матвеева Н.А., Баулина Н.М., Киселев И.С., Титов Б.В., Фаворова О.О.*  
Повышенный уровень микроРНК miR-375 в культуре эндотелиальных клеток HUVEC влияет на экспрессию генов, вовлеченных в развитие сердечно-сосудистых заболеваний ..... 29
- Белоусова Е.С., Микашинович З.И., Виноградова Е.В.*  
Влияние симвастатина на антиоксидантную защиту миокарда крыс с гиперхолестеринемией ..... 36
- Шарапова Ю.Ш., Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Сапельников О.В., Акчури Р.С., Терещенко С.Н.*  
Клинические эффекты модуляции сердечной сократимости при различных формах фибрилляции предсердий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ..... 42
- Сорокин И.Н., Айвазьян С.А., Сапельников О.В., Горшенин К.Г., Буслаева С.И., Дворникова М.И.*  
Новый метод профилактики повреждения пищевода при криобаллонной абляции устьев легочных вен при фибрилляции предсердий. (Пилотное исследование) ..... 52
- Соболев А.В., Кожемякина Е.Ш., Курбонбекова Н.Х., Каспарова А.М., Мартынюк Т.В.*  
Особенности суточной вариабельности синусового ритма у больных идиопатической легочной гипертензией различной тяжести ..... 58
- Комиссарова С.М., Красько О.В., Ринейская Н.М., Севрук Т.В., Устинова И.Б.*  
Факторы риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с изолированной некомпактной кардиомиопатией ..... 67
- Зайковский В.Ю., Ширяев А.А., Акчури Р.С., Васильев В.П., Галяутдинов Д.М., Власова Э.Е., Андреев А.В., Мукимов Ш.Д.*  
Ранние и годовые результаты коронарного шунтирования у пациентов с диаметром коронарных артерий менее 1,5 мм и их сравнение с результатами операций у пациентов с более крупными сосудами сердца ..... 75

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

- Сумароков А.Б., Чубыкина У.В., Ежов М.В.*  
Рабдомиолиз — редкое осложнение при лечении статинами. Клиническое наблюдение и обзор литературы ..... 84

**ЮБИЛЕЙ**

- К 75-летию со дня рождения академика Юрия Леонидовича Шевченко ..... 93

- ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ** ..... 94

**FRONT-PAGE ARTICLE**

*Borzov E.A., Latypov R.S., Vasiliev V.P., Galyautdinov D.M., Shiryaev A.A., Akchurin R.S.*  
 On-pump and off-pump coronary artery bypass grafting in patients with diffuse coronary artery disease . . . . . 5

**REVIEW ARTICLES**

*Smirnova M.D., Svirida O.N., Blankova Z.N., Ageev F.T.*  
 Atherosclerosis and depression. Obvious and non-obvious relationships. Part II . . . . . 14

*Romanov Yu.A.*  
 SARS-CoV-2, COVID-19, and cardiovascular complications from the position of vascular endothelium . . . . . 21

**ORIGINAL ARTICLES**

*Matveeva N.A., Baulina N.M., Kiselev I.S., Titov B.V., Favorova O.O.*  
 Overexpression of miRNA miR-375 in HUVEC endothelial cell culture affects the expression of genes involved in the development of cardiovascular diseases . . . . . 29

*Belousova E.S., Mikashinowich Z.I., Vinogradova E.V.*  
 Influence of simvastatin on myocardial antioxidant protection in rats with hypercholesterolemia . . . . . 36

*Sharapova Y.Sh., Safiullina A.A., Uskach T.M., Sapelnikov O.V., Akchurin R.S., Tereshchenko S.N.*  
 Clinical effects of cardiac contractility modulation in patients with chronic heart failure and various forms of atrial fibrillation . . . . . 42

*Sorokin I.N., Ayyazyan S.A., Sapelnikov O.V., Gorshenin K.G., Buslaeva S.I., Dvornikova M.I.*  
 A new method for prevention of the esophageal lesion following cryoballoon ablation for atrial fibrillation . . . . . 52

*Sobolev A.V., Kozhemyakina E.Sh., Qurbonbekova N.Kh., Kasparova A.M., Martynyuk T.V.*  
 Features of daily variability of sinus rhythm in patients with idiopathic pulmonary hypertension of varying severity . . . . . 58

*Komissarova S., Krasko O., Rineiska N.M., Sevruk T.V., Ustinova I.B.*  
 Risk factors of adverse cardiovascular events in patients with isolated non-compaction cardiomyopathy . . . . . 67

*Zaikovskii V.Y., Shiryaev A.A., Akchurin R.S., Vlasova E.E., Vasiliev V.P., Galyautdinov D.M., Andreev A.A., Mukimov Sh.D.*  
 Early and annual outcomes of coronary artery bypass grafting in patients with coronary arteries less than 1.5 mm and their comparison with postoperative outcomes in patients with larger coronary arteries . . . . . 75

**CASE REPORT**

*Sumarokov A.B., Chubykina U.V., Ezhov M.V.*  
 Rhabdomyolysis is a rare complication of statin therapy. Case report and literature review . . . . . 84

**ANNIVERSARY**

To the 75<sup>th</sup> anniversary to Yu.L. Schevchenko . . . . . 93

**INSTRUCTION FOR AUTHORS** . . . . . 94

## Коронарное шунтирование с кардиopleгией и на работающем сердце у больных с диффузным поражением коронарных артерий

© Е.А. БОРЗОВ, Р.С. ЛАТЫПОВ, В.П. ВАСИЛЬЕВ, Д.М. ГАЛЯУТДИНОВ, А.А. ШИРЯЕВ, Р.С. АКЧУРИН

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

### Резюме

Диффузное поражение коронарного русла обуславливает сложность инвазивного лечения и худший прогноз в структуре заболевания ишемической болезнью сердца. Предшествующие чрескожные коронарные вмешательства, повышение среднего возраста, уровня коморбидности оперируемых пациентов с сопутствующим сахарным диабетом и дислипидемией ведут к увеличению встречаемости диффузного поражения коронарных артерий. В настоящее время не существует единого алгоритма выбора тактики реваскуляризации у таких больных, которые нуждаются в сложных реконструктивных вмешательствах с эндартерэктомией и шунтопластикой, что усложняет оценку результатов оперативного лечения. В обзоре представлены различные технические особенности прямой реваскуляризации миокарда у больных с диффузным поражением коронарных артерий с применением эндартерэктомии и шунтопластики. Проанализирован опыт проведения коронарного шунтирования на работающем сердце и в условиях искусственного кровообращения.

**Ключевые слова:** коронарное шунтирование, диффузное поражение коронарных артерий, коронарное шунтирование на работающем сердце, искусственное кровообращение.

### Информация об авторах:

Борзов Е.А. — <https://orcid.org/0000-0003-4957-5182>

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

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

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

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

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

**Автор, ответственный за переписку:** Борзов Е.А. — e-mail: borzov-egor94@yandex.ru

### Как цитировать:

Борзов Е.А., Латыпов Р.С., Васильев В.П., Галаяудинов Д.М., Ширяев А.А., Акчурин Р.С. Коронарное шунтирование с кардиopleгией и на работающем сердце у больных с диффузным поражением коронарных артерий. *Кардиологический вестник*. 2022;17(1):5–13. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2022170115>

## On-pump and off-pump coronary artery bypass grafting in patients with diffuse coronary artery disease

© Е.А. BORZOV, R.S. LATYPOV, V.P. VASILIEV, D.M. GALYAUTDINOV, A.A. SHIRYAEV, R.S. AKCHURIN

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

### Abstract

Patients causes difficulties in invasive treatment and worse prognosis in the structure of ischemic heart disease. Previous percutaneous coronary interventions, high comorbidity of elderly patients with concomitant diabetes mellitus and dyslipidemia lead to an increased amount of diffuse coronary artery disease. Currently, there is no consensus regarding the choice of surgical technique for revascularization in these patients. Indeed, they often require complex reconstructive endarterectomy and bypass coronary plastics, which complicates the assessment of the results of surgical treatment. The review presents various technical features of direct myocardial revascularization with endarterectomy and angioplasty in patients with diffuse coronary artery disease using endarterectomy and bypass coronary plastics. The experience of performing surgical methods of coronary bypass grafting on a beating heart and in conditions of artificial blood supply is analyzed.

**Keywords:** coronary artery bypass grafting, diffuse coronary artery disease, off-pump coronary artery bypass grafting, cardiopulmonary bypass.

### Information about the authors:

Borzov E.A. — <https://orcid.org/0000-0003-4957-5182>

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

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

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

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

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

Corresponding author: Borzov E.A. — e-mail: borzov-egor94@yandex.ru

#### To cite this article:

Borzov EA, Latypov RS, Vasiliev VP, Galyautdinov DM, Shiryaev AA, Akchurin RS. On-pump and off-pump coronary artery bypass grafting in patients with diffuse coronary artery disease. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(1):5–13. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2022170115>

## Введение

Впервые коронарное шунтирование (КШ) как хирургический метод лечения ишемической болезни сердца (ИБС) было выполнено Р.Н. Goetz и соавт. в 1960-х годах и проводилось без искусственного кровообращения (ИК) [1].

В СССР КШ на работающем сердце было проведено 25 февраля 1964 г. в I Ленинградском медицинском институте им. И.П. Павлова профессором В.И. Колесовым [2]. Далее в 1967 г. аргентинский хирург R. Favaloro, работавший в Кливлендской клинике, выполнил первое аутовенозное КШ без ИК [3]. Однако это, скорее, была вынужденная хирургическая тактика, так как разработанный в 1953 г. аппарат ИК нуждался в значительной доработке. В дальнейшем благодаря совершенствованию аппарата ИК традиционное КШ, выполняемое на остановленном сердце, стало «золотым стандартом» реваскуляризации миокарда.

И только в 1985 г. исследователи F.J. Venetti и E. Bufolo возродили интерес к проведению КШ на работающем сердце, показав, что такая хирургическая тактика является минимально инвазивным вмешательством, снижает частоту ранних осложнений и связанные с этим материальные расходы [4, 5].

В последние десятилетия отмечается устойчивая тенденция к росту заболеваемости ИБС, связанная с многочисленными факторами, в том числе с увеличением продолжительности жизни населения и доли пациентов пожилого возраста. Растущее число выполняемых чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и увеличение доли коморбидных пациентов с сопутствующим сахарным диабетом и дислипидемией повышают частоту встречаемости диффузного поражения коронарных артерий (КА) (рис. 1) [6, 7].

В свою очередь, диффузный коронаросклероз можно расценивать как независимый предиктор высокой госпитальной смертности и худших результатов хирургического лечения [8]. Диффузное поражение значительно затрудняет возможности проведения реваскуляризации и снижает ее эффективность. Данная категория пациентов нуждается в применении более сложных коронарных реконструкций с выполнением коронарной эндартерэктомии (КЭ) и шунтопластики (ШП). Такие пациенты часто не расцениваются как кандидаты для КШ без ИК. Поэтому вопрос о возможности применения минимально травматичных хирургических подходов без ИК и сравнение с результатами операций на остановленном сердце при диффузном поражении КА остается актуальным.

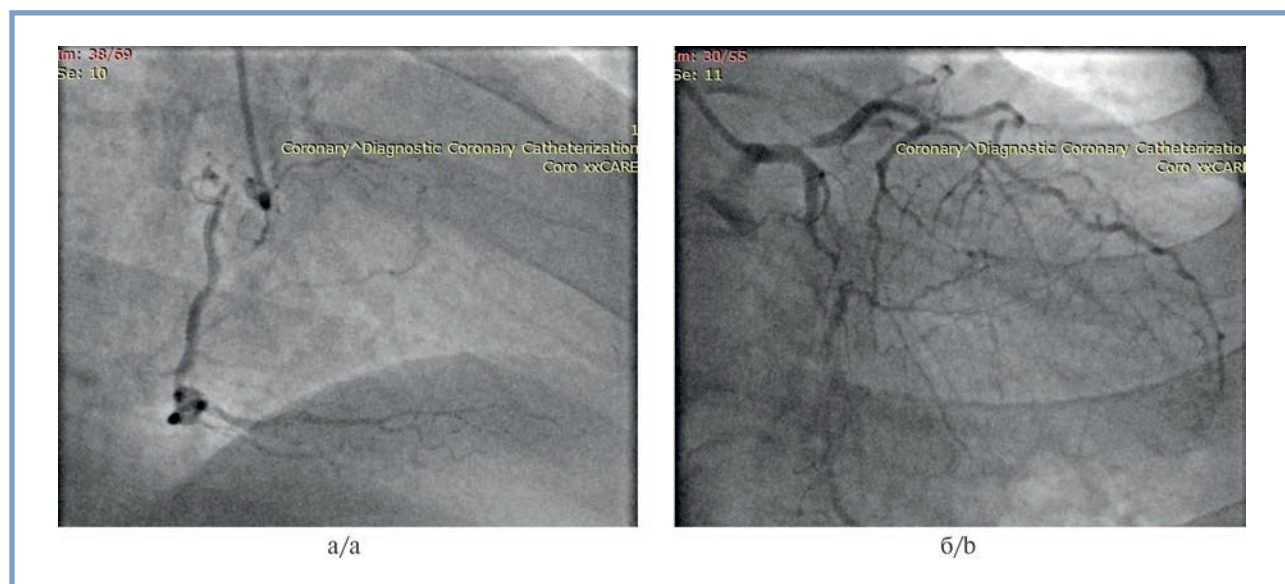


Рис. 1. Диффузное поражение коронарных артерий.

а — правая коронарная артерия (ПКА); б — левая коронарная артерия (ЛКА).

Fig. 1. Diffuse coronary artery lesions.

1.1 — RCA; 1.2 — LCA.

Цель обзора — анализ и сравнение непосредственных и отдаленных результатов методик КШ с применением сложных коронарных реконструкций (КЭ и ШП) на работающем (off-pump coronary artery bypass, OPCAB) и остановленном сердце в условиях ИК у пациентов с диффузным поражением коронарного русла.

Нами проведен поиск в системах PubMed, Google Scholar, Scopus с 1981 по 2021 гг., с последующим анализом литературных источников на английском и русском языках с использованием следующих ключевых слов: coronary artery bypass grafting, diffuse coronary artery disease, off-pump coronary artery bypass, операция коронарного шунтирова-

**Основные исследования, посвященные изучению коронарного шунтирования при диффузном поражении коронарных артерий**  
**Trials devoted to CABG for diffuse coronary artery lesions**

| Автор, год                      | Тип исследования                                  | Цель исследования  | Пациенты и методы   | ПИМ (%) | Результаты   |
|---------------------------------|---|--|---|---------|--|
| Wallsh и соавт. [21], 1981      | Ретроспективное наблюдательное исследование       | Оценка операционной летальности и 5-летней выживаемости после КШ+КЭ  | Закрытая КЭ<br>263 пациентам:<br>ПКА — 254;<br>ПМЖВ — 17  | 4,9     | Операционная летальность — 2,3%;<br>5-летняя выживаемость — 99,2%  |
| Halim и соавт. [17], 1982       | Ретроспективное наблюдательное исследование       | Оценка операционной летальности, отдаленной выживаемости, ранней и поздней проходимости шунтов после КШ+КЭ | Закрытая КЭ<br>608 пациентам:<br>ПКА — 329;<br>ПМЖВ — 227;<br>ОА — 52   | 15      | Операционная летальность — 4,3%. Отдаленная выживаемость (47 мес) — 91%; ранняя проходимость по шунтам — 85%; поздняя (1 год и более) — 77%  |
| Livesay и соавт. [13], 1986     | Ретроспективное наблюдательное исследование       | Оценка операционной летальности, 5- и 10-летней выживаемости после КШ+КЭ                                   | 3369 КШ с КЭ. ПКА закрытая. ПМЖВ открытая КЭ  | 5,4     | Операционная летальность с 1970—1976 гг. — 6,4%; с 1977—1984 гг. — 3,5%.<br>5-летняя выживаемость — 86%;<br>10-летняя — 67%  |
| Sundt и соавт. [14], 1999       | Ретроспективное наблюдательное исследование       | Оценка 30-дневной летальности после выполнения изолированной и мультиартериальной КЭ с КШ                  | 177 КШ с КЭ.<br>100 закрытых КЭ из ПКА. 52 открытых из ПМЖВ,<br>18 открытых из ОА,<br>7 многососудистых КЭ              | 6       | 30-дневная летальность составила 7% для ПКА, 0% — для ПМЖВ, 17% — для огибающей, 14% — при мультиартериальной эндартерэктомии ( $p=0,20$ ).<br>5-летняя выживаемость — 76% при КЭ из ПКА; 75% — при КЭ из ПМЖВ и ОА ( $p=0,91$ ) |
| Shapira и соавт. [15], 1999     | Ретроспективное наблюдательное исследование       | Сравнение операционной летальности после КШ+КЭ и КШ без КЭ. Оценка 5-летней выживаемости после КШ+КЭ       | 151 КШ с КЭ.<br>Закрытых КЭ — 89%. Открытых КЭ — 11%  | 3       | Операционная летальность: КШ+КЭ — 2%, КШ без КЭ — 1,2%.<br>5-летняя выживаемость для КШ+КЭ составила 70%   |
| Srivella и соавт. [23], 2004    | Ретроспективное наблюдательное исследование       | Сравнение операционной летальности после КШ+КЭ и КШ без КЭ. Оценка 5- и 10-летней выживаемости после КШ+КЭ | 1478 КШ с КЭ.<br>ПКА — 758;<br>ПМЖВ — 714;<br>ОА — 304  | 4,2     | Операционная летальность: КШ+КЭ — 3,2%, КШ без КЭ — 2,2% ( $p=0,03$ ).<br>5- и 10-летняя выживаемость для КШ+КЭ составила 83 и 74% соответственно.   |
| Ariyaratnam и соавт. [20], 2012 | Ретроспективное наблюдательное исследование       | Оценка операционной летальности и долгосрочной выживаемости  | 801 КШ с КЭ.<br>ПКА — 558;<br>ПМЖВ — 283  | 0       | Операционная летальность: 2,6%.<br>5-летняя выживаемость — 86%;<br>10-летняя выживаемость — 70%;<br>18-летняя выживаемость — 46%   |
| Myers и соавт. [40], 2011       | Ретроспективное наблюдательное исследование       | Сравнение операционной летальности, 5- и 10-летней выживаемости  | 224 КШ с открытой КЭ из ПМЖВ.<br>101 КЭ и шунт пластика из БПВ — группа А;<br>123 КЭ и шунт пластика из ЛВГА — группа В | 4       | Операционная летальность: группа А — 3,0%; группа Б — 4,1%.<br>5-летняя выживаемость: группа А — 78,6%, группа Б — 87,1%.<br>10-летняя: группа А — 45,5%, группа Б — 49,4%.  |
| Erdinc и соавт. [28], 2014      | Литературный обзор, в который включен 71 источник | Сравнение периоперационной смертности и 30-дневных результатов между КШ+КЭ без ИК и с ИК                   | 341 пациент КШ+КЭ (225 без ИК; 116 с ИК)  | 6,1     | Периоперационная смертность от 0 до 2,8%. Эквивалентные 30-дневные результаты летальности и частоты ИМ между группами КЭ с ИК и без ИК   |

Окончание таблицы см. на след. странице.



Основные исследования, посвященные изучению коронарного шунтирования при диффузном поражении коронарных артерий  
Trials devoted to CABG for diffuse coronary artery lesions

| Автор, год                         | Тип исследования                                      | Цель исследования   | Пациенты и методы  | ПИМ (%)   | Результаты  |
|------------------------------------|---|---|--|---|---|
| Soylu и соавт. [39], 2014          | Литературный обзор, в который включено 155 источников | Сравнение результатов КШ в сочетании открытой и закрытой КЭ   | 1203 пациента (915 открытых КЭ, 288 закрытых КЭ)                           | 7,3   | Открытая КЭ приводит к более низкой 30-дневной летальности. Среднесрочная и долгосрочная проходимость кондуита лучше при открытой КЭ. 3-, 4- и 5-летняя выживаемость выше при открытой КЭ |
| Qiu и соавт. [32], 2014            | Ретроспективное наблюдательное исследование           | Сравнение периоперационной смертности, госпитальной летальности   | 212 пациентов КШ+КЭ (92 КШ+КЭ на работающем сердце, 120 КШ+КЭ на ИК)       | 2,8   | Периоперационная смертность: без ИК — 1,1%; с ИК — 1,7%. Госпитальная летальность: сопоставима в обеих группах  |
| Wang и соавт. [16], 2015           | Метаанализ (PRISMA)                                   | Сравнение краткосрочных и долгосрочных результатов КШ+КЭ по сравнению с изолированным АКШ                             | 63730 пациентов  | ПИМ в группе КШ+КЭ в 2,92 раза выше, чем после изолированного АКШ | Худшие краткосрочные результаты в группе АКШ+КЭ. Долгосрочная выживаемость сопоставима  |
| Nishigawa и соавт. [33], 2015      | Ретроспективное наблюдательное исследование           | Оценка 30-дневной летальности и проходимость шунтов после КШ с КЭ при изолированно пораженной ПМЖВ без ИК             | 194 пациентам на работающем сердце выполнена КЭ из ПМЖВ с ШП ЛВГА          | 8,8   | 30-дневная летальность — 1,0%. Проходимость ПМЖВ по данным ранней послеоперационной шунтографии — 93,3% (181/194)   |
| Sabzi и соавт. [34], 2017          | Ретроспективное наблюдательное исследование           | Сравнение краткосрочной и долгосрочной выживаемости КШ с КЭ и без таковой на работающем сердце                        | 474 пациентам выполнено изолированное КШ, из них 69 — с КЭ                 | 4,2% в группе КШ без КЭ; 0% в группе КШ с КЭ                      | Краткосрочная и долгосрочная выживаемость сопоставима в обеих группах   |
| Shen Jin Qiang и соавт. [35], 2019 | Ретроспективное наблюдательное исследование           | Сравнение смертности при изолированном шунтировании ПМЖВ с использованием шунт пластики с КЭ без ИК и таковыми без КЭ | 63 пациента с диффузно пораженной ПМЖВ. 18 пациентам выполнена открытая КЭ | 3,2   | Период наблюдения составлял 24,2±9,5 мес со смертностью 1,7% от всех причин. Проходимость шунтов составляла 88,1% в группе с КЭ   |
| Chuan Wang и соавт. [36], 2019     | Метаанализ  | Сравнение выживаемости после КШ+КЭ и изолированного КШ  | 10529 пациентов. 1925 выполнено КШ+КЭ, 8604 классическое КШ                | —   | Долгосрочная выживаемость была сопоставима в обеих группах (1,13% в группе с КЭ и 1,39% без КЭ)   |
| Chuan Wang и соавт. [37], 2019     | Метаанализ  | Сравнение ранней смертности после КШ+КЭ и изолированного КШ   | 21752 пациента. 3352 выполнено КШ+КЭ и 18400 изолированное КШ              | —   | Пациенты из группы КШ+КЭ имели статистически значимо более высокий уровень ранней смертности, нежели из группы изолированного КШ  |
| Pengxiong и соавт. [22], 2019      | Ретроспективное наблюдательное исследование           | Сравнение места выполнения КЭ в различных КА  | 290 пациентов. КЭ выполнялась: 46 — из ПМЖВ, 30 — из ОА, 194 — из ПКА      | Достоверной разницы в 2 группах не наблюдалось                    | Достоверных различий по месту выполнения КЭ среди 3 групп выявлено не было  |
| Xieraili и соавт. [38], 2020       | Ретроспективное наблюдательное исследование           | Оценка среднесрочных результатов после выполнения КШ+КЭ   | 198 пациентам выполнено КШ+КЭ  | 1,5   | Операционная летальность 1,5%, 3- и 5-летняя выживаемость была 98,0 и 95,9%   |

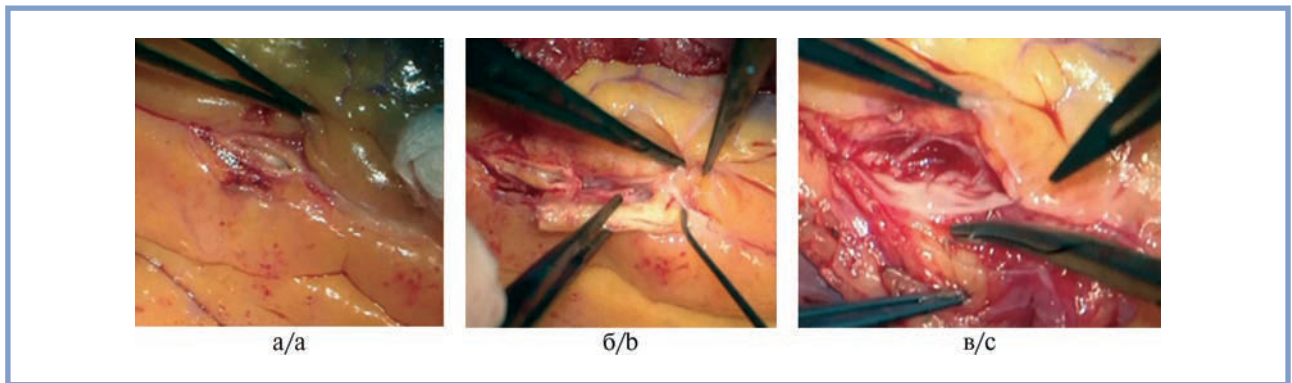
Примечание. ПИМ — периоперационный инфаркт миокарда; КШ — коронарное шунтирование; КЭ — коронарная эндартерэктомия; ПКА — правая коронарная артерия; ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь; ОА — огибающая артерия; ЛВГА — левая внутренняя грудная артерия; ИК — искусственное кровообращение; ИМ — инфаркт миокарда; БПВ — большая подкожная вена; АКШ — аортокоронарное шунтирование.

ния, диффузное поражение коронарных артерий, коронарное шунтирование на работающем сердце.

В обзор включены 19 исследований (таблица), в которых описывались методики КШ у пациентов с диффузным

поражением КА, анализировались осложнения и результаты после вмешательства.

Впервые КЭ была проведена в 1957 г. С.Р. Bailey и соавт. [9], а в 1958 г. W.P. Longmire и соавт. доложили об успешно



**Рис. 2.** Интраоперационные фото коронарной эндартерэктомии из диффузно пораженной передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ). а — артериотомия ПМЖВ; б — эндартерэктомия из ПМЖВ; в — пролонгированный анастомоз.

**Fig. 2.** Intraoperative images of endarterectomy from LAD.

a — arteriotomy of LAD; b — endarterectomy of LAD; c — extended anastomosis.

выполненной КЭ во время проведения первой операции маммаро-коронарного шунтирования [3, 10].

Однако большинство публикаций ранних лет свидетельствуют о высокой частоте периоперационных осложнений и летальности, связанных с КЭ. Так, V. Parsonnet и соавт. сообщили о 15% операционной летальности для 45 пациентов после КЭ, вследствие чего интерес к процедуре значительно сократился [11, 12].

В крупнейшем исследовании, включающем 3369 пациентов с КЭ, J.J. Livesay и соавт. представили сведения о значительном снижении ранней смертности после КЭ с 6,5 до 3,5%, в период с 1970—1976 гг. до периода 1977—1984 гг. [13]. В последующем несколько исследований показали, что операционная смертность после КЭ составляет от 2 до 8,6% [14, 15].

В 2015 г. J. Wang и соавт. [16] опубликовали метаанализ (PRISMA), включающий в себя 30 обсервационных исследований ( $n=63\,730$ ). Метаанализ продемонстрировал, что операция КЭ+КШ была связана со значительным повышением 30-дневной послеоперационной смертности от всех причин по сравнению с изолированным КШ, особенно в подгруппе пациентов с профилем высокого риска и пациентов с диффузным поражением. Исследователи делают выводы, что время ИК при КЭ+КШ обычно больше, чем во время изолированного КШ, что вызывает ишемически-реперфузионное повреждение и приводит к худшим результатам.

Однако долгосрочная выживаемость была сопоставима в группах сравнения, что может указывать на благоприятное влияние полной реваскуляризации с помощью КЭ+КШ у пациентов с диффузным поражением КА.

Такое мнение подтверждают и О.М. Shariga и соавт., которые сообщают, что уровень смертности и возврата стенокардии после КШ с КЭ аналогичен для КШ без КЭ, поэтому КЭ сама по себе не является независимым предиктором периоперационного инфаркта миокарда (ПИМ) [15]. ПИМ после КЭ чаще всего происходит вследствие контакта участка артерии, лишенного эндотелия после эндартерэктомии, с кровотоком, что запускает коагуляционный каскад, приводящий к образованию тромба. В силу этого ПИМ является наиболее частым периоперационным осложнением у пациентов, перенесших КЭ, с зарегистрированной частотой от 1,5 до 15% [17]. R. Tivuvorati и соавт. констатировали, что на показатели смертности при КЭ в сравнении

с изолированным КШ влияют сопутствующие заболевания (почечная недостаточность, сахарный диабет и нарушение функции левого желудочка) [18].

Касательно отдаленных результатов в ряде публикаций отмечена 5-летняя выживаемость от 71 до 90% [14, 15, 19]. По данным Р. Aiyaratnam и соавт., медиана выживаемости после КЭ составила 16 лет, а 10- и 18-летняя выживаемость — 70 и 46% соответственно [20].

В опубликованных данных также обсуждается вопрос о месте выполнения КЭ: первоначально правая коронарная артерия (ПКА) была выбрана в качестве наиболее удобного сосуда для КЭ в силу большего диаметра артерии и, следовательно, упрощенной техники выполнения анастомоза и снижения рисков его несостоятельности [21]. Z. Pengxiang и соавт. [22] в 2019 г. опубликовали результаты исследования ( $n=290$ ), в котором продемонстрировали, что показатели среднесрочной смертности, частоты возникновения больших неблагоприятных кардио- и цереброваскулярных нежелательных событий были сопоставимы при проведении КЭ в условиях на работающем сердце из различных КА, а общая периоперационная летальность составила 1%. Поэтому КЭ из различных КА имеет равные степени безопасности и эффективности, что расширяет возможности применения данного метода у пациентов с диффузным поражением.

Таким образом, метод КЭ показан в основном пациентам с диффузным поражением КА (рис. 2), когда выполнение стандартного дистального анастомоза с коронарными артериями сопряжено со значительными трудностями [23].

Совершенствование технического оснащения интервенционных кардиологов привело к значительному увеличению эндоваскулярных вмешательств у пациентов с ИБС, однако целью таких вмешательств, как правило, являются пациенты с проксимальным поражением КА, чем и ограничиваются возможности ЧКВ. При этом открытая коронарная реваскуляризация является единственной возможностью восстановления коронарного кровотока при диффузном поражении КА. При этом больные с диффузным поражением КА, перенесшие многократные ЧКВ, помимо поражения дистальных сегментов с уменьшенным просветом сосуда, имеют так называемый full metal jacket (FMJ), что усложняет, а иногда и полностью исключает возможность формирования анастомоза, и для его выполнения необходимо прибегать к FMJ-эндартерэктомии (рис. 3).



Рис. 3. FMJ-эндартерэктомия

Fig. 3. FMJ endarterectomy.

Т. Fukui и соавт. в серии из 11 пациентов выполнили FMJ-эндартерэктомию с удалением стента по поводу рестеноза внутри стента. Исследователи сообщили о благоприятных результатах и отсутствии летальности в течение 17 мес наблюдения [24]. Однако в настоящее время число публикаций по данной процедуре невелико [25, 26]. А. El-Gamel и соавт. провели ряд таких процедур с длительностью наблюдения от 1 года до 14 лет. Летальные исходы были зафиксированы на 8-м году наблюдения и составили 18,1% в группе FMJ-эндартерэктомии по сравнению с 13,6% пациентов с изолированным КШ. Через 14 лет статистически достоверной разницы в частоте возникновения стенокардии не выявлено. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности и безопасности данной методики [27].

Публикации последних лет свидетельствуют о возрастающем интересе к КШ на работающем сердце. Так, в литературном обзоре S. Erdinc и соавт. в 2014 г. [28] проведен анализ 9 исследований ( $n=341$ ), в котором пациентам с диффузным поражением КА было выполнено КШ в сочетании с КЭ на работающем сердце ( $n=225$ ) и на остановленном сердце ( $n=116$ ). Были получены результаты, свидетельствующие о низкой периоперационной смертности от 0 до 2,8%, эквивалентные 30-дневным результатам летальности и частоте ИМ в группах сравнения [29–31]. Z. Qiu и соавт. [32] сравнили ранние и среднесрочные результаты ОРСАВ+КЭ и в условиях ИК у 212 пациентов с диффузным поражением ПМЖВ. Периоперационная смертность в группе на работающем сердце составила 1,1%, являясь схожей в группе с ИК 1,7%. Несмотря на более высокий уровень риска у таких пациентов, госпитальная летальность и осложнения сопоставимы с группой пациентов, в которой не выполнялась КЭ.

С сентября 2004 г. по август 2015 г. К. Nishigawa, S. Takanashi [33] 194 пациентам выполнили ОРСАВ с применением КЭ при диффузном поражении ПМЖВ. Конверсия на ИК потребовалась лишь у 6,7% пациентов, 8,8% пациентов перенесли ПИМ, а 30-дневная летальность соста-

вила 1,0%. Проходимость реконструированной ПМЖВ при ранней послеоперационной ангиографии составила 93,3%. Таким образом, КШ в сочетании с КЭ с использованием левой внутренней грудной артерии (ЛВГА) при диффузном поражении ПМЖВ может выполняться на работающем сердце относительно безопасно и с удовлетворительными результатами.

В 2017 г. группой иранских хирургов опубликованы данные хирургического лечения пациентов с диффузным поражением КА на работающем сердце с применением КЭ и без таковой. В период с 2011 по 2012 г. были прооперированы 474 пациента (352 мужчины и 122 женщины), средний возраст составил  $58 \pm 9,6$  года. Из них у 69 была проведена КЭ, все операции выполнялись одним хирургом. В группе, в которой осуществлялась КЭ, среднее количество шунтируемых артерий составило:  $3,0 \pm 0,072$  против  $2,69 \pm 0,034$  без таковой ( $p=0,001$ ). Госпитальная летальность составила 0,7% в группе без КЭ по сравнению с 0% для группы с КЭ ( $p=1,0$ ). Таким образом, КЭ не была связана с ростом летальности. Анализ долгосрочной выживаемости показал, что общая выживаемость пациентов без КЭ составляет  $56,28 \pm 0,61$  по сравнению с  $55,54 \pm 1,3$  мес для пациентов с КЭ.

Таким образом, в исследовании не было выявлено существенной разницы по уровню смертности между группами ОРСАВ без КЭ и с таковой. Было также показано, что пожилой возраст, женский пол, сниженная фракция выброса и наличие ИМ в анамнезе являлись факторами риска госпитальной летальности после реваскуляризации миокарда на работающем сердце. Авторы рекомендуют выполнение КЭ для достижения большего числа реваскуляризованных артерий. Отмечено также, что оптимальный отбор пациентов и совершенствование хирургической техники операций на работающем сердце позволяют выполнять реваскуляризацию миокарда безопасно и с хорошими результатами [34].

В 2019 г. китайским хирургом Shen Jin Qiang и соавт. [35] представлены результаты сравнения изолированного шунтирования с использованием КЭ и техники ШП при формировании анастомоза на работающем сердце, и таковой без применения КЭ. С 2014 по 2016 г. выполнено 63 вмешательства на диффузно пораженной ПМЖВ, у 18 (28,6%) пациентов проведена открытая КЭ из ПМЖВ. Период наблюдения составлял  $24,2 \pm 9,5$  мес со смертностью 1,7% от всех причин. Проходимость шунтов составила 88,1% в группе с КЭ, что сопоставимо с данными других авторов и говорит о благоприятных клинических исходах и целесообразности применения данной хирургической техники у больных с диффузным поражением КА.

Chuan Wang и соавт. в 2019 г. [36] опубликовали анализ 8 исследований ( $n=10\,529$ ), целью которого было сравнение результатов выживаемости при КЭ+КШ ( $n=1925$ ) с результатами классического КШ ( $n=8604$ ). Отдаленный период наблюдения составлял 14 лет. В раннем послеоперационном периоде в группе КШ+КЭ была выявлена более высокая частота послеоперационной госпитальной летальности от всех причин по сравнению с классическим КШ. Смертность в течение 1 года и 2 лет была на 163% ( $p<0,001$ ) более вероятной, чем в группе изолированного КШ (133%) ( $p<0,001$ ). Долгосрочные результаты изменили данную тенденцию. Так, в 4-летнем анализе выживаемости не было обнаружено существенных различий между КШ+КЭ и классическим КШ. Таким образом, в долгосрочной пер-

спективе применение КЭ у пациентов с диффузным поражением КА оправдано, так как удается достичь полной реваскуляризации.

Chuan Wang и соавт. [37] представили результаты метаанализа, в котором сравнили частоту ранней смертности у пациентов с КЭ в сочетании с КШ с учетом различной методики проведения КЭ. В анализ вошли 18 исследований 21 752 пациентов, среди которых 3352 перенесли КЭ+КШ и 18 400 — изолированное КШ. В результате пациенты из группы с КЭ имели статистически значимо более высокий уровень смертности. Анализ подгрупп открытых и закрытых КЭ показал, что открытая КЭ была связана со значительно более высоким риском смертности, чем закрытая КЭ в связи с повышенным риском тромбообразования, увеличением времени вмешательства и более высоким риском кровотечения.

В 2020 г. группой хирургов из Китая во главе с Xieraili Tiemeugniyazi и соавт. [38] были опубликованы результаты КШ в сочетании с КЭ. В период с 2008 по 2018 г. 198 пациентам выполнили КЭ+КШ. Операционная летальность и частота ПИМ составила 1,5%. В качестве первичной конечной точки рассматривалась частота цереброваскулярных осложнений (ЦВО).

Выживаемость через 3 года и 5 лет имела показатели 98,0 и 95,9%, тогда как выживаемость на фоне ЦВО — 93,7 и 89,4% соответственно. Стоит отметить, что операции выполнялись как на работающем сердце, так и в условиях ИК. При этом достоверной разницы в частоте ЦВО в этих группах не наблюдалось ( $p=0,256$ ), как и в группе, в которой КЭ выполнялась из разных коронарных бассейнов ( $p=0,540$ ), однако пожилой возраст ( $>65$  лет) был связан с более высоким риском ЦВО.

Последние достижения в использовании персонализированных диагностических и стратегических подходов в коронарной хирургии способствуют снижению показателей послеоперационной заболеваемости и смертности после кардиохирургических операций, в результате чего все большему числу пациентов с диффузным поражением КА проводится КШ с использованием КЭ и ШП.

До сих пор существуют разногласия относительно конкретных оперативных стратегий, включая целесообразности выполнения КЭ, ШП, использования ИК при различной вовлеченности в процесс диффузного атеросклероза коронарных артерий. Однако только КШ с КЭ и анастомозы с артериями  $<1,5$  мм в диаметре могут обеспечить более полную реваскуляризацию КА с диффузным атеросклеротическим стенозом.

Более того, как показал анализ вышеприведенных данных, адекватная реваскуляризация в течение 2 и более лет наблюдений у таких больных может быть достигнута только в сочетании с КЭ и ШП [14—16, 19, 20].

Таким образом, результаты существующих в настоящее время наблюдений и клинических исследований не дают однозначного ответа о методе выбора КШ у пациентов с диффузным поражением КА. Часть исследований демон-

стрирует отсутствие достоверной разницы по операционной летальности, месту выполнения КЭ, частоте послеоперационных осложнений между ОРСАВ и шунтированию с ИК [22, 32, 34, 36, 38], тогда как в других исследованиях приведены неоднозначные данные [16, 37, 39, 40] или противоположные мнения [11, 12].

Такие различия в результатах применения метода могут быть связаны с рядом причин, наиболее важной из которых является степень выраженности диффузного поражения, методика реваскуляризации, квалификация хирургов и разные сроки наблюдения для оценки влияния метода КШ на прогноз послеоперационных результатов.

Безусловно, КЭ может приводить к механической травме, повреждая целостность и вызывая дисфункцию эндотелия, способствовать тромбообразованию с развитием периоперационного инфаркта миокарда [17]. Поэтому КЭ в краткосрочной перспективе ассоциируется с более высокой частотой ПИМ, послеоперационной госпитальной летальностью по сравнению с обычным КШ [16, 36].

Для уменьшения риска развития периоперационных и ранних послеоперационных осложнений предлагается применение ОРСАВ с использованием сложных коронарных реконструкций. В настоящее время такой подход может конкурировать со стандартными методами хирургического лечения ишемической болезни сердца у пациентов с выраженным диффузным поражением КА [28, 33, 41].

## Заключение

Основная цель КШ — восстановление коронарного кровообращения, однако в случаях с диффузным поражением КА, КЭ является практически единственным хирургическим вариантом для достижения полной реваскуляризации миокарда. Такая методика на ранних этапах ее развития ассоциировалась с высокой периоперационной смертностью по сравнению с изолированным КШ.

В последнее время с совершенствованием хирургической техники периоперационного лечения пациентов улучшились и результаты КШ. Однако до сих пор нет общепринятого тактического алгоритма действий при выполнении КШ без ИК или с ИК у пациентов с диффузным поражением КА, в том числе с использованием сложных коронарных реконструкций. Лишь небольшое количество зарубежных клиник публикуют свои исследования по этому вопросу, в связи с этим у многих хирургов отсутствует уверенность в преимуществе метода без ИК в хирургическом лечении ИБС. Во многом на это влияют противоречивые, а порой и взаимоисключающие результаты. Поэтому необходимы более масштабные исследования для обоснования применения методик КШ на работающем сердце у пациентов с диффузным поражением коронарного русла.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Goetz RH, Rohman M, Haller D. Internal mammary-coronary artery anastomosis. A nonsuture method employing tantalum rings. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1961;41:378-386. PMID: 13706288.
2. Бокерия Л.А., Глянцев С.П. Профессор Василий Иванович Колесов: парад приоритетов (к 50-летию первой в мире операции маммарно-

- коронарного анастомоза и 110-летию со дня рождения ее автора В.И. Колесова. *Анналы хирургии*. 2014;3:53-62.
- Bockeria LA, Glyantsev SP. Professor Vasily Ivanovich Kolesov: a parade of priorities (to the 50th anniversary of the world's first operation of mammary-coronary anastomosis and the 110th anniversary of the birth of its author V.I. Kolesov). *Annals of Surgery*. 2014;3:53-62. (In Russ.).
3. Алшибая М.М., Бокерия Л.А., Глянцев С.П. История коронарного шунтирования от А. Каррелла до Р. Фавалоро. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания*. 2017;18:6:62.
  - Alshibaya MM, Bockeria LA, Glyantsev SP. History of coronary artery bypass grafting from A. Carrel to R. Favaloro. *Bulletin of the N.N. A.N. Bakuleva RAMS. Cardiovascular diseases*. 2017;18:6:62. (In Russ.).
  4. Benetti FJ. Direct coronary surgery with saphenous vein bypass without either cardiopulmonary bypass or cardiac arrest. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1985;26(3):217-222. PMID: 3873460.
  5. Buffolo E, Andrade JC, Succi J, Leão LE, Gallucci C. Direct myocardial revascularization without cardiopulmonary bypass. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1985;33(1):26-29. PMID: 2579458.  
<https://doi.org/10.1055/s-2007-1014076>
  6. Uddin SN, Malik F, Bari MA, Siddiqui NI, Khan GK, Rahman S, Sadequzzaman M. Angiographic severity and extent of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mymensingh Med J*. 2005;14(1):32-37. PubMed PMID:15695951.
  7. Xu B, Gao RL, Zhang RY, Wang HC, Li ZQ, Yang YJ, Ma CS, Han YL, Lansky AJ, Huo Y, Li W, Leon MB. Efficacy and safety of FIREHAWK® abluminal groove filled biodegradable polymer sirolimus-eluting stents for the treatment of long coronary lesions: nine-month angiographic and one-year clinical results from TARGET I trial long cohort. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(6):1026-1032. PMID: 23506573.
  8. Акчурин Р.С., Ширяев А.А., Васильев В.П., Галаяудинов Д.М. и др. Современные тенденции в коронарной хирургии. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2017;21:3:34-44.
  - Akchurin RS, Shiryayev AA, Vasiliev VP, Galyautdinov DM, et al. Modern trends in coronary surgery. *Pathology of blood circulation and cardiosurg*. 2017;21:3:34-44. (In Russ.).
  9. Bailey CP, May A, Lewman WM. Survival after coronary endarterectomy in man. *J Am Med Assoc*. 1957;164(6):641-646. PMID: 13428537.  
<https://doi.org/10.1001/jama.1957.02980060017005>
  10. Longmire WP, Cannon JA, Kattus AA. Direct-vision coronary endarterectomy for angina pectoris. *N Engl J Med*. 1958;259(21):993-999. PMID: 13600610.  
<https://doi.org/10.1056/NEJM195811202592101>
  11. Effler DB, Groves LK, Sones FM Jr, Shirey EK. Endarterectomy in the treatment of coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1964;47:98-108. PMID: 14113179.
  12. Parsonnet V, Gilbert L, Gielchinsky I, Bhaktan E.K. Endarterectomy of the left anterior descending and mainstem coronary arteries: a technique for reconstruction of inoperable arteries. *Surgery*. 1976;80(6):662-673. PMID: 1087472.
  13. Livesay JJ, Cooley DA, Hallman GL, Reul GJ, Ott DA, Duncan JM, et al. Early and late results of coronary endarterectomy. Analysis of 3,369 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1986;92(4):649-660. PMID: 3489867.
  14. Sundt TM 3rd, Camillo CJ, Mendeloff EN, Barner HB, Gay WA Jr. Reappraisal of coronary endarterectomy for the treatment of diffuse coronary artery disease. *Ann Thorac Surg*. 1999;68(4):1272-1277. PMID: 10543492.  
[https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(99\)00693-1](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(99)00693-1)
  15. Shapira OM, Akopian G, Hussain A, Adelstein M, Lazar HL, Aldea GS, Shemin RJ. Improved clinical outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting with coronary endarterectomy. *Ann Thorac Surg*. 1999;68(6):2273-2278. PMID: 10617016.  
[https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(99\)01050-4](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(99)01050-4)
  16. Wang J, Gu C, Yu W, Gao M, Yu Y. Short- and Long-Term Patient Outcomes From Combined Coronary Endarterectomy and Coronary Artery Bypass Grafting: A Meta-Analysis of 63,730 Patients (PRISMA). *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(41):e1781. PMID: 26469920; PMCID: PMC4616783.  
<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001781>
  17. Halim MA, Qureshi SA, Towers MK, Yacoub MH. Early and late results of combined endarterectomy and coronary bypass grafting for diffuse coronary disease. *Am J Cardiol*. 1982;49(7):1623-1626. PMID: 6979234.  
[https://doi.org/10.1016/0002-9149\(82\)90237-5](https://doi.org/10.1016/0002-9149(82)90237-5)
  18. Tiruvoipati R, Loubani M, Lencioni M, Ghosh S, Jones P.W, Patel R.L. Coronary endarterectomy: impact on morbidity and mortality when combined with coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg*. 2005;79(6):1999-2003. PMID: 15919299.  
<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.12.041>
  19. Byrne JG, Karavas AN, Gudbjartson T, Leacche M, Rawn JD, Couper GS, Rizzo RJ, Cohn LH, Aranki SF. Left anterior descending coronary endarterectomy: early and late results in 196 consecutive patients. *Ann Thorac Surg*. 2004;78(3):867-873; discussion 873-874. PMID: 15337010.  
<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.03.046>
  20. Ariyaratnam P, Javangula K, Papaspyros S, McCrum-Gardner E, Nair RU. Long-term survival from 801 adjunctive coronary endarterectomies in diffuse coronary artery disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42(6):e140-145. Epub 2012 Sep 26. PMID: 23014969.  
<https://doi.org/10.1093/ejcts/ezs510>
  21. Wallsh E, Franzone AJ, Clauss RH, Armellini C, Steichen F, Stertzner SH. Manual coronary endarterectomy with saphenous bypass: experience with 263 patients. *Ann Thorac Surg*. 1981;32(5):451-457. PMID: 6975607.  
[https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(10\)61776-6](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(10)61776-6)
  22. Zhu P, Ye X, Chen A, Liu J, Wang Z, Zhou M, Zhao Q. Does the site of coronary endarterectomy have an impact on the clinical outcomes and graft patency? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019;29(3):402-408. PMID: 31006022.  
<https://doi.org/10.1093/icvts/ivz099>
  23. Sirivella S, Gielchinsky I, Parsonnet V. Results of coronary artery endarterectomy and coronary artery bypass grafting for diffuse coronary artery disease. *Ann Thorac Surg*. 2005;80(5):1738-1744. PMID: 16242448.  
<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2005.05.034>
  24. Fukui T, Takahashi S, Hosoda Y. Coronary endarterectomy and stent removal in patients with in-stent restenosis. *Ann Thorac Surg*. 2005;79(2):558-563; discussion 563. PMID: 15680834.  
<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.07.064>
  25. Zwolinski R, Ostrowski S, Banys A, Ammer A, Jaszewski R. Surgical removal of stent from multiply stented vessel: problem with choice of place for anastomosis — one year follow-up. *Kardiol Pol*. 2013;71(6):615-617. PMID: 23797437.  
<https://doi.org/10.5603/KP.2013.0128>
  26. Sharp AS, Latib A, Ielasi A, Larosa C, Godino C, Saolini M, Magni V, Gerber RT, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Chieffo A, Colombo A. Long-term follow-up on a large cohort of «full-metal jacket» percutaneous coronary intervention procedures. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009;2(5):416-422. Epub 2009 Sep 22. PMID: 20031751.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.886945>
  27. El-Gamel A, Chan B. Full Metal Jacket Endarterectomy of Left Anterior Descending Coronary Artery is Safe With Good Midterm Outcomes. *Heart Lung Crit Care*. 2020;S1443-9506(20)30439-X. Epub ahead of print. PMID: 32952038.  
<https://doi.org/10.1016/j.hlcc.2020.08.007>
  28. Soylu E, Harling L, Ashrafian H, Athanasiou T. Should we consider off-pump coronary artery bypass grafting in patients undergoing coronary endarterectomy? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;19(2):295-301. Epub 2014 May 2. PMID: 24791957.  
<https://doi.org/10.1093/icvts/ivu116>
  29. Darwazah AK, Abu Sham'a RA, Yasin IH. Coronary endarterectomy on beating heart: is it worth doing? *J Card Surg*. 2007;22(1):69-72. PMID: 17239220.  
<https://doi.org/10.1111/j.1540-8191.2006.00347.x>
  30. Takahashi M, Gohil S, Tong B, Lento P, Filsoufi F, Reddy RC. Early and mid-term results of off-pump endarterectomy of the left anterior descending artery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;16(3):301-305. Epub 2012 Nov 28. PMID: 23190620; PMCID: PMC3568806.  
<https://doi.org/10.1093/icvts/ivs482>
  31. Vohra HA, Kanwar R, Khan T, Dimitri WR. Early and late outcome after off-pump coronary artery bypass graft surgery with coronary endarterectomy: a single-center 10-year experience. *Ann Thorac Surg*. 2006;81(5):1691-1696. PMID: 16631657.  
<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2005.12.028>
  32. Qiu Z, Chen X, Jiang Y, Wang L, Xu M, Huang F, Shi H, Zhang C. Comparison of off-pump and on-pump coronary endarterectomy for patients with diffusely diseased coronary arteries: early and midterm outcome. *J Cardiothorac Surg*. 2014;9:186. PMID: 25471231; PMCID: PMC4266222.  
<https://doi.org/10.1186/s13019-014-0186-5>
  33. Nishigawa K, Takahashi S. Off-pump Coronary Artery Bypass Grafting with Concomitant Coronary Endarterectomy for the Diffusely Diseased Coronary Artery. *Kyobu Geka*. 2016;69(8):594-598. Japanese. PMID: 27440016.
  34. Sabzi F, Asadmobini A, Rezaei M. Comparing short- and long-term survival of patients undergoing off pump coronary artery bypass graft with and without coronary endarterectomy. *Indian Heart J*. 2017;69(5):646-650. Epub 2017 Feb 20. PMID: 29054191; PMCID: PMC5650583.  
<https://doi.org/10.1016/j.ihj.2017.02.008>
  35. Shen, Jin Qiang; Xia, LiMing a; Song, Kai; Wang, Yu Lin a; Yang, Ye a; Ding, Wenjun a; Ji, Qiang a; Wang, Chun Sheng b Pumplless Onlay Patch Using Left Internal Milk Artery for Diffusely Infected Left Anterior Descending Artery, Coronary Artery Disease: August 2019;30:5:354-359.  
<https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000724>

36. Wang C, Chen J, Gu C, Li J. Analysis of survival after coronary endarterectomy combined with coronary artery bypass grafting compared with isolated coronary artery bypass grafting: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019;29(3):393-401. PMID: 31180487. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivz125>
37. Wang C, Chen J, Gu C, Qiao R, Li J. Impact of risk factors and surgical techniques in coronary endarterectomy: a network meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019;29(3):355-364. PMID: 30982903. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivz090>
38. Xieraili Tiemuerniyazi, Hua Yan, Yangwu Song, Yifeng Nan, Fei Xu, Wei Feng. Mid-term outcomes of coronary endarterectomy combined with coronary artery bypass grafting. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2021;32:2:188-195. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivaa252>
39. Soylu E, Harling L, Ashrafian H, Athanasiou T. Does coronary endarterectomy technique affect surgical outcome when combined with coronary artery bypass grafting? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;19(5):848-855. Epub 2014 Aug 11. PMID: 25114125. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivu261>
40. Myers PO, Tabata M, Shekar PS, Couper GS, Khalpey ZI, Aranki SF. Extensive endarterectomy and reconstruction of the left anterior descending artery: early and late outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143(6):1336-1340. Epub 2012 Apr 13. PMID: 22502972. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.08.058>
41. Puskas JD, Thourani VH, Kilgo P, Cooper W, Vassiliades T, Vega JD, Morris C, Chen E, Schmotzer BJ, Guyton RA, Lattouf OM. Off-pump coronary artery bypass disproportionately benefits high-risk patients. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(4):1142-1147. PMID: 19766798. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.04.135>

Поступила 22.10.2021

Received 22.10.2021

Принята к печати 20.01.2022

Accepted 20.01.2022

## Атеросклероз и депрессия. Связи очевидные и неочевидные. Часть II

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

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

### Резюме

Обзор литературы посвящен поиску новых факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), дополняющих «классические» причины ССО. Депрессивные расстройства и хронический стресс могут быть предикторами системного воспаления. В первой части данного обзора основное внимание уделено общим звеньям патогенеза хронического системного воспаления, сопровождающего сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и депрессию, роли гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Во второй части обзора рассматривается роль кишечной микробиоты в модулировании системного воспаления. Изменения микробиоты могут как стимулировать, так и препятствовать его развитию. Также имеются данные о роли изменений микробиоты в развитии депрессии. Частичное перекрытие патогенетических путей атеросклероза и психических расстройств могут послужить развитию новых терапевтических стратегий для лечения этих заболеваний.

**Ключевые слова:** микробиота, липополисахариды, триметиламиноксид, короткоцепочечные жирные кислоты, атеросклероз, атеросклеротическая бляшка, воспаление, депрессия, фактор риска, сердечно-сосудистые заболевания.

### Информация об авторах:

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

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

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

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

**Автор, ответственный за переписку:** Свирида О.Н. — e-mail: [olgasvirida@yandex.ru](mailto:olgasvirida@yandex.ru)

### Как цитировать:

Смирнова М.Д., Свирида О.Н., Бланкова З.Н., Агеев Ф.Т. Атеросклероз и депрессия. Связи очевидные и неочевидные. Часть II. *Кардиологический вестник*. 2022;17(1):14–20. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221701114>

## Atherosclerosis and depression. Obvious and non-obvious relationships. Part II

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

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

### Abstract

The review is devoted to searching for new risk factors of cardiovascular complications complementary to the «classic» ones. Depressive disorders and chronic stress can be predictors of systemic inflammation. In the first part of this review the main attention was paid to general aspects of pathogenesis of chronic systemic inflammation accompanying cardiovascular diseases and depression, the role of excess activation of renin-angiotensin-aldosterone system. In the second part, the authors consider the role of intestinal microbiota in modulation of systemic inflammation. Microbiota changes can stimulate and hinder its development. There are also data on the role of these changes in development of depression. Partial overlapping of pathways of atherosclerosis and mental disorders can justify development of new therapeutic strategies for these diseases.

**Keywords:** microbiota, lipopolysaccharide, trimethylamine oxide, short-chain fatty acids, atherosclerosis, atherosclerotic plaque, inflammation, risk factor, depression, cardiovascular diseases.

### Information about the authors:

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

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

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

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

**Corresponding author:** Svirida O.N. — e-mail: [olgasvirida@yandex.ru](mailto:olgasvirida@yandex.ru)

### To cite this article:

Smirnova MD, Svirida ON, Blankova ZN, Ageev FT. Atherosclerosis and depression. Obvious and non-obvious relationships. Part II. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(1):14–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221701114>

## Введение

Одной из самых актуальных проблем современной кардиологии остается поиск новых малоизученных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Особенно это важно для больных, традиционно причисляемых к категории низкого/умеренного сердечно-сосудистого риска. Активно изучается роль таких предикторов раннего развития атеросклероза, как хроническое вялотекущее воспаление, повышенное образование конечных продуктов гликации, гиперурикемия, увеличение уровня мочевины, нарушения минерального обмена костной ткани, функции щитовидной железы, низкая приверженность терапии, психосоциальные факторы. В первой части нашего обзора, представленной в предыдущем 4 номере журнала [1], мы подробно разобрали вопросы взаимосвязи атеросклероза с депрессией — самостоятельным независимым фактором риска, не уступающим, а подчас и превосходящим по значимости «классические» факторы риска. Мы рассмотрели общие патогенетические механизмы и нейробиологические медиаторы этих двух, на первый взгляд, столь разных заболеваний. Наиболее важным из механизмов представляется хроническое вялотекущее воспаление. Еще одним объединяющим звеном, по всей видимости, является гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, роль которой хорошо изучена при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) и очень мало при аффективных расстройствах [1]. Также важным «игроком», вероятно, может стать микробиота, изменения в составе которой могут повлиять как на развитие атеросклероза, так и на реакцию организма на стресс. Доказательствам участия микробиоты в патогенезе этих заболеваний посвящена вторая часть нашего обзора.

### Микробиота: ее вклад в развитие атеросклероза

Рассматривается гипотеза, что кишечная микробиота может во многом определять склонность сосудистых стенок к формированию атеросклеротических бляшек (АСБ) [2]. Пусковые механизмы изменений сосудистой стенки: окислительный стресс и хроническое воспаление, — могут практически напрямую стимулироваться продуктами жизнедеятельности микробиоты кишечника. Предполагают, что вещества, продуцируемые микробиотой кишечника, всасываются в кровь, затем транспортируются к сосудистой стенке и, наконец, агрегируются в липидные полоски [3]. Клинические исследования показали преобладание *Collinsella* genus, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcaceae*, *Klebsiella* spp. и снижение количества бактерий, продуцирующих короткоцепочечные летучие жирные кислоты (КЦЖК) (*Eubacterium*, *Roseburia*, *Ruminococcaceae* spp.) у больных с установленным атеросклерозом по сравнению со здоровыми людьми [4].

Микробиота кишечника, которая в настоящее время рассматривается как динамический эндокринный орган, взаимодействует с «хозяином» на поверхности кишечника и посылает сообщения в отдаленные органы посредством многочисленных медиаторов, вырабатываемых микробами. Эти медиаторы включают множество бактериальных продуктов, а также некоторые цитокины, индуцированные микроорганизмами [5]. Любое неравновесие между «хозяином» и коренной микрофлорой (комменсалами) может привести к воспалению кишечника, прохождению содержимого просвета кишечника через его стенки в кровоток и к системному иммунному ответу [6]. Для регулирования

иммунных ответов кишечника и формирования его микробиоты включаются важнейшие рецепторы распознавания образов: Toll-подобные рецепторы (TLR) и NOD-рецепторы (подобные домену олигомеризации ядра). Они определяют связанные с микробами молекулярные структуры: липополисахариды (ЛПС) и пептидогликан — компоненты мембраны грамотрицательных бактерий. С одной стороны, они осуществляют защиту кишечника от патогенных микроорганизмов, а с другой — могут играть негативную роль в развитии хронического воспаления [7]. В частности, синдром «дырявого кишечника», характеризующийся повышенной проницаемостью слизистой оболочки кишечника, делает возможным попадание ЛПС и пептидогликана в кровоток. Иммунные клетки распознают ЛПС, используя TLR, что вызывает воспаление за счет активации выработки провоспалительных цитокинов [8]. Присутствие этих бактериальных компонентов в кровотоке также может вызывать гиперлипидемию, инсулинорезистентность и воспаление сосудов [9]. Несбалансированный статус микробиоты рассматривается рядом исследователей как фактор риска (ФР) развития и прогрессирования атеросклероза, независимый от таких традиционных ФР, как курение, дислипидемия, сахарный диабет и гипертония [10].

Вклад микробиоты кишечника в развитие атеросклероза дополнительно подтверждается наличием бактериальной ДНК в АСБ человека. Показано, что АСБ имеют собственное микробное микроокружение, такое как *Streptococcus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Veillonella* spp. и *Chlamydia pneumoniae* [11]. Кроме того, в АСБ обнаружены ключевые бактериальные элементы зубного налета [12]. Бактерии, выявленные в АСБ образуют сложные биопленки, зеркально отражающие состав микробиоты зубного налета [13]. Доказано, что плохая гигиена полости рта ассоциируется с большим риском развития ССЗ и острого инфаркта миокарда [14]. Новые данные свидетельствуют и о том, что патогены, вызывая местное воспаление, могут разрушать как гематотканевую барьер полости рта, так и стенки кишечника, и затем перемещаться в системный кровоток [15]. Одним из механизмов, с помощью которого бактерии могут достичь АСБ, является фагоцитоз макрофагами на эпителиальных покровах (например, в ротовой полости, кишечнике и легких). Активированные фагоцитозом макрофаги достигают эндотелия атеросклероза, проникают в нее и, нагружаясь холестерином, трансформируются в пенные клетки [16]. В подтверждение этого механизма приводятся данные о двукратном увеличении числа мононуклеарных клеток периферической крови, инфицированных *Chlamydia pneumoniae* у больных ССЗ по сравнению с контрольной группой [17]. Интересно, что бактерии присутствуют в АСБ человека, но их не удалось обнаружить в здоровых тканях аорты у мышей [18]. Таким образом, инфицированные макрофаги могут специфически нацеливать бактерии именно на атеросклероз, а наблюдаемая корреляция между количеством бактериальной ДНК в АСБ и количеством лейкоцитов не исключает, что бактериальная нагрузка АСБ определяет ее воспалительный статус и стабильность. Метагеномный анализ также показал, что состав микробиоты отличается у больных с нестабильными АСБ по сравнению со стабильными бляшками. Нестабильные бляшки ассоциируются со уменьшением уровня фекальной *Roseburia*, а также с увеличением потенциальной способности микробиома вырабатывать провоспалительные пептидогликаны и снижением продукции противовоспалительных каротинов [19].



Микробы кишечника также инициируют местное и системное воспаление посредством рецепторов распознавания образов (PRRs). Это запускает активацию ниже лежащих воспалительных каскадов и в конечном итоге индуцирует продукцию воспалительных цитокинов [20]. Иммунные клетки реагируют на бактериальные сигналы локально и системно, вырабатывая различные цитокины и белки (интерлейкин (IL) IL-1, IL-17, IL-18, IL-22, антимикробные пептиды и иммуноглобулин А) для защиты или выработки иммунной устойчивости к кишечной микробиоте [21]. Более того, иммунные клетки, запрограммированные кишечной микробиотой, могут мигрировать в дистальные сосуды и органы и провоцировать воспаления за пределами кишечника [22]. В результате в сосудах развивается целый каскад реакций, приводящий к развитию аутоиммунного воспаления [23].

Связанное с атерогенезом перекрестное взаимодействие между иммунными и негемопоэтическими клетками в артериальной стенке, кроме цитокинов, опосредуется и инфламмосомами — внутриклеточными сигнальными белками, которые контролируют воспалительную реакцию и координируют антимикробную защиту «хозяина». Они активируют воспалительные каспазы, протеолитические ферменты, играющие важную роль в процессах апоптоза, некроза и воспалительных процессах [24]. В результате в кишечнике частично нейтрализуются инфекционные агенты и последствия механических повреждений за счет поддержания здоровой микробиоты. Но воспаление, цель которого — защита от избыточного роста микрофлоры, может способствовать развитию и прогрессированию атеросклероза и других ассоциированных с хроническим воспалением заболеваний. Показано, что связанная с метаболическими нарушениями и воспалением инфламмосома криопирин (NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3) NLRP3 наряду с каспазой 1, IL-1 $\beta$  и IL-18 выделяется в ткани АСБ сонных артерий человека. Она активируется накоплением кристаллического холестерина, который увеличивает продукцию IL-1 $\beta$  и IL-18 [25].

Проникновение ЛПС в циркуляторное русло при синдроме «дырявого кишечника» приводит к усиленной выработке провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), ИЛ-1, ИЛ-6) и к метаболическим нарушениям. В эксперименте введение ЛПС в течение 4 недель у мышей приводило к ожирению, повышению в 2—3 раза уровней глюкозы и инсулина в крови по отношению к показателям у животных контрольной группы. Введение ЛПС крысам в другом эксперименте вызывало увеличение частоты сокращения сердца, снижало чувствительность барорецепторного рефлекса, усиливало экспрессию белков TLR и TNF- $\alpha$  в паравентрикулярном ядре гипоталамуса, играющих ключевую роль в регуляции АД [26].

Кроме описанного выше механизма развития хронического воспаления, запущенного транслокацией микробиоты и структурных компонентов мертвых бактерий (ЛПС, пептидогликана, бактериальной ДНК), рассматривают влияние функциональных метаболитов микробного происхождения — третичный амин с формулой (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>N(ТМАО) и короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК): Эти небольшие молекулы способны выходить из просвета кишечника в организм через трансклеточные или параклеточные пути и могут оказать влияние на иммунитет «хозяина» [27], равно как и метаболиты «хозяина» способны контролировать вирулентность микроорганизмов, что позволяет го-

ворить о формировании метаболической интеграции [28]. Так, натрийуретические пептиды мозговой и типа С вызывают усиление вирулентной активности [29].

ТМАО-триметиламиноксид, микробный метаболит, образуется в организме человека из триметиламина (ТМА), который, в свою очередь, является результатом переработки карнитина, холина, бетаина и лецитина кишечными бактериями.

Экспериментальные и клинические исследования показали, что увеличение левокарнитина, холина, бетаина и лецитина в рационе вызывает повышение образования ТМА в кишечнике бактериями рода *Prevotella*. ТМА затем подвергается окислению в печени с образованием ТМАО, который способствует накоплению холестерина в макрофагах, образованию пенистых клеток и формированию атеросклеротических бляшек. В 2011 г. в журнале *Nature* [30] были опубликованы данные, что эти метаболиты могут предсказывать риск ССО в большой клинической выборке. У мышей рацион, богатый холином, ТМАО или бетаином, способствовал активации множества рецепторов-мусорщиков scavenger receptor (SR) макрофагов, ассоциированных с хроническим вялотекущим воспалением, и развитию атеросклероза. Исследования на стерильных мышках подтвердили решающую роль пищевого холина и кишечной флоры в производстве ТМАО, увеличении накопления холестерина в макрофагах и образовании пенистых клеток. Подавление микрофлоры кишечника у мышей, склонных к атеросклерозу, тормозило развитие атеросклероза на фоне повышенного содержания холина в пище.

В проспективном клиническом исследовании, в котором приняли участие более 4000 пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, высокие уровни ТМАО ассоциировались с большим риском серьезных ССО: смерть, острый инфаркт миокарда и инсульт в течение 3 лет. Основные различия наблюдались у пациентов в верхнем квартиле по уровню ТМАО. Этот квартиль ассоциировался с повышением риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в 2,5 раза по сравнению с нижним квартилем [31]. Повышение концентрации ТМАО в плазме крови было независимым предиктором большей распространенности ССЗ и риском ССО и в целом ряде других исследований. В проведенном в 2016 г. метаанализе проспективных исследований продемонстрировано, что повышение концентрации ТМАО и его предшественников ассоциируется с повышением риска смерти от всех причин и тяжелых ССО независимо от традиционных ФР [32]. Повышение ТМАО показало себя предиктором развития ССО и в группе больных умеренного риска [33].

Биосинтез ТМАО определяется составом съеденной пищи (красное мясо, рыба, птица, яйца, богатые холином и L-карнитином, потенциальными источниками ТМАО), микробной активностью и окислением ТМА в печени флавиносодержащими монооксигеназами. Повышение ТМАО в сочетании с высокими уровнями холина и бетаина в плазме оказалось ассоциировано соответственно с 1,9 и 1,4-кратным повышением риска ССО. Уровень холина в плазме повышен у пациентов с ССЗ, и находится в прямой корреляционной зависимости с худшим прогнозом острого коронарного синдрома. Однако в доступной литературе есть и работы, опровергающие данную теорию и даже доказывающие обратное [34]. В популяционном исследовании в течение 10-летнего наблюдения уровень ТМАО в плазме не оказал значимого влияния на риск раннего атеросклероза (толщины комплекса интима-медиа, коронарного

кальция у здоровых взрослых людей молодого и среднего возраста [35]).

Левокарнитин — еще один источник ТМАО, что послужило основанием для гипотезы, что высокий уровень карнитина в пище ассоциирован с развитием ССО. гамма-бутиробетаин — один из основных метаболитов, продуцируемый микробиотой из левокарнитина, в кишечнике у мышей преобразуется бактериями в ТМА и в ТМАО. Гипотеза получила подтверждение в экспериментах на животных [36]. Обогащенное карнитином питание привело к развитию атеросклероза у подопытных животных, а назначение антибиотиков, подавляющих микробиоту, продуцирующую ТМАО, улучшило состояние сосудов. Однако результаты эксперимента на крысах нужно переносить на человека с большой осторожностью. Дозу карнитина, сопоставимую с полученной крысами, человек не смог бы получить с пищей, так как она очень велика. По данным метаанализа 2013 г. [37], употребление левокарнитина наоборот снижало смертность от всех причин на 27%, аритмии — на 65%, симптомы стенокардии после перенесенного инфаркта миокарда — на 40%.

Атерогенные механизмы ТМАО активно изучаются. Влияние ТМАО прослеживается почти на всех ключевых этапах патогенеза атеросклероза. Так, ТМАО посредством активации митоген-активируемой протеинкиназы и сигнального каскада ядерного фактора NF- $\kappa$ B активирует адгезию моноцитов и запускает сосудистое воспаление как в эндотелиальных, так и в гладкомышечных клетках. ТМАО повышает образование провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) и уменьшает уровень противовоспалительных цитокинов (IL-10). Об активации SR макрофагов мы уже писали выше. Показано, что ТМАО увеличивает образование пенистых клеток из макрофагов, подавляет обратный транспорт холестерина макрофагами и снижает экспрессию холестерина ЛПВП. ТМАО значительно активирует окислительный стресс, ингибируя активность эндотелиальной синтазы оксида азота и продукцию оксида азота через активацию thioredoxin (TRX)-interacting protein (TXNIP)инфламасомы. Прямое воздействие ТМАО на тромбоциты приводило к гиперреактивности тромбоцитов и риску тромбоза [34].

В настоящее время также изучается роль в развитии атеросклероза и других важных метаболитов кишечной флоры — короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК). К ним относятся уксусная, масляная, пропионовая и валериановая кислоты. Хорошо известно, что подмножество анаэробных бактерий, обнаруженных в слепой и проксимальной части толстой кишки, продуцирует КЦЖК путем ферментации неперевариваемых углеводов. Бактерии типа *Bacteroidetes* выделяют высокие уровни ацетата и пропионата, тогда как бактерии типа *Firmicutes* вырабатывают большое количество бутирата. Бутират у млекопитающих служит преобладающим энергетическим субстратом для колоноцитов и энтероцитов. Он способен изменять состав слоя слизи посредством синтеза муцина, ослаблять бактериальную транслокацию через эпителий при метаболическом стрессе и усиливать кишечный барьер за счет увеличения сборки плотных контактов. КЦЖК играют важную роль в качестве субстратов для метаболизма углерода, глюкозы, липидов и холестерина [38]. Они реализуют свои эффекты посредством связи с рецепторами, связанными с G-белками, которые находятся в различных популяциях клеток-«хозяев» в периферических тканях [39]. Так, было обнаружено, что

КЦЖК, генерируемые кишечными микробами, действуют дистально в центральной нервной системе, регулируя комплексные метаболические реакции. КЦЖК бактериального происхождения, участвуют в регулировании иммунного гомеостаза кишечника. В частности, бутират взаимодействует с рецепторами «хозяина» на лейкоцитах и эндотелиальных клетках кишечника, чтобы сбалансировать иммунные ответы Т-хелперов по первому и второму путям. Показано, что бутират сильно ингибирует продукцию провоспалительного интерлейкина-12 (IL-12) путем подавления накопления мРНК как IL-12p35, так и IL-12p40, но значительно усиливает секрецию противовоспалительного IL-10 в человеческих моноцитах, стимулированных клетками *Staphylococcus aureus* [40]. Оказывая противовоспалительный эффект, бутират подавляет и ядерный фактор «каппа-би» NF- $\kappa$ B, а также экспрессию TNF- $\alpha$  [41]. Таким образом, регулируя энергетический обмен, чувствительность к инсулину, ответы иммунных клеток, КЦЖК действуют как ключевые метаорганические гормоны, в том числе регулирующие процессы, вовлеченные в патогенез ССЗ. В экспериментальной модели у генетически чувствительных к атеросклерозу мышей и гуманизированных гнотобиотических мышей было показано, что бутират, а именно имплантация производящей бутират бактерии *Roseburia intestinalis*, снижала развитие атеросклероза. При этом бутират уменьшал системное воспаление, включая инфильтрацию макрофагальных бляшек, не влияя на уровень сывороточного холестерина [42]. В эпидемиологическом исследовании продолжительностью 19 лет с участием 9776 человек было показано, что потребление пищевых волокон снижало риск развития ССЗ, что подтверждает предположение о том, что КЦЖК подавляют развитие атеросклероза [43].

Кроме ТМАО и КЦЖК регуляторные метаболиты микрорганизмов включают гамма-аминомасляную кислоту, биотин, витамин К, путресцин, спермидин, спермин, таурин, кадаверин, триптофан. Кишечные микробы секретируют и другие метаболиты, например, низкомолекулярные соединения, называемые сигналами QSS (quorum sensing signals), которые используются патогенами для начала экспрессии факторов вирулентности и образования биопленок, влияя на их инвазию и колонизацию в «хозяевах». Молекулы QS N- (3-оксододеканойл) -1-гомосеринлактон (3OC12-HSL) способны привлекать в места инфекции и развития биопленок человеческие нейтрофилы [44]. Способность 3O-C12-HSL подавлять выработку TNF- $\alpha$  в стимулированных макрофагах может способствовать возникновению хронических инфекций, спровоцированных такими оппортунистическими бактериями, как *P. aeruginosa* [45].

Метагеномный анализ показал, что состав микробиоты отличается у больных с нестабильными атеросклеротическими по сравнению со стабильными бляшками. Нестабильные бляшки ассоциируются со снижением уровня фекальной *Roseburia*, а также с увеличением потенциальной способности микробиома продуцировать провоспалительные пептидогликаны и снижением продукции противовоспалительных каротинов [46]. Некоторые представители рода Archaea, например, *Methanomassiliococcus luminyensis*, могут препятствовать развитию атеросклероза, блокируя синтез ТМАО. Эти бактерии ферментируют ТМА в кишечнике до метана, тем самым противостоят образованию ТМАО в печени. Терапевтическое назначение ферментов, вырабатываемых этими археями, снижает уровень ТМАО [47]. Род *Bacteroides* — один из основных представителей кишечной микрофлоры, гра-

мотрицательные облигатные анаэробы. Некоторые из представителей этого рода являются оппортунистическими патогенами. Тем не менее существует ряд исследований, доказавших, что относительно меньшее содержание *Bacteroides* ассоциировано с развитием сосудистых патологий. Так, J. Yin и соавт. (2015) показали, что уровень *Bacteroides* существенно ниже у больных с острым нарушением мозгового кровообращения по сравнению с лицами с бессимптомным течением атеросклероза [48]. Такое нарушение как метаболический синдром также ассоциируется со снижением числа *Bacteroides* [19]. С другой стороны, токсины условно-патогенных представителей этого рода, по всей видимости, могут инициировать неспецифическое воспаление и могут стать причиной флебитов, эндокардитов и других заболеваний. Бактерии рода *Bacteroides* были обнаружены непосредственно в атеросклеротических бляшках. Представители рода *Bacteroides* встречаются не чаще, чем у 17% в группе молодых больных атеросклерозом, зато среди пожилых встречаются уже в 80% наблюдений [49]. Однозначного ответа на вопрос, откуда и как попадают эти бактерии в бляшки, как они меняются, что могут продуцировать и какое влияние оказывают на саму бляшку, пока нет.

### Микробиота и депрессия

Роль изменений микробиоты в развитии депрессии изучена меньше. Известно, что микробиота может реагировать на дистресс. При этом отмечается снижение числа и видового разнообразия микроорганизмов, их миграция относительно кишечной стенки [50]. Имеются и наблюдения, демонстрирующие обратное влияние: состав микробиоты влияет на реакцию организма на стресс как физиологическую, так и поведенческую. Метаболиты микробиоты являются сигнальными факторами, которые регулируют экспрессию генов в нейронах миндаля и префронтальной коры, регулируют активность микроглии и нейропластичность, что обеспечивает согласованную работу участков мозга — основу адекватного эмоционального фона и поведения.

Дисбиоз способствует нарушению метаболизма триптофана, дефициту мелатонина и серотонина в головном мозге, что ассоциируется с агрессивностью, утратой самоконтроля при негативных эмоциях и эмпатии [51]. Существуют бактерии, способные вырабатывать дофамин (бактерии типа *Bacillus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*). Ряд патогенных штаммов — *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris* и др. — могут вырабатывать норадреналин и адреналин [52]. Как уже говорилось, КЦЖК, генерируемые кишечными микробами, влияют на метаболизм клеток центральной нервной системы. В ряде исследований выявлена связь между составом микробиоты толстой кишки и эмоциональными переживаниями у грызунов [53]. Чтобы изучить данную взаимосвязь у людей, ученые включили в исследование 40 здоровых женщин и разделили их на две группы в зависимости от типа бактерий доминирующего в образцах кала: у 33 женщин доминировали *Bacteroides*, у 7 — *Prevotella* [53]. Женщины из двух групп отличались по строению мозга и по-разному реагировали на раздражители (демонстрируемые изображения). В первой группе, в которой доминирующим типом в микробиоте были *Bacteroides*, был больше объем серого вещества в префронтальной коре мозга — структурах, вовлеченных в сложную обработку информации, — и в гиппокампе — структуре, связанной с процессами обработки памяти. Во второй группе, в которой домини-

ровали *Prevotella*, в этих областях объем серого вещества был меньше по сравнению с первой группой. Формирование восприятия у женщин также отличалось в зависимости от состава кишечной микробиоты. Во время эксперимента просмотр изображений, носящих негативную эмоциональную окраску, сопровождался более высокой активностью гиппокампа, если доминирующим типом были бактерии типа *Bacteroides*. Уровни тревоги и раздражительности при этом были выше в группе женщин, у которых в составе микробиоты доминировали *Prevotella*. Являются ли обнаруженные связи только ассоциативными или причинно-следственными, пока неизвестно. Здесь важно напомнить, что больные артериальной гипертензией и лица с «предгипертензией» отличаются от нормотензивных лиц обеднением видового состава микробиоты, снижением, в частности, *Bacteroidetes* и преобладанием бактерий *Prevotella* [54]. Кроме того, известно, что *Bacteroides* наравне с *Firmicutes* являются двумя наиболее заметными типами бактерий, на долю которых приходится не менее ¼ микробиома. Это микробное сообщество выполняет важные метаболические и физиологические функции для «хозяина» и способствует его гомеостазу в течение жизни [55].

### Заключение

В течение последних двух десятилетий атеросклероз связывают с хроническим воспалением артериальной стенки слабой степени [56]. Этот взгляд на атеросклероз оказался вполне оправданным: показано, что наиболее эффективные в плане улучшения прогноза препараты, снижающие уровень атерогенных липопротеинов — статины и ингибиторы PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9), — также обладают противовоспалительным действием, независимым от снижения ЛПНП, что может способствовать борьбе с атерогенезом [57—59].

Однако и лечение, направленное на воспалительную природу атеросклероза, контроль основных факторов риска атеросклеротических ССЗ не обеспечивают окончательного решения проблемы, ассоциированной с ними смертности, сохраняя существенный остаточный риск развития осложнений [60—63]. В этой связи особый интерес представляют так называемые неучтенные ФР ССО. В первой части обзора суммирована актуальная информация о различных связях атеросклероза с депрессией — самостоятельным, независимым фактором риска, оказывающим свое влияние уже при субклинических ее формах, а также у лиц с низким и умеренным риском ССО, рассмотрена роль нейроэндокринной и иммунной дисфункции с активацией провоспалительных факторов. Вторая часть обзора посвящена еще одному важному и неучтенному «игроку» в сложных взаимосвязях депрессии и атеросклероза — микробиоте, изменения в составе которой способны повлиять как на развитие атеросклероза, так и определить поведенческую реакцию организма на стресс.

Результаты исследований указывают на частичное перекрытие механизмов реализации пагубных воздействий на ССС, включая влияние на иммунитет и сигнальные пути нутриентов, эндокринные стимулы, вегетативную функцию, а значит в будущем могут появиться новые терапевтические стратегии для лечения атеросклероза.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Смирнова М.Д., Свирида О.Н., Бланкова З.Н., Агеев Ф.Т. Атеросклероз и депрессия. Связи очевидные и неочевидные. Часть I. *Кардиологический вестник*. 2021;16(4):26-34.  
Smirnova MD, Svirida ON, Blankova ZN, Ageev FT. Atherosclerosis and depression. Obvious and non-obvious relationships. Part I. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(4):26-34. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211604126>
- Lindskog Jonsson A, Hållenius FF, Akrami R, Johansson E, Wester P, Arnerlöv C, Bäckhed F, Bergström G. Bacterial profile in human atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis*. 2017;263:177-183.  
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.016>
- Tang WH, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, Wu Y, Hazen SL. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2013;368(17):1575-1584.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109400>
- Liu H, Chen X, Hu X, Niu H, Tian R, Wang H, Pang H, Jiang L, Qiu B, Chen X, Zhang Y, Ma Y, Tang S, Li H, Feng S, Zhang S, Zhang C. Alterations in the gut microbiome and metabolism with coronary artery disease severity. *Microbiome*. 2019;7(1):68.  
<https://doi.org/10.1186/s40168-019-0683-9>
- Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, Stanton C, Cryan JF, Dinan TG. Mini-review: Gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Mol Endocrinol*. 2014;28(8):1221-1238.  
<https://doi.org/10.1210/me.2014-1108>
- Lopetuso LR, Scaldaferrri F, Bruno G, Petito V, Franceschi F, Gasbarrini A. The therapeutic management of gut barrier leaking: the emerging role for mucosal barrier protectors. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(6):1068-1076. PMID: 25855934.
- Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, Cullender TC, Mwangi S, Srinivasan S, Sitaraman SV, Knight R, Ley RE, Gewirtz AT. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science*. 2010;328(5975):228-231.  
<https://doi.org/10.1126/science.1179721>
- Hug H, Mohajeri MH, La Fata G. Toll-Like Receptors: Regulators of the Immune Response in the Human Gut. *Nutrients*. 2018;10(2):203.  
<https://doi.org/10.3390/nu13010203>
- Brown JM, Hazen SL. The gut microbial endocrine organ: bacterially derived signals driving cardiometabolic diseases. *Annu Rev Med*. 2015;66:343-359.  
<https://doi.org/10.1146/annurev-med-060513-093205>
- Duttaroy AK. Role of Gut Microbiota and Their Metabolites on Atherosclerosis, Hypertension and Human Blood Platelet Function: A Review. *Nutrients*. 2021;13(1):144. PMID: 33401598; PMCID: PMC7824497.  
<https://doi.org/10.3390/nu13010144>
- Koren O, Spor A, Felin J, Fåk F, Stombaugh J, Tremaroli V, Behre CJ, Knight R, Fagerberg B, Ley RE, Bäckhed F. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(suppl 1):4592-4598.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1011383107>
- Chhibber-Goel J, Singhal V, Bhowmik D, Vivek R, Parakh N, Bhargava B, Sharma A. Linkages between oral commensal bacteria and atherosclerotic plaques in coronary artery disease patients. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2016;2:7.  
<https://doi.org/10.1038/s41522-016-0009-7>
- de Oliveira C, Watt R, Hamer M. Toothbrushing, inflammation, and risk of cardiovascular disease: results from Scottish Health Survey. *BMJ*. 2010;340:2451.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.c2451>
- Jia G, Zhi A, Lai PFH, Wang G, Xia Y, Xiong Z, Zhang H, Che N, Ai L. The oral microbiota — a mechanistic role for systemic diseases. *Br Dent J*. 2018;224(6):447-455.  
<https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2018.217>
- Campbell LA, Kuo CC. Chlamydia pneumoniae — an infectious risk factor for atherosclerosis? *Nat Rev Microbiol*. 2004;2(1):23-32.  
<https://doi.org/10.1038/nrmicro796>
- Smieja M, Mahony J, Petrich A, Boman J, Chernesky M. Association of circulating Chlamydia pneumoniae DNA with cardiovascular disease: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2002;2:21.  
<https://doi.org/10.1186/1471-2334-2-21>
- Ott SJ, El Mokhtari NE, Musfeldt M, Hellmig S, Freitag S, Rehman A, Kühbacher T, Nikolaus S, Namsolleck P, Blaut M, Hampe J, Sahly H, Reinecke A, Haake N, Günther R, Krüger D, Lins M, Herrmann G, Fölsch UR, Simon R, Schreiber S. Detection of diverse bacterial signatures in atherosclerotic lesions of patients with coronary heart disease. *Circulation*. 2006;113(7):929-937.  
<https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.579979>
- Moazed TC, Kuo C, Grayston JT, Campbell LA. Murine models of Chlamydia pneumoniae infection and atherosclerosis. *J Infect Dis*. 1997;175(4):883-890.  
<https://doi.org/10.1086/513986>
- Karlsson FH, Fåk F, Nookaew I, Tremaroli V, Fagerberg B, Petranovic D, Bäckhed F, Nielsen J. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat Commun*. 2012;3:1245.  
<https://doi.org/10.1038/ncomms2266>
- Jin C, Flavell RA. Innate sensors of pathogen and stress: linking inflammation to obesity. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(2):287-294.  
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.06.022>
- Tilg H, Zmora N, Adolph TE, Elinav E. The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(1):40-54.  
<https://doi.org/10.1038/s41577-019-0198-4>
- Ma J, Li H. The Role of Gut Microbiota in Atherosclerosis and Hypertension. *Front Pharmacol*. 2018;9:1082.  
<https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01082>
- Tang C, Chen S, Qian H, Huang W. Interleukin-23: as a drug target for autoimmune inflammatory diseases. *Immunology*. 2012;135(2):112-124.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2011.03522.x>
- Broz P, Dixit VM. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(7):407-420.  
<https://doi.org/10.1038/nri.2016.58>
- Duewell P, Kono H, Rayner KJ, Sirois CM, Vladimer G, Bauernfeind FG, Abela GS, Franchi L, Nuñez G, Schnurr M, Espevik T, Lien E, Fitzgerald KA, Rock KL, Moore KJ, Wright SD, Hornung V, Latz E. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*. 2010;464(7293):1357-1361.  
<https://doi.org/10.1038/nature08938>
- Masson GS, Nair AR, Dange RB, Silva-Soares PP, Michelini LC, Francis J. Toll-like receptor 4 promotes autonomic dysfunction, inflammation and microglia activation in the hypothalamic paraventricular nucleus: role of endoplasmic reticulum stress. *PLoS One*. 2015;10(3):e0122850. PMID: 25811788; PMCID: PMC4374971.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122850>
- Romani L, Zelante T, Palmieri M, Napolioni V, Picciolini M, Velardi A, Aversa F, Puccetti P. The cross-talk between opportunistic fungi and the mammalian host via microbiota's metabolism. *Semin Immunopathol*. 2015;37(2):163-171.  
<https://doi.org/10.1007/s00281-014-0464-2>
- Белобородова Н.В. Интеграция метаболизма человека и его микробиома при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2012;8(4):42/ Белобородова NV. Integration of human metabolism and its microbiome in critical conditions. *Obshchaya reanimatologiya*. 2012;8(4):42. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-42>
- Veron W, Lesouhaitier O, Pennaneç X, Rehel K, Leroux P, Orange N, Feuilloy MG. Natriuretic peptides affect *Pseudomonas aeruginosa* and specifically modify lipopolysaccharide biosynthesis. *FEBS J*. 2007;274(22):5852-5864.  
<https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2007.06109.x>
- Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison SB, DuGar B, Feldstein AE, Britt EB, Fu X, Chung Y-M, Wu Y, Schauer Ph, Smith JD, Al-layee H, Tang WH, DiDonato JA, Lusis AJ, SL Hazen Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011;472(7341):57-63.  
<https://doi.org/10.1038/nature09922>
- Lever M, George PM, Slow S, Bellamy D, Young JM, Ho M, McEntyre CJ, Elmslie JL, Atkinson W, Molyneux SL, Troughton RW, Frampton CM, Richards AM, Chambers ST. Betaine and Trimethylamine-N-Oxide as Predictors of Cardiovascular Outcomes Show Different Patterns in Diabetes Mellitus: An Observational Study. *PLoS One*. 2014;9(12):e114969.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114969>
- Qi J, You T, Li J, Pan T, Xiang L, Han Y, Zhu L. Circulating trimethylamine N-oxide and the risk of cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis of 11 prospective cohort studies. *J Cell Mol Med*. 2018;22:185-194.  
<https://doi.org/10.1111/jcmm.13307>
- Tang WH, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, Wu Y, Hazen SL. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2013;368(17):1575-1584.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109400>

34. Yang S, Li X, Yang F, Zhao R, Pan X, Liang J, Tian L, Li X, Liu L, Xing Y, Wu M. Gut Microbiota-Dependent Marker TMAO in Promoting Cardiovascular Disease: Inflammation Mechanism, Clinical Prognostic, and Potential as a Therapeutic Target. *Front Pharmacol*. 2019;10:1360. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01360>
35. Meyer KA, Benton TZ, Bennett BJ, Jacobs DR Jr, Lloyd-Jones DM, Gross MD, Carr JJ, Gordon-Larsen P, Zeisel SH. Microbiota-Dependent Metabolite Trimethylamine N-Oxide and Coronary Artery Calcium in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study (CARDIA). *J Am Heart Assoc*. 2016;5(10):e003970. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003970>
36. Brugère JF, Borrel G, Gaci N, Tottey W, O'Toole PW, Malpuech-Brugère C. Archaeobiotics: proposed therapeutic use of archaea to prevent trimethylaminuria and cardiovascular disease. *Gut Microbes*. 2014;5(1):5-10. <https://doi.org/10.4161/gmic.26749>
37. DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, Fares H, Menezes AR, O'Keefe JH. L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(6):544-551. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.02.007>
38. Ohira H, Tsutsui W, Fujioka Y. Are Short Chain Fatty Acids in Gut Microbiota Defensive Players for Inflammation and Atherosclerosis? *J Atheroscler Thromb*. 2017;24(7):660-672. <https://doi.org/10.5551/jat.RV17006>
39. Kimura I, Ozawa K, Inoue D, Imamura T, Kimura K, Maeda T, Terawaka K, Kashihara D, Hirano K, Tani T, Takahashi T, Miyauchi S, Shioi G, Inoue H, Tsujimoto G. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nat Commun*. 2013;4:1829. <https://doi.org/10.1038/ncomms2852>
40. Säemann MD, Böhmig GA, Osterreicher CH, Burtscher H, Parolini O, Diakos C, Stöckl J, Hörl WH, Zlabinger GJ. Anti-inflammatory effects of sodium butyrate on human monocytes: potent inhibition of IL-12 and up-regulation of IL-10 production. *FASEB J*. 2000;14(15):2380-2382. <https://doi.org/10.1096/fj.00-0359fje>
41. Segain JP, Raingeard de la Blétière D, Bourreille A, Leray V, Gervois N, Rosales C, Ferrier L, Bonnet C, Blottière HM, Galmiche JP. Butyrate inhibits inflammatory responses through NFκappaB inhibition: implications for Crohn's disease. *Gut*. 2000;47(3):397-403. <https://doi.org/10.1136/gut.47.3.397>
42. Kasahara K, Krautkramer KA, Org E, Romano KA, Kerby RL, Vivas EI, Mehrabian M, Denu JM, Bäckhed F, Lusis AJ, Rey FE. Interactions between Roseburia intestinalis and diet modulate atherogenesis in a murine model. *Nat Microbiol*. 2018;3(12):1461-1471. <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0272-x>
43. Bazzano LA, He J, Ogden LG, Loria CM, Whelton PK; National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study. Dietary fiber intake and reduced risk of coronary heart disease in US men and women: the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Intern Med*. 2003;163(16):1897-904. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.16.1897>
44. Rumbaugh KP, Kaufmann GF. Exploitation of host signaling pathways by microbial quorum sensing signals. *Curr Opin Microbiol*. 2012;15(2):162-168. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2011.12.003>
45. Glucksam-Galnoy Y, Sananes R, Silberstein N, Krief P, Kravchenko VV, Meijler MM, Zor T. The bacterial quorum-sensing signal molecule N-3-oxo-dodecanoyl-L-homoserine lactone reciprocally modulates pro- and anti-inflammatory cytokines in activated macrophages. *J Immunol*. 2013;191(1):337-344. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300368>
46. Le Gall G, Noor SO, Ridgway K. Metabolomics of fecal extracts detects altered metabolic activity of gut microbiota in ulcerative colitis and irritable bowel syndrome. *J Proteome Res*. 2011;10(9):4208-4218. <https://doi.org/10.1021/pr2003598>
47. Brugère JF, Borrel G, Gaci N, Tottey W, O'Toole PW, Malpuech-Brugère C. Archaeobiotics: proposed therapeutic use of archaea to prevent trimethylaminuria and cardiovascular disease. *Gut Microbes*. 2014;5(1):5-10. <https://doi.org/10.4161/gmic.26749>
48. Yin J, Liao SX, He Y, Wang S, Xia GH, Liu FT, Zhu JJ, You C, Chen Q, Zhou L, Pan SY, Zhou HW. Dysbiosis of Gut Microbiota With Reduced Trimethylamine-N-Oxide Level in Patients With Large-Artery Atherosclerotic Stroke or Transient Ischemic Attack. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(11):e002699. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002699>
49. Chang CJ, Lin TL, Tsai YL, Wu TR, Lai WF, Lu CC, Lai HC. Next generation probiotics in disease amelioration. *J Food Drug Anal*. 2019;27(3):615-622. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2018.12.011>
50. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, Kubo C, Koga Y. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*. 2004;558(Pt 1):263-275. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.063388>
51. Lesch KP, Araragi N, Waider J, van den Hove D, Gutknecht L. Targeting brain serotonin synthesis: insights into neurodevelopmental disorders with long-term outcomes related to negative emotionality, aggression and antisocial behaviour. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2012;367(1601):2426-2443. <https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0039>
52. Олескин А.В. 2001 А.В. Олескин Нейрохимия, симбиотическая микрофлора и питание (биополитический подход). *Гастроэнтерология*. 2009;1:8-16.
53. Oleskin AV. 2001 A.V. Oleskin Neurochemistry, symbiotic microflora and nutrition (biopolitical approach). *Gastroenterology*. 2009;1:8-16. (In Russ.).
54. Harshfield EL, Pennells L, Schwartz JE, Willeit P, Kaptoge S, Bell S, Shaffer JA, Bolton T, Spackman S, Wassertheil-Smolter S, Kee F, Amouyel P, Shea SJ, Kuller LH, Kahvanen J, van Zutphen EM, Blazer DG, Krumholz H, Nietert PJ, Kromhout D, Laughlin G, Berkman L, Wallace RB, Simons LA, Dennison EM, Barr ELM, Meyer HE, Wood AM, Danesh J, Di Angelantonio E, Davidson KW; Emerging Risk Factors Collaboration. Association Between Depressive Symptoms and Incident Cardiovascular Diseases. *JAMA*. 2020;324(23):2396-2405. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.23068>
55. Li J, Zhao F, Wang Y, Chen J, Tao J, Tian G, Wu S, Liu W, Cui Q, Geng B, Zhang W, Weldon R, Auguste K, Yang L, Liu X, Chen L, Yang X, Zhu B, Cai J. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome*. 2017;5(1):1-19. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0222-x>
56. Tang WHW, Kitai T, Hazen SL. Gut microbiota in cardiovascular health and disease. *Circulation Research*. 2017;120(7):1183-1196. <https://doi.org/10.1161/circresaha.117.309715>
57. Seneviratne AN, Monaco C. Role of inflammatory cells and toll-like receptors in atherosclerosis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2015;13(2):146-160. <https://doi.org/10.2174/1570161113116660160>
58. Mihos CG, Pineda AM, Santana O. Cardiovascular effects of statins, beyond lipid-lowering properties. *Pharmacol Res*. 2014;88:12-19. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2014.02.009>
59. Ding Z, Pothineni NVK, Goel A, Lüscher TF, Mehta JL. PCSK9 and inflammation: role of shear stress, pro-inflammatory cytokines, and LOX-1. *Cardiovasc Res*. 2020;116(5):908-915. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz313>
60. Kaasenbrood L, Boekholdt SM, van der Graaf Y, Ray KK, Peters RJ, Kastelein JJ, Amareno P, LaRosa JC, Cramer MJ, Westerink J, Kappelle LJ, de Borst GJ, Visseren FL. Distribution of Estimated 10-Year Risk of Recurrent Vascular Events and Residual Risk in a Secondary Prevention Population. *Circulation*. 2016;134(19):1419-1429. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021314>
61. Han QQ, Yu J. Inflammation: a mechanism of depression? *Neurosci Bull*. 2014;30(3):515-523. <https://doi.org/10.1007/s12264-013-1439-3>
62. Grippo AJ, Beltz TG, Weiss RM, Johnson AK. The effects of chronic fluoxetine treatment on chronic mild stress-induced cardiovascular changes and anhedonia. *Biol Psychiatry*. 2006a;59:309-316. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.07.010>
63. Di Francesco A, Di Germanio C, Bernier M, de Cabo R. A time to fast. *Sci-ence*. 2018;362(6416):770-775. <https://doi.org/10.1126/science.aau2095>
64. Anton SD, Moehl K, Donahoo WT, Marosi K, Lee SA, Mainous AG 3rd, Leeuwenburgh C, Mattson MP. Flipping the Metabolic Switch: Understanding and Applying the Health Benefits of Fasting. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26(2):254-268. <https://doi.org/10.1002/oby.22065>

Поступила 02.10.2021

Received 02.10.2021

Принята к печати 21.01.2022

Accepted 21.01.2022

## SARS-CoV-2, COVID-19 и сердечно-сосудистые осложнения: взгляд с позиции сосудистого эндотелия

© Ю.А. РОМАНОВ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

### Резюме

Новая коронавирусная болезнь-19 (COVID-19), вызванная вирусом SARS-CoV-2, быстро распространилась по всему миру и приняла характер пандемии. Среди наиболее частых симптомов заболевания выделяются лихорадка, потеря вкуса и обоняния, кашель и затрудненное дыхание, сменяющиеся диффузным поражением легочной ткани и развитием дыхательной недостаточности. Между тем легкие становятся основной, но не единственной мишенью коронавируса. К числу внелегочных осложнений COVID-19 могут быть отнесены поражения различных органов и систем организма, включая сердечно-сосудистую. Разнообразная клиническая симптоматика болезни позволяет предполагать участие в ее патогенезе сосудистого эндотелия и рассматривать эндотелиальную дисфункцию как один из ключевых механизмов развития мультиорганного поражения. В данном обзоре анализируются базовые свойства сосудистого эндотелия и их изменения под воздействием SARS-CoV-2, а также проявления и механизмы возникновения сердечно-сосудистых осложнений с его участием.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, COVID-19, сосудистый эндотелий, сердечно-сосудистые осложнения, эндотелиальная дисфункция.

### Информация об авторе:

Романов Ю.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3748-6860>

Автор, ответственный за переписку: Романов Ю.А. — e-mail: [yromanov2010@yandex.ru](mailto:yromanov2010@yandex.ru)

### Как цитировать:

Романов Ю.А. SARS-CoV-2, COVID-19 и сердечно-сосудистые осложнения: взгляд с позиции сосудистого эндотелия. *Кардиологический вестник*. 2022;17(1):21–28. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221701121>

## SARS-CoV-2, COVID-19 and cardiovascular complications from the position of vascular endothelium

© YU.A. ROMANOV

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

### Abstract

The new coronavirus disease (COVID-19) caused by the SARS-CoV-2 virus spread rapidly around the world and assumed the character of a pandemic. The most common manifestations of this disease are fever, loss of taste and smell, cough and dyspnea followed by diffuse lesion of lungs and respiratory failure. Meanwhile, lungs are the main but not the only target for coronavirus. Indeed, lesions of various organs including cardiovascular system can be attributed to extra-pulmonary manifestations of COVID-19. Diverse clinical symptoms of disease suggest involvement of vascular endothelium in its pathogenesis. We can also consider endothelial dysfunction as one of the key mechanisms of multiple organ damage. This review examines the basic properties of vascular endothelium and their changes under the influence of SARS-CoV-2, as well as manifestations and mechanisms of cardiovascular complications.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, cardiovascular complications, vascular endothelium, endothelial dysfunction.

### Information about the author:

Romanov Yu.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3748-6860>

Corresponding author: Romanov Yu.A. — e-mail: [yromanov2010@yandex.ru](mailto:yromanov2010@yandex.ru)

### To cite this article:

Romanov Yu.A. SARS-CoV-2, COVID-19, and cardiovascular complications from the position of vascular endothelium. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(1):21–28. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221701121>

Начиная с декабря 2019 г., новая коронавирусная болезнь (COVID-19), вызываемая вирусом SARS-CoV-2, быстро распространилась по всему миру, и уже в марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения присвоила ей статус пандемии. Наиболее частые дебютные проявления заболевания включают лихорадку, потерю вкуса и обоняния, кашель и затрудненное дыхание, которые сменяются диффузным поражением легочной ткани и развитием дыхательной недостаточности.

Между тем легкие становятся, хотя и основной, но не единственной мишенью коронавируса [1–4]. К числу внелегочных форм COVID-19 могут быть отнесены поражения печени, желудочно-кишечного тракта, почек, центральной нервной системы и т.д. Так, подтверждением поражения печени является повышение уровня печеночных ферментов: аминотрансфераз, гамма-глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы [5, 6]. Точные механизмы поражения печени при COVID-19 пока остаются недостаточно изученными, но предполагается, что SARS-CoV-2 способен напрямую инфицировать клетки печени (гепатоциты и холангиоциты) благодаря экспрессии на них рецептора ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (АПФ-2) [1]. Признаками повреждения желудка, тонкого и толстого кишечника считаются такие клинические симптомы, как тошнота, рвота, анорексия, абдоминальная боль и диарея [7], обнаруживаемые примерно у 10–15% пациентов с COVID-19, а у части из них являющиеся единственными симптомами болезни [8]. Как и в случае с клетками печени, вирус способен инфицировать проксимальные и дистальные энтероциты, выстилающие тонкий и толстый кишечник и также экспрессирующие АПФ-2. Еще одно осложнение COVID-19, которое связано с более высоким риском летального исхода (примерно втрое по сравнению с пациентами без такового) — это острое поражение почек, приводящее впоследствии к хронической почечной недостаточности [9, 10]. Неврологические проявления COVID-19 ассоциированы с поражением как центральной, так и периферической нервной системы [11, 12]. И если в легких и средней тяжести случаях неврологическая симптоматика может включать нарушение обоняния, головную и мышечную боль, то при тяжелом течении заболевания к ним присоединяются судороги, нарушения чувствительности и моторики, атаксия и инсульт, причем часть из подобных симптомов способна сохраняться в течение долгого времени и после излечения от основного заболевания [13, 14]. Помимо перечисленных в литературе можно встретить большое количество наблюдений, свидетельствующих о вовлечении в патогенез, COVID-19 и других систем организма: свертывающей, кроветворной, иммунной, репродуктивной, органов чувств и т.д. [2, 15–19].

### Сердечно-сосудистые осложнения при COVID-19

Известно, что вирусная инфекция способна вызывать острое поражение сердечно-сосудистой системы и приводить к отдаленным последствиям — постковидному синдрому [20, 21]. При этом патогенез кардиальных нарушений при COVID-19 может быть связан как с прямой цитотоксичностью вируса при его инвазии и репликации внутри клеток, так и с их реакцией на цитокиновый шторм. Экспрессия АПФ-2 на кардиомиоцитах подтверждает гипотезу о том, что сердце может быть прямой мишенью для SARS-CoV-2, а поражение сердечно-сосудистой системы при тяжелых или системных стадиях COVID-19 может возникнуть и прогрессировать независимо от цитокинового шторма [22, 23]. В частности, воз-

можность инфицирования миоцитов вирусом SARS-CoV-2 подтверждают данные исследований сердец, полученных от пациентов, погибших в результате тяжелых форм заболевания [24–27]. С другой стороны, системное и локальное воспаление, вызванное цитокиновым штормом, может приводить к выраженному дисбалансу многих систем организма, включая сердечно-сосудистую, усиливать прямую кардиотоксичность вируса и способствовать развитию нарушений проводимости и сократимости миокарда [28]. Наконец, и то и другое могут провоцировать возникновение новых или дестабилизацию уже существующих атеросклеротических поражений коронарных артерий, приводить к более тяжелым формам ишемической болезни сердца и сопровождаться худшим прогнозом для пациентов с COVID-19 и субклиническим коронарным атеросклерозом [20, 29, 30].

### Аритмия

Именно аритмия, а не температура или кашель, является одной из наиболее частых причин обращения пациентов с подтвержденным COVID-19 за медицинской помощью [22, 26]. Аритмии развиваются примерно у 6–17% пациентов с COVID-19, и этот показатель возрастает до 44% у больных, проходящих лечение в отделениях интенсивной терапии [31]. У пациентов с COVID-19 аритмии могут возникать в силу нескольких причин: 1) из-за непосредственного повреждения миокарда (воспаление, ишемия, стресс); 2) из-за системных эффектов COVID-19 (обезвоживание, гипоксия, нарушения электролитного баланса) или 3) про-аритмических эффектов лекарственных препаратов, назначаемых пациентам до или во время инфекции [32–34]. Синусовая тахикардия чаще всего проявляется в виде учащенного сердцебиения, тогда как наиболее частыми патологическими аритмиями становятся фибрилляция или трепетание предсердий и желудочковые аритмии [31, 35]. У госпитализированных пациентов с COVID-19 распространенность фибрилляции предсердий колеблется от 9 до 21% [36, 37].

### Миокардит

Повреждения миокарда в виде миокардита — частое осложнение многих вирусных инфекций, среди которых COVID-19 не стал исключением. Сведения о некрозе кардиомиоцитов и инфильтрации ткани миокарда мононуклеарными клетками можно найти в исследованиях как биопсийного, так и аутопсийного материала [38]. Клинические проявления миокардита при COVID-19 варьируются от умеренного дискомфорта в области сердца и учащенного сердцебиения до тяжелых форм, сопровождающихся нарушениями проводимости, тахиаритмиями и нарушениями функции левого желудочка. Примечательно, что симптоматика миокардита часто развивается через 10–15 дней после возникновения признаков основного вирусного заболевания, что позволяет усомниться в роли прямого цитопатического эффекта SARS-CoV-2, и указывает, скорее, на иммунные механизмы развития патологии [39]. Однако частота возникновения, клиническая значимость и механизмы развития миокардиального воспаления при COVID-19 пока остаются малоизученными.

### Острый коронарный синдром и сердечная недостаточность

Поражение сердца при COVID-19 может варьировать от умеренно повышенных сердечных биомаркеров до острого кардиогенного шока и внезапной сердечной смерти. Типич-

ный острый сердечный синдром (ковидная кардиомиопатия) включает острое повреждение сердца, тромбэмболические осложнения, предсердные и желудочковые аритмии, нестабильность гемодинамики и внезапную сердечную смерть [38, 40, 41]. Клиническими признаками острого повреждения сердца могут быть боль в груди, одышка, обморок или близкое к нему состояние, тахикардия, повышение уровня тропонина и натрийуретического пептида, региональные нарушения сократимости миокарда либо общая дисфункция левого желудочка со снижением, либо повышением сегмента ST или аномалией зубца T на электрокардиограмме (ЭКГ). Поражение сердца у пациентов с COVID-19 может произойти как с острой обструкцией коронарных артерий, так и без нее (независимо от предшествующего атеросклеротического заболевания коронарных артерий) и связано с плохим прогнозом, в частности, с более высоким уровнем смертности как на догоспитальном, так и госпитальном этапах [42].

Сердечная недостаточность — еще одно частое осложнение COVID-19, наблюдаемое более чем у 20% больных с тяжелыми формами заболевания и приводящее к смерти почти 50% из них [22, 39]. Что касается причин возникновения сердечной недостаточности, то к ним можно отнести и существующие коморбидные состояния, и вирус- или сепсис-ассоциированные поражения миокарда.

Поражения миокарда при COVID-19 сопровождаются повышенными концентрациями специфических биомаркеров: высокочувствительного тропонина и N-концевого про-мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP), факторов свертывания крови (фибриноген, D-димер) и маркеров воспаления (С-реактивный белок, интерлейкин-6, лактатдегидрогеназа и ферритин) [20, 43]. Среди вышеупомянутых биомаркеров увеличенные показатели сердечных тропонинов и про-BNP связаны с острым повреждением сердца и худшим прогнозом [31, 32, 35, 42, 44]. Считается, что худший прогноз также может быть ассоциирован с повышенными уровнями в сыворотке крови провоспалительных хемокинов и цитокинов: интерлейкинов, интерферона-гамма, индуцируемого интерфероном белка и моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1), которые рекрутируют моноциты, макрофаги и Т-клетки в месте инфекции, тем самым способствуя прогрессирующему повреждению и разрушению тканей миокарда [20].

#### *Тромботические и тромбэмболические осложнения*

Уже ранние исследования подтвердили, что тромботические осложнения при COVID-19 могут в значительной степени определять состояние сердечно-сосудистой системы [22]. Так, признаки диссеминированного внутрисосудистого свертывания были выявлены у более чем 70% пациентов, погибших от COVID-19 [38]. Применительно к миокарду локальное воспаление из-за прямой вирусной инвазии эндотелия коронарных сосудов или вследствие цитокинового шторма может привести к тромбэмболическим осложнениям, таким как артериальная тромбэмболия, внутрисердечный тромбоз и микрососудистые тромбы, а в более глобальном масштабе — к тромбэмболии легочной артерии, церебральному венозному тромбозу и инсульту [20, 38].

#### *Эндотелиальная дисфункция*

На начальных этапах пандемии SARS-CoV-2 основное внимание уделялось преимущественно поражению легких — вирусной пневмонии и острому респираторному дистресс-синдрому как одним из основных причин смер-

ности пациентов с COVID-19. Но очень скоро о COVID-19 заговорили как о полиорганной патологии, затрагивающей многие (если не все) органы и системы. Все чаще в названии публикаций стали встречаться словосочетания «эндотелиальная дисфункция» или «дисфункция эндотелия», а некоторые исследователи называли эндотелий «краеугольным камнем» патогенеза заболевания, а сам COVID-19 — «болезнью эндотелия» [45—49].

В последующих разделах будут рассмотрены основные функции сосудистого эндотелия в норме и проявления его дисфункции при COVID-19, так или иначе имеющие отношение к сердечно-сосудистой системе и внелегочным проявлениям заболевания.

#### **Сосудистый эндотелий и SARS-CoV-2**

Внутренняя поверхность всех кровеносных сосудов вне зависимости от их диаметра или принадлежности (артериальные или венозные) выстлана монослоем эндотелиальных клеток (ЭК). Не удивительно, что сосудистый эндотелий является одним из наиболее представленных типов клеток человеческого организма. По данным разных авторов, общая площадь, покрываемая эндотелием, составляет от 75 до 7000 м<sup>2</sup>, а общая масса ЭК — около 1,5 кг при численности в 1—6·10<sup>13</sup> клеток [48, 50, 51]. Основная (более 80%) часть эндотелия приходится на микрососудистое русло, из которого почти половина сосредоточена в легких.

#### *Сосудистый эндотелий — основные свойства*

Помимо того, что эндотелий представляет собой уникальный барьер между кровью и окружающими тканями, его участие не ограничивается исключительно механическими функциями. По сути, эндотелий — это мощный паракринный (влияющий на близко расположенные клетки), эндокринный (действующий на расстоянии) и аутокринный (регулирующий собственные функции) орган, секретирующий vasoактивные молекулы, такие как окись азота (NO), простаглицлин, эндотелиальный гиперполяризующий фактор, эндотелин-1, ангиотензин II и тромбоксан A<sub>2</sub>, тканевой фактор и фактор фон Виллебранда, многие из известных про- и противовоспалительных цитокинов и хемокинов. Сосудистый эндотелий постоянно контролирует гомеостаз, регулируя сосудистый тонус, анти- и протромботические свойства сосудистой стенки, про- и противовоспаление, рост и активность интимальных гладкомышечных клеток и т.д. [46, 52]. Нарушение в любом из этих звеньев может приводить к эндотелиальной дисфункции, имеющей ключевое значение в развитии сосудистой патологии [45, 53, 54].

Одним из проявлений подобной дисфункции становится сниженная продукция NO либо его дефицит в результате инактивации активными формами кислорода. Благодаря сосудорасширяющему действию способности ингибировать адгезию и агрегацию тромбоцитов и лейкоцитов, NO, а, стало быть, и эндотелий, является мощным регулятором воспаления и атерогенеза [46].

Участие эндотелия в тромбообразовании достигается благодаря нескольким механизмам. ЭК синтезируют протеогликаны (гепаринсульфаты), придающие их поверхности антикоагулянтные и атромбогенные свойства. Ингибирование активации тромбоцитов обеспечивается экто-АДФ-азами. Помимо этого ЭК синтезируют и хранят во внутриклеточных гранулах фактор фон Виллебранда, участвующий при его выбросе из клетки в адгезии тромбоцитов к компонентам базальной мембраны.



Каскад межклеточных взаимодействий с участием ЭК опосредуется молекулами клеточной адгезии, экспрессированными как на покоящемся, так и в особенности активированном эндотелии. Начальные стадии адгезии лейкоцитов запускаются благодаря Р-селектину (CD62P), хранящемуся в тельцах Вейбеля—Паладе и появляющемуся на мембране ЭК в течение нескольких минут после их активации [55]. Более плотное взаимодействие связано с синтезом и экспозицией Е-селектина (CD62E). Экспрессия обеих молекул резко возрастает при активации ЭК провоспалительными цитокинами: ИЛ-1 и TNF-а. Более плотный контакт и трансмиграция лейкоцитов зависят уже от молекул адгезии иммуноглобулинового семейства — ICAM-1 (CD54) и VCAM-1 (CD106), которые слабо или вообще не экспрессированы на покоящемся эндотелии, но синтезируются при его активации в провоспалительном окружении [48].

В норме эндотелий покрыт отрицательно заряженной сетью, состоящей из высокосульфатированных гликозамингликанов и протеогликанов, известной как гликокаликс [15, 51, 56]. Имея толщину от 0,3 до 0,6 мкм, гликокаликс играет ключевую роль во взаимодействии с лейкоцитами крови и их трансмиграции, проницаемости сосудистой стенки и развитии органного поражения. Наряду с выполнением барьерной функции гликокаликс является механорецептором, передающим внутрь клетки сведения о возникающем при движении потока крови напряжении сдвига и участвует таким образом в регуляции сосудистого тонуса. Благодаря тому, что гликокаликс по высоте частично перекрывает молекулы клеточной адгезии, он может выполнять функции дополнительного регулятора межклеточных взаимодействий с участием ЭК и клеток иммунной системы.

#### *Сосудистый эндотелий — мишень для SARS-CoV-2*

В большинстве органов человеческого организма сосудистый эндотелий экспрессирует на своей поверхности рецептор АПФ-2 [57]. Этот рецептор выявлен в ЭК слизистых оболочек носоглотки, легких, тонкого и толстого кишечника, кожи, лимфатических узлов, костного мозга, селезенки, почек и т.д., и именно этот белок вирусы группы SARS (SARS-CoV и SARS-CoV-2) используют для проникновения в клетку-мишень. Однако присутствие АПФ-2 само по себе не гарантирует проникновения вируса в клетку — активация S-белка вируса и собственно его эндцитоз происходят при участии одной из трансмембранных сериновых протеаз — TMPRSS-2, которая также присутствует на ЭК [47]. Последующие события, связанные с репликацией вируса внутри клетки и его экзоцитозом, в настоящее время уже хорошо изучены и детально описаны в соответствующих публикациях [4]. Вопрос о возможности репликации SARS-CoV-2 в ЭК остается пока без однозначного ответа. Однако результаты многочисленных исследований аутопсийного материала говорят в пользу данной гипотезы: с помощью электронной микроскопии коронавируса-подобные частицы были обнаружены на срезах ЭК в различных органах, включая легкие, мозг, почки, кожу и т.д. [46].

Между тем АПФ-2 является не только входными воротами для SARS-CoV-2, но и активным участником ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, превращая ангиотензин II в ангиотензин 1-7 [45, 46, 58]. Основное патофизиологическое действие ангиотензина II связано с вазоконстрикцией, фиброзом и провоспалительной активностью, тогда как ангиотензин 1-7, напротив, обладает кардиопротекторным действием, включая вазодилаторный, анти-фибро-

тический и противовоспалительный эффект. В этой связи следует отметить, что SARS-CoV-2 не только использует АПФ-2 для проникновения в клетку, но и существенно снижает его экспрессию на поверхности клетки за счет интернализации вместе с вирусной частицей и/или шединга с клеточной мембраны под действием металлопротеиназы ADAM17 [46]. Таким образом, снижение экспрессии АПФ-2 на ЭК может оказаться одним из ключевых событий в развитии эндотелиальной дисфункции и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с COVID-19, связанными с микрососудистым тромбозом, коагулопатиями, воспалением, сниженным фибринолизом, усиленной продукцией интерлейкина-6 и активных форм кислорода [59].

Повышение уровня ангиотензина II приводит также к возрастанию уровня альдостерона, что в свою очередь ведет к задержке жидкости и ионов натрия и, напротив, усиленной экскреции ионов калия (гипокалиемии), т.е. нарушению электролитного баланса — одной из причин развития сердечных аритмий. Помимо этого высокие концентрации ангиотензина II активируют иммунные реакции, способствуют возникновению тромботических состояний и активируют ЭК на выработку ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), повышая риск развития состояния гиперкоагуляции [58].

#### *Эндотелий и цитокиновый шторм*

Цитокиновый синдром или шторм — системный воспалительный ответ, характеризующийся повышенным уровнем широкого спектра провоспалительных цитокинов и возникающий в результате инфекции в ответ на прием некоторых препаратов или у пациентов с онкологическими заболеваниями. У пациентов с тяжелыми формами COVID-19 цитокиновый шторм проявляется в виде подъема преимущественно интерлейкина-6 (ИЛ-6), растворимого рецептора интерлейкина-2 (IL-2R) и фактора некроза опухолей-альфа (TNF-а) [47].

Интерлейкин-6 — один из основных легко индуцируемых провоспалительных цитокинов, секретируемых различными типами клеток, включая моноциты, лимфоциты, фибробласты, а также гладкомышечными клетками и ЭК [47, 60]. Главные активаторы ИЛ-6 представлены ИЛ-1-бета, TNF-а и ангиотензином II. На уровне эндотелия ИЛ-6 играет ключевую роль в активации ЭК на ранних стадиях развития воспаления, способствует повышению сосудистой проницаемости и секреции как самого себя (аутокринно), так и других цитокинов/хемокинов: ИЛ-8 и MCP-1. У пациентов с COVID-19 уровень ИЛ-6 напрямую коррелирует с тяжестью заболевания и риском смертельного исхода.

Другим цитокином, выявляемым в повышенных концентрациях в крови пациентов с COVID-19 и также коррелирующим с тяжестью заболевания, считается IL-2R. Сам ИЛ-2 секретируется в основном активированными Т-лимфоцитами, тогда как присутствие в крови растворимой формы его рецептора свидетельствует об активации клеток иммунной системы. ЭК экспрессируют IL-2R и, следовательно, способны связывать ИЛ-2, причем результатом этого взаимодействия становится повышение сосудистой проницаемости и отек легких. Таким образом, патофизиологические изменения при COVID-19, по крайней мере отчасти, могут объясняться прямым воздействием ИЛ-2 на эндотелий.

Наконец, TNF-а (один или совместно с другими цитокинами) является мощным активатором ЭК, способным полностью разрушить их противовоспалительные функции

и привести к нарушению свертывания, тромбообразованию, адгезии и миграции клеток крови в субэндотелиальное пространство [47].

#### *Эндотелий и тромбовоспаление*

Активированные моноциты и ЭК экспрессируют тканевой фактор (ТФ), способный как инициировать, так и поддерживать тромбовоспаление в сосудистой стенке [46, 61, 62]. Активации моноцитов способствуют различные провоспалительные агенты, в том числе провоспалительные цитокины, участвующие в формировании цитокинового шторма. Помимо этого активированные моноциты способны продуцировать обогащенные ТФ микровезикулы. В свою очередь, пораженные SARS-CoV-2 или подвергшиеся воздействию цитокинового шторма ЭК также начинают экспрессировать ТФ, молекулы адгезии и хемоаттрактанты для моноцитов, усугубляя их рекрутирование в пораженную сосудистую стенку [46, 61, 62]. В результате высокая экспрессия ТФ на обоих типах клеток запускает каскад реакций, приводящих к образованию тромбина, отложению фибрина и формированию сгустка. Связывание тромбина с его рецептором на ЭК вызывает дополнительную активацию последних с последующей мобилизацией Р-селектина и фактора фон Виллебранда из телец Вейбеля—Паладе, адгезией нейтрофилов и тромбоцитов и прогрессии сосудистого поражения. Патологический круг замыкается: адгезия тромбоцитов стимулирует вовлечение новых популяций нейтрофилов, повреждение ЭК, активацию коагуляции, дальнейшую активацию тромбоцитов, отложение тромбина и т.д.

Несмотря на то что состояния гиперкоагуляции и высокий риск тромботических осложнений часто сопровождают средние и тяжелые формы COVID-19, игнорировать риск развития повышенной кровоточивости также не следует. Данные последних многоцентровых исследований показали, что в группе госпитализированных пациентов он составляет порядка 4,8% и возрастает до 7,6% у пациентов с тяжелыми формами заболевания [63]. Существование гиперфибринолитического статуса может определяться нарушением баланса между активатором плазминогена и его ингибитором PAI-1. Поскольку ЭК представляются одним из основных продуцентов как тканевого активатора плазминогена (tPA), так и PAI-1, их активация в результате инфицирования и/или цитокинового шторма может сопровождаться локальным выбросом этих факторов, что делает эндотелий одним из главных участников регуляции фибринолитической активности у пациентов с COVID-19 [64].

#### **Признаки повреждения эндотелия при COVID-19**

Сегодня накопилось уже достаточно сведений о том, что одним из патогенетических звеньев COVID-19 является массивное повреждение эндотелия. Проведенный анализ литературы на данную тему позволил вычленил некоторые (помимо участвующих в формировании цитокинового шторма) признаки повреждения ЭК и их корреляции с тяжестью заболевания и риском смертельного исхода.

Как уже отмечалось, взаимодействие вируса SARS-CoV-2 с клеткой осуществляется путем взаимодействия его S-белка с рецептором АПФ-2. В ходе последующей интернализации вируса АПФ-2 сбрасывается с клеточной поверхности и оказывается в кровотоке. В результате его концентрация возрастает практически вдвое у больных с легкими формами заболевания (по сравнению с нормальным

уровнем) и до 10 раз у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких, что становится плохим прогностическим признаком для больных с тяжелыми формами заболевания [65, 66].

К числу других факторов, связанных с патогенезом COVID-19 и коррелирующих с тяжестью поражения, могут быть отнесены: ADAMTS-13 (обеспечивающая сброс с поверхности активированных ЭК фактора фон Виллебранда, vWF) и сам vWF [67], причем концентрация последнего напрямую связана с тяжестью заболевания и, по мнению авторов, могла бы стать наилучшим эндотелиальным маркером-предиктором госпитальной смертности.

Об активации ЭК свидетельствует также появление в крови молекул, отвечающих за взаимодействие эндотелия с клетками крови и тромбоцитами: растворимых форм Р- и Е-селектина, ICAM-1, VCAM-1 и молекулы тромбоцитарно-эндотелиального взаимодействия PECAM-1 [15, 55, 67, 68]. Механизм их появления в кровотоке, по-видимому, аналогичен возникновению АПФ-2: после взаимодействия с соответствующим рецептором на поверхности лейкоцита они сбрасываются с поверхности ЭК путем шеддинга. По имеющимся данным, повышенные концентрации растворимых форм селектинов, ICAM-1, VCAM-1 и PECAM-1 достоверно коррелируют с тяжестью заболевания и выявляются преимущественно у пациентов с тяжелыми формами COVID-19 и у больных, находящихся на искусственной вентиляции легких.

В свою очередь, подтверждением деградации и шеддинга гликокаликса можно считать обнаружение в плазме крови продуктов его распада, в частности, синдекана-1 (растворимая форма CD138), синдекана-4, гиалуроновой кислоты и гепарансульфата [56]. Подобный распад осуществляется по воспалительному механизму с участием металлопротеиназ, гепараназы-1 и гиалуронидазы, повышенных в крови пациентов, особенно с тяжелыми формами с COVID-19. Истончение гликокаликса делает эндотелий «беззащитным» в отношении вируса SARS-CoV-2 и способствует его дальнейшему распространению, а также провоцирует повышение сосудистой проницаемости и интерстициальный отек в различных органах. Считается, что повреждение именно гликокаликса — одно из наиболее ранних проявлений эндотелиальной дисфункции при различных заболеваниях, включая COVID-19 [53, 56].

Абсолютным доказательством поражения эндотелия и сердечно-сосудистой системы при COVID-19 является обнаружение слущенных (жизнеспособных, апоптотических или погибших) и циркулирующих в периферическом кровотоке ЭК (ЦЭК) [68—71] по аналогии с цитотоксическим или цитостатическим воздействием на эндотелий препаратов, используемых при лечении злокачественных болезней кроветворной системы или солидных злокачественных опухолей [72—75]. Так, если число живых CD146<sup>+</sup> ЦЭК в крови здоровых и больных легкими формами COVID-19 пациентов достоверно не различалось, то в случае апоптотических клеток были выявлены достоверные различия, коррелирующие как с тяжестью заболевания, так и вирусной нагрузкой [68—70]. Примечательно, что после исчезновения клинической симптоматики уровень апоптотических ЦЭК снижался, хотя и оставался несколько выше, чем в контрольной группе. Сходные результаты были получены и при анализе популяции ЦЭК с фенотипом CD31<sup>+</sup>/CD45<sup>-</sup>/CD42b<sup>-</sup> [71] и CD45<sup>-</sup>/CD31<sup>+</sup>/CD34<sup>+</sup>/CD146<sup>+</sup> [76], причем во всех при-

веденных исследованиях уровень ЦЭК был сравним или даже превышал показатели, полученные у пациентов, проходящих курсы химиотерапии.

Считается, что физиологическая регенерация и репарация эндотелия после повреждения осуществляется с участием циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников [73, 77, 78]. При этом если присутствие в кровотоке зрелых ЦЭК свидетельствует о самом факте повреждения и гибели ЭК, то концентрация ЦЭК-предшественников отражает активность регенеративных процессов, направленных на восстановление эндотелиальной выстилки. В частности, повышенное содержание ЦЭК-предшественников было выявлено у всех исследованных пациентов с COVID-19 и было примерно одинаковым при сравнении средних и тяжелых форм заболевания [70]. После исчезновения клинической симптоматики и при постковидном синдроме число предшественников снижалось, но оставалось все равно выше, чем в группе здоровых добровольцев [70, 79].

## Заключение

Проведенный анализ литературных данных показал, что сердечно-сосудистая система становится частой мишенью коронавирусной инфекции. Вирус SARS-CoV-2

способен напрямую инфицировать ЭК, используя рецептор АПФ-2 и снижая его экспрессию, что приводит к повышению уровня ангиотензина II, нарушению ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и сопровождается увеличенным уровнем коагуляции, воспалением, оксидативным стрессом и повышенной проницаемостью сосудистой стенки. Цитокиновый шторм, возникающий в легких и наблюдаемый у пациентов со средними и тяжелыми формами COVID-19, усугубляет провоспалительную активацию ЭК, приводящую к повышению экспрессии различных классов молекул клеточной адгезии, усиленной адгезии и миграции в сосудистую стенку лейкоцитов и тромбовоспалению. Таким образом, сочетание прямого и опосредованного поражения эндотелия вызывает генерализованную эндотелиальную дисфункцию, оказывающую негативное воздействие на сердечно-сосудистую систему. Существовавшая ранее и вызванная риск-факторами дисфункция ЭК является дополнительным фактором риска, способствующим развитию тяжелых сердечно-сосудистых осложнений и худшему прогнозу для больных COVID-19.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Shah MD, Sumeh AS, Sheraz M, Kavitha MS, Venmathi Maran BA, Rodrigues KF. A mini-review on the impact of COVID 19 on vital organs. *Bio-medicine & Pharmacotherapy*. 2021;143:112158. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112158>
2. Finsterer J, Scorza FA, Scorza CA, Fiorini AC. Extrapulmonary onset manifestations of COVID-19. *Clinics (Sao Paulo)*. 2021;76:e2900. <https://doi.org/10.6061/clinics/2021/e2900>
3. Wu Z, Zhang Q, Ye G, Zhang H, Heng BC, Fei Y, Zhao B, Zhou J. Structural and physiological changes of the human body upon SARS-CoV-2 infection. *Journal of Zhejiang University Science B*. 2021;22(4):310-317. <https://doi.org/10.1631/jzus.B2000523>
4. Singh S, Pandey R, Tomar S, Varshney R, Sharma D, Gangenahalli G. A brief molecular insight of COVID-19: epidemiology, clinical manifestation, molecular mechanism, cellular tropism and immuno-pathogenesis. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2021;476(11):3987-4002. <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04217-y>
5. Agarwal A, Chen A, Ravindran N, To C, Thuluvath PJ. Gastrointestinal and liver manifestations of COVID-19. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2020;10(3):263-265. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2020.03.001>
6. Hundt MA, Deng Y, Ciarleglio MM, Nathanson MH, Lim JK. Abnormal liver tests in COVID-19: a retrospective observational cohort study of 1,827 patients in a major U.S. hospital network. *Hepatology*. 2020;72(4):1169-1176. <https://doi.org/10.1002/hep.31487>
7. Ungaro RC, Sullivan T, Colombel JF, Patel G. What should gastroenterologists and patients know about COVID-19? *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020;18(7):1409-1411. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.03.020>
8. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, Ng YY, Chu MY, Chung TWH, Tam AR, Yip CCY, Leung KH, Fung AY, Zhang RR, Lin Y, Cheng HM, Zhang AJX, To KKW, Chan KH, Yuen KY, Leung WK. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong Cohort: Systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020;159(1):81-95. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065>
9. Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Baweja M, Campbell K, Chun N, Chung M, Deshpande P, Farouk SS, Kaufman L, Kim T, Koncicki H, Lapsia V, Leisman S, Lu E, Meliambro K, Menon MC, Rein JL, Sharma S, Tokita J, Uribarri J, Vassalotti JA, Winston J, Mathews KS, Zhao S, Paranjpe I, Somani S, Richter F, Do R, Miotto R, Lala A, Kia A, Timisna P, Li L, Danieletto M, Golden E, Glowe P, Zweig M, Singh M, Freeman R, Chen R, Nestler E, Narula J, Just AC, Horowitz C, Aberg J, Loos RJF, Cho J, Fayad Z, Cordon-Cardo C, Schadt E, Levin MA, Reich DL, Fuster V, Murphy B, He JC, Charney AW, Bottinger EP, Glicksberg BS, Coca SG, Nadkarni GN. Acute kidney injury in hospitalized patients with COVID-19. *medRxiv [Preprint]*. 2020;2020.05.04.20090944. <https://doi.org/10.1101/2020.05.04.20090944>
10. Kolhe NV, Fluck RJ, Selby NM, Taal MW. Acute kidney injury associated with COVID-19: A retrospective cohort study. *PLOS Medicine*. 2020;17(10):e1003406. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003406>
11. Moghimi N, Di Napoli M, Biller J, Siegler JE, Shekhar R, McCullough LD, Harkins MS, Hong E, Alaoui DA, Mansueto G, Divani AA. The neurological manifestations of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2021;21(9):44. <https://doi.org/10.1007/s11910-021-01130-1>
12. Sharma S, Jagadeesh H, Saxena A, Chakravarthy H, Devanathan V. Central nervous system as a target of novel coronavirus infections: Potential routes of entry and pathogenic mechanisms. *Journal of Biosciences*. 2021;46(4):106. <https://doi.org/10.1007/s12038-021-00232-9>
13. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, Korallnik IJ. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2020;7(11):2221-2230. <https://doi.org/10.1002/acn3.51210>
14. Orsucci D, Ienco EC, Nocita G, Napolitano A, Vista M. Neurological features of COVID-19 and their treatment: a review. *Drugs Context*. 2020;9:2020-5-1. <https://doi.org/10.7573/dic.2020-5-1>
15. Smadja DM, Mentzer SJ, Fontenay M, Laffan MA, Ackermann M, Helms J, Jonigk D, Chocron R, Pier GB, Gendron N, Pons S, Diehl JL, Margadant C, Guerin C, Huijbers EJM, Philippe A, Chapuis N, Nowak-Sliwinska P, Karagiannidis C, Sanchez O, Kumpers P, Skurnik D, Randi AM, Griffioen AW. COVID-19 is a systemic vascular hemopathy: insight for mechanistic and clinical aspects. *Angiogenesis*. 2021;24(4):755-788. <https://doi.org/10.1007/s10456-021-09805-6>
16. Neri P, Pichi F. SARS-CoV-2 and the eye: the pandora's box of ocular immunology. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2021;37(9):502-509. <https://doi.org/10.1089/jop.2021.0058>
17. Sanchez-Flores X, Huynh T, Huang JT. Covid-19 skin manifestations: an update. *Current Opinion in Pediatrics*. 2021;33(4):380-386. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000001036>

18. Markiewicz-Gospodarek A, Wdowiak P, Czezelewski M, Forma A, Flieger J, Januszewski J, Radzikowska-Büchner E, Baj J. The impact of SARS-CoV-2 infection on fertility and female and male reproductive systems. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(19):4520. <https://doi.org/10.3390/jcm10194520>
19. Debuc B, Smadja DM. Is COVID-19 a new hematologic disease? *Stem Cell Reviews and Reports*. 2021;17(1):4-8. <https://doi.org/10.1007/s12015-020-09987-4>
20. Saeed S, Tadic M, Larsen TH, Grassi G, Mancina G. Coronavirus disease 2019 and cardiovascular complications: focused clinical review. *Journal of Hypertension*. 2021;39(7):1282-1292. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002819>
21. Magadam A, Kishore R. Cardiovascular Manifestations of COVID-19 Infection. *Cells*. 2020;9(11):2508. <https://doi.org/10.3390/cells9112508>
22. Liu F, Liu F, Wang L. COVID-19 and cardiovascular diseases. *Journal of Molecular Cell Biology*. 2021;13(3):161-167. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjaa064>
23. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovascular Research*. 2020;116(6):1097-1100. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa078>
24. Cruz Rodriguez JB, Lange RA, Mukherjee D. Gamut of cardiac manifestations and complications of COVID-19: a contemporary review. *Journal of Investigative Medicine*. 2020;68(8):1334-1340. <https://doi.org/10.1136/jim-2020-001592>
25. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, Cani DS, Cerini M, Farina D, Gavazzi E, Maroldi R, Adamo M, Ammirati E, Sinagra G, Lombardi CM, Metra M. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):819-824. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>
26. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(5):259-260. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>
27. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, Aleshcheva G, Edler C, Meissner K, Scherschel K, Kirchhof P, Escher F, Schultheiss HP, Blankenberg S, Püschel K, Westermann D. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiology*. 2020;5(11):1281-1285. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3551>
28. Adu-Amankwaah J, Mprah R, Adekunle AO, Ndzie Noah ML, Adzika GK, Machuki JO, Sun H. The cardiovascular aspect of COVID-19. *Annals of Medicine*. 2021;53(1):227-236. <https://doi.org/10.1080/07853890.2020.1861644>
29. Voulalas G, Tsui J, Candilio L, Baker D. SARS-CoV-2 and pre-existing vascular diseases: guilt by association? *Clinical Medicine Insights: Cardiology*. 2021;15:11795468211010705. <https://doi.org/10.1177/11795468211010705>
30. Dillinger JG, Benmessaud FA, Pezel T, Voicu S, Sideris G, Chergui N, Hamzi L, Chauvin A, Leroy P, Gautier JF, Sène D, Henry P; COVID Research Group of Lariboisiere Hospital. Coronary artery calcification and complications in patients with COVID-19. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2020;13(11):2468-2470. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.07.004>
31. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
32. Manolis AS, Manolis AA, Manolis TA, Apostolopoulos EJ, Papatheou D, Melita H. COVID-19 infection and cardiac arrhythmias. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2020;30(8):451-460. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.08.002>
33. Pardo Sanz A, Salido Tahoces L, Ortega Pérez R, González Ferrer E, Sánchez Recalde Á, Zamorano Gómez JL. New-onset atrial fibrillation during COVID-19 infection predicts poor prognosis. *Cardiology Journal*. 2021;28(1):34-40. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2020.0145>
34. Lakkireddy DR, Chung MK, Gopinathannair R, Patton KK, Gluckman TJ, Turagam M, Cheung JW, Patel P, Sotomonte J, Lampert R, Han JK, Rajagopalan B, Eckhardt L, Joglar J, Sandau KE, Olshansky B, Wan E, Noseworthy PA, Leal M, Kaufman E, Gutierrez A, Marine JE, Wang PJ, Russo AM. Guidance for cardiac electrophysiology during the COVID-19 pandemic from the Heart Rhythm Society COVID-19 Task Force; Electrophysiology Section of the American College of Cardiology; and the Electrocardiography and Arrhythmias Committee of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):233-241. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.03.028>
35. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
36. Sala S, Peretto G, De Luca G, Farina N, Campochiaro C, Tresoldi M, Dagna L, Zangrillo A, Gulletta S, Della Bella P. Low prevalence of arrhythmias in clinically stable COVID-19 patients. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2020;43(8):891-893. <https://doi.org/10.1111/pace.13987>
37. Gopinathannair R, Merchant FM, Lakkireddy DR, Etheridge SP, Feigofsky S, Han JK, Kabra R, Natale A, Poe S, Saha SA, Russo AM. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2020;59(2):329-336. <https://doi.org/10.1007/s10840-020-00789-9>
38. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, Madhur MS, Tomaszewski M, Maffia P, D'Acquisto F, Nicklin SA, Marian AJ, Nosalski R, Murray EC, Guzik B, Berry C, Touyz RM, Kreuzer R, Wang DW, Bhella D, Sagliocco O, Crea F, Thomson EC, McInnes IB. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovascular Research*. 2020;116(10):1666-1687. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106>
39. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
40. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT Jr. Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome. *Circulation*. 2020;141(23):1903-1914. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349>
41. Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, Topkara VK, Clerkin KJ, Horn E, Rabbani L, Brodie D, Jain SS, Kirtane AJ, Masoumi A, Takeda K, Kumaraiah D, Burkhardt D, Leon M, Schwartz A, Uriel N, Sayer G. The variety of cardiovascular presentations of COVID-19. *Circulation*. 2020;141(23):1930-1936. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164>
42. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, Gong W, Liu X, Liang J, Zhao Q, Huang H, Yang B, Huang C. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):802-810. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
43. Lang JP, Wang X, Moura FA, Siddiqi HK, Morrow DA, Bohula EA. A current review of COVID-19 for the cardiovascular specialist. *American Heart Journal*. 2020;226:29-44. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.04.025>
44. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, Wang H, Wan J, Wang X, Lu Z. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):811-818. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
45. Daher J. Endothelial dysfunction and COVID-19 (Review). *Biomedical Reports*. 2021;15(6):102. <https://doi.org/10.3892/br.2021.1478>
46. Maruhashi T, Higashi Y. Pathophysiological association of endothelial dysfunction with fatal outcome in COVID-19. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(10):5131. <https://doi.org/10.3390/ijms22105131>
47. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Critical Care*. 2020;24(1):353. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03062-7>
48. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *European Heart Journal*. 2020;41(32):3038-3044. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa623>
49. Siddiqi HK, Libby P, Ridker PM. COVID-19 — A vascular disease. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2021;31(1):1-5. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.10.005>
50. Bassenge E. Endothelial function in different organs. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 1996;39(3):209-228. [https://doi.org/10.1016/s0033-0620\(96\)80002-8](https://doi.org/10.1016/s0033-0620(96)80002-8)
51. Krüger-Genge A, Blocki A, Franke RP, Jung F. Vascular endothelial cell biology: An update. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(18):4411. <https://doi.org/10.3390/ijms20184411>

52. Barbosa LC, Gonçalves TL, de Araujo LP, Rosario LVO, Ferrer VP. Endothelial cells and SARS-CoV-2: An intimate relationship. *Vascular Pharmacology*. 2021;137:106829. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2021.106829>
53. Castro P, Palomo M, Moreno-Castaño AB, Fernández S, Torramadé-Moix S, Pascual G, Martínez-Sánchez J, Richardson E, Téllez A, Nicolas JM, Carreras E, Richardson PG, Badimon JJ, Escolar G, Diaz-Ricart M. Is the endothelium the missing link in the pathophysiology and treatment of COVID-19 complications? *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2021;7:1-14. <https://doi.org/10.1007/s10557-021-07207-w>
54. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP, Pober JS, Wick TM, Konkle BA, Schwartz BS, Barnathan ES, McCrae KR, Hug BA, Schmidt AM, Stern DM. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood*. 1998;91(10):3527-3561.
55. Agrati C, Sacchi A, Tartaglia E, Vergori A, Gagliardini R, Scarabello A, Bibas M. The Role of P-selectin in COVID-19 coagulopathy: An updated review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(15):7942. <https://doi.org/10.3390/ijms22157942>
56. Yamaoka-Tojo M. Vascular endothelial glycocalyx damage in COVID-19. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(24):9712. <https://doi.org/10.3390/ijms21249712>
57. Lechien JR, Radulesco T, Calvo-Henriquez C, Chiesa-Estomba CM, Hans S, Barillari MR, Cammaroto G, Descamps G, Hsieh J, Vaira L, De Riu G, Sowerby L, Gengler I, Michel J, Saussez S. ACE2 & TMPRSS2 expressions in head & neck tissues: a systematic review. *Head & Neck Pathology*. 2021;15(1):225-235. <https://doi.org/10.1007/s12105-020-01212-5>
58. Yin J, Wang S, Liu Y, Chen J, Li D, Xu T. Coronary microvascular dysfunction pathophysiology in COVID-19. *Microcirculation*. 2021;28(7):e12718. <https://doi.org/10.1111/micc.12718>
59. Mascolo A, Scavone C, Rafaniello C, De Angelis A, Urbanek K, di Mauro G, Cappetta D, Berrino L, Rossi F, Capuano A. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the heart and lung: focus on COVID-19. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:667254. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.667254>
60. Jones SA, Hunter CA. Is IL-6 a key cytokine target for therapy in COVID-19? *Nature Reviews Immunology*. 2021;21(6):337-339. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00553-8>
61. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20(6):355-362. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0331-4>
62. Birnhuber A, Fließer E, Gorkiewicz G, Zacharias M, Seeliger B, David S, Welte T, Schmidt J, Olschewski H, Wygrecka M, Kwapiszewska G. Between inflammation and thrombosis: endothelial cells in COVID-19. *European Respiratory Journal*. 2021;58(3):2100377. <https://doi.org/10.1183/13993003.00377-2021>
63. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, Goodarzi K, Bendapudi PK, Bornikova L, Gupta S, Leaf DE, Kuter DJ, Rosovsky RP. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*. 2020;136(4):489-500. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006520>
64. Zuo Y, Warnock M, Harbaugh A, Yalavarthi S, Gockman K, Zuo M, Madison JA, Knight JS, Kanthi Y, Lawrence DA. Plasma tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in hospitalized COVID-19 patients. *Scientific Reports*. 2021;11(1):1580. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80010-z>
65. Rovas A, Osiaevi I, Buscher K, Sackarnd J, Tepasse PR, Fobker M, Kühn J, Braune S, Göbel U, Thölking G, Gröschel A, Pavenstädt H, Vink H, Kümpers P. Microvascular dysfunction in COVID-19: the MYSTIC study. *Angiogenesis*. 2021;24(1):145-157. <https://doi.org/10.1007/s10456-020-09753-7>
66. Fagyas M, Fejes Z, Sütő R, Nagy Z, Székely B, Pócsi M, Ivády G, Bíró E, Bekő G, Nagy A, Kerekes G, Szentkereszty Z, Papp Z, Tóth A, Kappelmayer J, Nagy B Jr. Circulating ACE2 activity predicts mortality and disease severity in hospitalized COVID-19 patients. *International Journal of Infectious Diseases*. 2022;115:8-16. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.11.028>
67. Philippe A, Chocron R, Gendron N, Bory O, Beauvais A, Peron N, Khider L, Guerin CL, Goudot G, Levasseur F, Peronino C, Duchemin J, Brichet J, Sourdeau E, Desvard F, Bertil S, Pene F, Cheurfa C, Szwabel TA, Planquette B, Rivet N, Jourdi G, Hauw-Berlemont C, Hermann B, Gaussem P, Mirault T, Terrier B, Sanchez O, Diehl JL, Fontenay M, Smadja DM. Circulating Von Willebrand factor and high molecular weight multimers as markers of endothelial injury predict COVID-19 in-hospital mortality. *Angiogenesis*. 2021;24(3):505-517. <https://doi.org/10.1007/s10456-020-09762-6>
68. Guervilly C, Burtey S, Sabatier F, Cauchois R, Lano G, Abdili E, Daviet F, Arnaud L, Brunet P, Hraiech S, Jourde-Chiche N, Koubi M, Lacroix R, Pietri L, Berda Y, Robert T, Degioanni C, Velier M, Papazian L, Kaplanski G, Dignat-George F. Circulating endothelial cells as a marker of endothelial injury in severe COVID-19. *Journal of Infectious Diseases*. 2020;222(11):1789-1793. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa528>
69. Nizzoli ME, Merati G, Tenore A, Picone C, Consensi E, Perotti L, Ferretti VV, Sambo M, Di Sabatino A, Iotti GA, Arcaini L, Bruno R, Belliato M. Circulating endothelial cells in COVID-19. *American Journal of Hematology*. 2020;95(8):187-188. <https://doi.org/10.1002/ajh.25881>
70. Mancuso P, Gidaro A, Gregato G, Raveane A, Cremonesi P, Quarna J, Caccia S, Gusso L, Rusconi S, Giacomelli A, Cogliati C, Bertolini F. Circulating endothelial progenitors are increased in COVID-19 patients and correlate with SARS-CoV-2 RNA in severe cases. *Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(10):2744-2750. <https://doi.org/10.1111/jth.15044>
71. Melkumyants A, Buryachkovskaya L, Lomakin N, Antonova O, Serebruanov V. Mild COVID-19 and impaired blood cell-endothelial crosstalk: considering long-term use of antithrombotics? *Thrombosis and Haemostasis*. 2022;122(1):123-130. <https://doi.org/10.1055/a-1551-9911>
72. Blann AD, Woywodt A, Bertolini F, Bull TM, Buyon JP, Clancy RM, Haubitz M, Heibel RP, Lip GY, Mancuso P, Sampol J, Solovey A, Dignat-George F. Circulating endothelial cells. Biomarker of vascular disease. *Thrombosis and Haemostasis*. 2005;93(2):228-235. <https://doi.org/10.1160/TH04-09-0578>
73. Romanov YA, Chervontseva AM, Savchenko VG, Smirnov VN. Vascular endothelium: target or victim of cytostatic therapy? *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2007;85(3-4):396-403. <https://doi.org/10.1139/y07-045>
74. Woywodt A, Haubitz M, Buchholz S, Hertenstein B. Counting the cost: markers of endothelial damage in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2004;34(12):1015-1023. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704733>
75. Beije N, Versluis J, Kraan J, Gratama JW, Sleijfer S, Cornelissen JJ. Circulating endothelial cell enumeration demonstrates prolonged endothelial damage in recipients of myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2015;100(6):246-249. <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.121731>
76. Dutt TS, LaVergne SM, Webb TL, Baxter BA, Stromberg S, McFann K, Berry K, Tipton M, Alnachoukati O, Zier L, Ebel G, Dunn J, Henao-Tamayo M, Ryan EP. Comprehensive immune profiling reveals CD56+ monocytes and CD31+ endothelial cells are increased in severe COVID-19 disease. *Journal of Immunology*. 2022;208(3):685-696. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100830>
77. Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA, Finkel T. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *The New England Journal of Medicine*. 2003;348(7):593-600. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022287>
78. Urbich C, Dimmeler S. Endothelial progenitor cells functional characterization. *Trends Cardiovasc Med*. 2004;14(8):318-322. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2004.10.001>
79. Poyatos P, Luque N, Eizaguirre S, Sabater G, Sebastián L, Albesa IF, Peracaula M, Boixadé M, Orriols R, Tura-Ceide O. Post-COVID-19 patients show an increased endothelial progenitor cell production. *Translational Research*. 2022;24:S1931-5244(22)00017-2. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2022.01.004>

Поступила 07.02.2022

Received 07.02.2022

Принята к печати 07.02.2022

Accepted 07.02.2022

## Повышенный уровень микроРНК miR-375 в культуре эндотелиальных клеток HUVEC влияет на экспрессию генов, вовлеченных в развитие сердечно-сосудистых заболеваний

© Н.А. МАТВЕЕВА<sup>1,2</sup>, Н.М. БАУЛИНА<sup>1,2</sup>, И.С. КИСЕЛЕВ<sup>1,2</sup>, Б.В. ТИТОВ<sup>1,2</sup>, О.О. ФАВОРОВА<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

### Резюме

В последние годы стало понятно, что микроРНК играют большую роль в развитии и функционировании сердечно-сосудистой системы в норме и при патологии. Взаимодействуя с большим числом генов-мишеней, они работают как многофункциональные регуляторы различных внутриклеточных сигнальных путей. Одна из таких микроРНК — miR-375, которая вовлечена в развитие многих сердечно-сосудистых заболеваний. Конкретные механизмы и следствия ее регуляторного влияния до сих пор не выяснены окончательно.

**Цель исследования.** На клеточной модели эндотелиальных клеток оценить влияние повышения уровня miR-375 на экспрессию генов, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

**Материал и методы.** Для оценки влияния повышенного уровня miR-375 на экспрессию генов проведена трансфекция клеток HUVEC мимиком miR-375 и контрольным олигонуклеотидом, не комплементарным известным РНК человека, и последующее транскрипционное профилирование методом высокопроизводительного секвенирования РНК. Пролиферативную активность и уровень апоптоза в трансфицированных клетках оценивали с помощью МТТ-теста и проточной цитофлуориметрии после двойного окрашивания аннексином V, меченным FITC, и йодидом пропидия.

**Результаты.** Анализ полнотранскриптомных профилей показал, что при повышении уровня miR-375 в клетках HUVEC динамически изменялась экспрессия ряда генов, в числе которых ген интерлейкина 8 *CXCL8* и микроРНК miR-596. Общими мишенями для miR-375 и miR-596 оказались гены *MCL1*, *WWC2*, *CNBP* и *SOX4*.

**Заключение.** Повышение уровня miR-375 в клетках HUVEC приводит к динамическому изменению транскриптома. Наиболее перспективными для дальнейшего изучения регуляторной роли miR-375 в эндотелиальных клетках нам представляются гены *CXCL8* и *WWC2*, продукты которых участвуют в развитии сердечно-сосудистой системы и в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, а также ген микроРНК miR-596.

**Ключевые слова:** микроРНК, miR-375, экспрессия генов, транскрипционное профилирование, сердечно-сосудистые заболевания.

### Информация об авторах

Матвеева Н.А. — <https://orcid.org/0000-0002-4369-2882>; e-mail: natalijamat@rambler.ru

Баулина Н.М. — <https://orcid.org/0000-0001-8767-2958>; e-mail: tati.90@mail.ru

Киселев И.С. — <https://orcid.org/0000-0003-3366-4113>; e-mail: kiselev.ivan.1991@gmail.com

Титов Б.В. — <https://orcid.org/0000-0002-2585-8471>; e-mail: bsgrey@mail.ru

Фаворова О.О. — <https://orcid.org/0000-0002-5271-6698>; e-mail: olga\_favorova@mail.ru

**Автор, ответственный за переписку:** Фаворова О.О. — e-mail: olga\_favorova@mail.ru

### Как цитировать:

Матвеева Н.А., Баулина Н.М., Киселев И.С., Титов Б.В., Фаворова О.О. Повышенный уровень микроРНК miR-375 в культуре эндотелиальных клеток HUVEC влияет на экспрессию генов, вовлеченных в развитие сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиологический вестник*. 2022;17(1):29–35. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221701129>

## Overexpression of miRNA miR-375 in HUVEC endothelial cell culture affects the expression of genes involved in the development of cardiovascular diseases

© N.A. MATVEEVA<sup>1,2</sup>, N.M. BAULINA<sup>1,2</sup>, I.S. KISELEV<sup>1,2</sup>, B.V. TITOV<sup>1,2</sup>, O.O. FAVOROVA<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

## Abstract

In recent years, miRNAs were established to be essential in normal and pathological development and function of cardiovascular system. Interacting with various target genes, these molecules act as multifunctional regulators of various intracellular signaling pathways. MicroRNA-375 was shown to be involved in development of many cardiovascular diseases. The precise mechanisms and effects of its regulatory action are still unclear.

**Objective.** To evaluate the effect of miR-375 overexpression on expression of genes associated with cardiovascular diseases.

**Material and methods.** To assess the effect of miR-375 overexpression on gene expression, we transfected HUVEC cells with miR-375 mimic and control oligonucleotide not complementary to known human RNAs. After that, transcriptional profiling by high-throughput RNA sequencing was performed. Proliferative activity and apoptosis of transfected cells were assessed using the MTT assay and flow cytometry after double staining with FITC-labeled Annexin V and propidium iodide.

**Results.** Analysis of transcriptional profiles showed that miR-375 overexpression in HUVEC cells led to dynamic changes in expression of certain genes including gene *CXCL8* encoding interleukin-8 and miR-596. The common targets for miR-375 and miR-596 were the *MCL1*, *WWC2*, *CNBP* and *SOX4* genes.

**Conclusion.** MicroRNA-375 overexpression in HUVEC cells leads to dynamic changes in the transcriptome. The most promising candidates for further study of miR-375 regulatory role in endothelial cells are the *CXCL8* and *WWC2* genes. Indeed, their products are involved in development of cardiovascular system and pathogenesis of cardiovascular diseases. The gene of miR-596 is also interesting in this regard.

**Keywords:** miRNA, miR-375, gene expression, transcriptional profiling, cardiovascular diseases.

## Information about the authors:

Matveeva N.A. — <https://orcid.org/0000-0002-4369-2882>; e-mail: natalijamat@rambler.ru

Baulina N.M. — <https://orcid.org/0000-0001-8767-2958>; e-mail: tati.90@mail.ru

Kiselev I.S. — <https://orcid.org/0000-0003-3366-4113>; e-mail: kiselev.ivan.1991@gmail.com

Titov B.V. — <https://orcid.org/0000-0002-2585-8471>; e-mail: bsgrey@mail.ru

Favorova O.O. — <https://orcid.org/0000-0002-5271-6698>; e-mail: olga\_favorova@mail.ru

**Corresponding author:** Favorova O.O. — e-mail: olga\_favorova@mail.ru

## To cite this article:

Matveeva NA, Baulina NM, Kiselev IS, Titov BV, Favorova OO. Overexpression of miRNA miR-375 in HUVEC endothelial cell culture affects the expression of genes involved in the development of cardiovascular diseases. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(1):29–35. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221701129>

## Введение

МикроРНК — обширный класс коротких одноцепочечных некодирующих РНК, которые участвуют в пост-транскрипционной регуляции экспрессии генов. Полное или неполное комплементарное связывание затравочной области микроРНК, состоящей из 6–8 нуклеотидов, с сайтами посадки на мРНК-мишенях приводит к деградации или подавлению трансляции последних [1]. Действие микроРНК характеризуется плейотропностью, то есть одна микроРНК способна связываться со многими мРНК-мишенями, и избыточностью, таким образом уровень одной мРНК может регулироваться многими микроРНК [2]. За счет этого микроРНК, подобно цитокинам, формируют координированную сеть взаимодействий, которая обеспечивает дополнительный контроль фундаментальных биологических процессов, таких как апоптоз, пролиферация, дифференцировка, реакция на стресс и др.

Исследования последних лет показали, что микроРНК участвуют в развитии и прогрессировании различных заболеваний человека, в том числе сердечно-сосудистых (ССЗ) [3]. Ранее мы обнаружили, что у больных инфарктом миокарда (ИМ) уровень циркулирующей miR-375 в плазме крови значительно меньше, чем у здоровых индивидов [4]. Поскольку для микроРНК известны механизмы избирательного транспорта из сосудистого русла в окружающие ткани путем эндоцитоза экзосом и микровезикул [5, 6], мы предположили, что одной из причин снижения уровня miR-375 в плазме может быть ее активный импорт в клетки, участвующие

в патогенезе ИМ, где она регулирует экспрессию своих прямых мРНК-мишеней. Проведенный *in silico* анализ выявил гены-мишени, на которые с наибольшей вероятностью miR-375 может оказывать свое регуляторное действие [4], а количество экспериментальных исследований механизмов участия этой микроРНК в развитии различных ССЗ весьма невелико.

Одним из наиболее информативных методов изучения функциональной роли отдельных микроРНК считается анализ *in vitro* полнотранскриптомных профилей экспрессии генов в ответ на экспериментальное изменение уровня микроРНК в клетках. Удобной моделью для изучения функциональной роли miR-375 при ССЗ могут быть эндотелиоциты, которые являются основной клеточной популяцией, осуществляющей избирательный транспорт макромолекул из сосудистого русла, и при этом играют важную роль в развитии сердечно-сосудистой патологии. Настоящая работа — один из этапов изучения вовлеченности miR-375 в сигнальные пути, связанные с развитием ССЗ, выполнена на модели эндотелиальных клеток пупочной вены человека (human umbilical vein endothelial cells, HUVEC). Полученные данные могут внести вклад в раскрытие miR-375-опосредованных механизмов патогенеза ССЗ, а также выявить новые потенциальные мишени для улучшения диагностики и лечения заболеваний.

Цель исследования — оценить влияние повышения уровня miR-375 за счет введения в клетки HUVEC мимика miR-375 (в сравнении с олигонуклеотидом, не комплементарным известным РНК человека, в качестве негативного контроля) на профиль экспрессии генов.

## Материал и методы

**Культивирование клеток.** Эндотелиальные клетки почечной вены человека (HUVEC) выращивали в культуральной среде Microvascular Endothelial Cell Growth Medium (Cell Applications, Inc.) на поверхности, покрытой желатином. Среда для культивирования заменяли каждые 2 дня, при достижении 85–90% конfluenceности клетки пассировали; плотность посева 16–30 тыс. клеток на см<sup>2</sup>. Для пассирования использовали трипсин (0,05%): этилендиаминтетрауксусную кислоту (0,53 мМ) (Sigma-Aldrich) и раствор для ингибирования трипсина Trypsin inhibitor from Glycine max (Sigma-Aldrich). Культивирование проводили при 37 °С в атмосфере 5% CO<sub>2</sub>. Для всех экспериментов использовали клетки на 3–5 пассажах. Клетки HUVEC были предоставлены сотрудниками лаборатории клеточной подвижности НИИ экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

**Трансфекция клеток.** За 24 ч до трансфекции клетки HUVEC высевали в количестве 200 тыс. клеток на 6-луночные планшеты. Для подбора оптимальных условий трансфекции клетки трансфицировали коммерческими синтетическими РНК-олигонуклеотидами в концентрации 10, 20 и 30 нМ с использованием реагента Lipofectamine RNAiMAX (Thermo Fisher Scientific) согласно протоколу производителя. Для трансфекции были взяты два РНК-конструкта (Thermo Fisher Scientific): мимик miR-375 и контрольный олигонуклеотид (КО), не комплементарный известным РНК человека, в качестве негативного контроля. Эксперименты проводились с тремя повторениями. Спустя 24 или 48 ч после трансфекции клетки собирали для последующих экспериментов.

**Выделение РНК и ОТ-ПЦР.** 0,5–1 млн клеток HUVEC снимали с подложки и осаждали центрифугированием при 300 g, клеточный осадок лизировали в реагенте Trizol (Thermo Fisher Scientific). В ряде экспериментов на этой стадии клеточные лизаты хранили при –70 °С до использования. Для оценки базового уровня экспрессии miR-375 РНК, содержащую фракцию микроРНК, выделяли с помощью коммерческого набора miRNeasy Mini Kit (Qiagen). Для транскрипционного профилирования тотальную РНК выделяли посредством применения набора RNeasy Mini Kit (Qiagen). Количество выделенной РНК оценивали на спектрофотометре NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific), а качество — по индексу целостности РНК (RNA Integrity Number, RIN) на системе капиллярного гель-электрофореза QIAxcel Advanced System (Qiagen).

Обратную транскрипцию и количественную ПЦР в реальном времени (ОТ-ПЦР) проводили с использованием TaqMan Small RNA Assays в T100 Thermal Cycler (Bio-Rad) и StepOnePlus Real-Time PCR System (Applied Biosystems) соответственно. После амплификации рассчитывали уровень miR-375 относительно референсного гена малой ядерной РНК RNU48, применяя дельта-дельта Ст (ΔΔСт) метод.

**Оценка уровня апоптоза и жизнеспособности клеток.** Уровень апоптоза в клетках HUVEC определяли методом проточной цитофлуориметрии после двойного окрашивания аннексином V, меченным FITC, и йодидом пропидия (Annexin V-FITC Kit (Beckman Coulter)) согласно протоколу производителя. Жизнеспособность и пролиферативную активность клеток оценивали с помощью МТТ-теста по скорости восстановления тетразолиевого красителя. Для этого клетки высевали на 96-луночный планшет в количестве 5 тыс. на лунку и трансфицировали, как описано

выше. Спустя 24 или 48 ч после трансфекции в лунки добавляли раствор тетразолиевого красителя МТТ (конечная концентрация 0,5 мг/мл) (Sigma-Aldrich) и инкубировали при 37 °С в атмосфере 5% CO<sub>2</sub> в течение 4 ч. Образовавшиеся кристаллы формазана растворяли в диметилсульфоксиде (150 мкл/лунку) (Sigma-Aldrich). Оптическую плотность (OD) оценивали на планшетном спектрофотометре при длине волны 570 нм. Значение OD использовали как показатель жизнеспособности клеток. Для оценки пролиферативной активности применяли коэффициент пролиферации, который рассчитывали по формуле: OD спустя 48 ч после трансфекции/OD спустя 24 ч после трансфекции. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы GraphPad Prism 8.4.3 с использованием непараметрического критерия Краскела—Уоллиса.

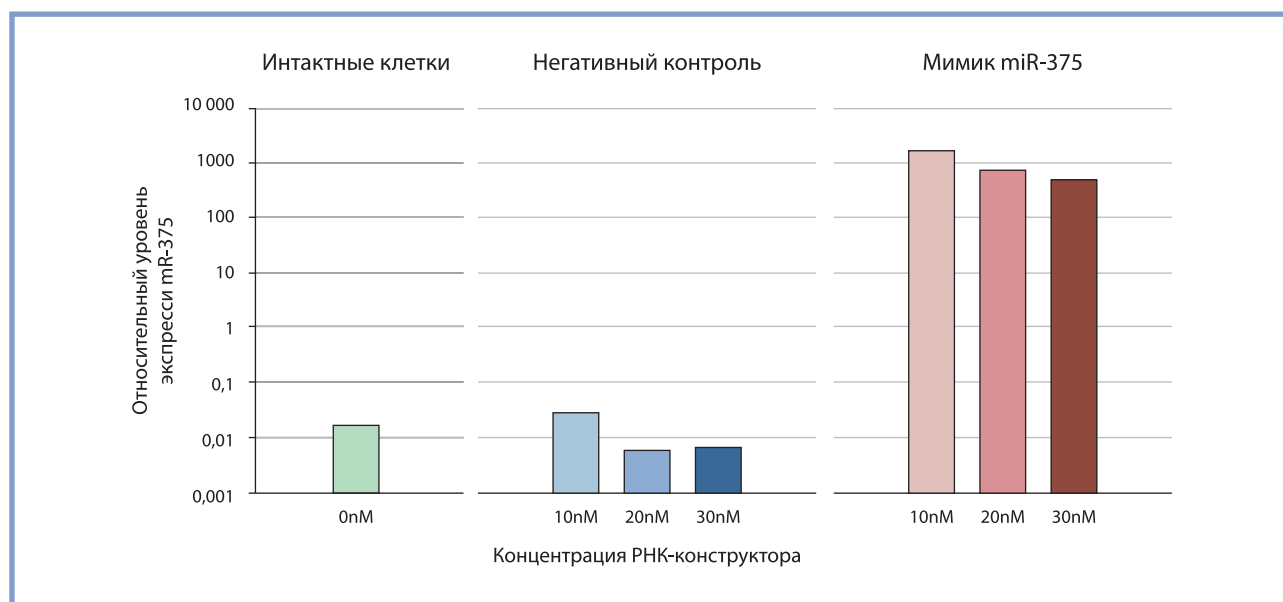
**Транскрипционный профилирование.** Библиотеки для секвенирования готовили из тотальной РНК с помощью набора MGIEasy RNA Library Prep Set (MGI) согласно протоколу производителя. Секвенирование осуществляли на приборе MGISEQ-200 (BG1). Анализ качества прочтений выполняли при помощи ПО FastQC. Прочтения низкого качества были отфильтрованы, а участки прочтений с флуктуациями GC состава в начале прочтения были обрезаны при помощи ПО Trimmomatic Version 0.39 и исключены из дальнейшего анализа. Выравнивание прочтений на референсный геном осуществлялось при помощи ПО STAR Version 2.7.6a. В качестве референсного генома использовали актуальную версию генома человека (Genome sequence, primary assembly, GRCh38) из проекта GENCODE. Подсчет прочтений, выравнивающихся на определенный ген, проводили при помощи опции GeneCounts в ПО STAR. Для выявления дифференциально экспрессирующихся генов использовали пакет DESeq2 для языка программирования R. Значимыми считали различия, характеризующиеся значением *p* менее 0,05 и отношением уровней экспрессии (Fold Change, FC) более 2.

## Результаты

Для подбора оптимальных условий трансфекции клетки HUVEC трансфицировали мимиком miR-375 или КО в концентрациях 10, 20 и 30 нМ. Спустя 48 ч после трансфекции оценили уровни экспрессии miR-375 в трансфицированных и интактных клетках методом ОТ-ПЦР. Через 48 ч после трансфекции клеток мимиком miR-375 уровни miR-375 возросли на 4–5 порядков по сравнению с клетками, трансфицированными КО, а также с интактными клетками (рис. 1). Максимальный уровень miR-375 (почти в 1700 раз превышающий уровень экспрессии референсного гена *RNU48*) наблюдали при трансфекции мимиком miR-375 в концентрации 10 нМ; при дальнейшем увеличении концентрации мимика до 20 и 30 нМ уровень miR-375 несколько снижался. Трансфекция клеток КО не приводила к принципиальному изменению уровня miR-375 по сравнению с интактными клетками. Для дальнейших исследований была выбрана концентрация РНК-конструктов 10 нМ.

Мы оценили влияние повышения уровня miR-375 на жизнеспособность, пролиферативную активность и уровень апоптоза HUVEC через 24 и 48 ч после трансфекции. Жизнеспособность интактных клеток и клеток, трансфицированных мимиком miR-375 или КО, значимо не различалась, равно как и значения коэффициента пролиферации, которые для клеток, трансфицированных мимиком miR-375, для КО и интактных клеток составили 1.60, 1.65,





**Рис. 1.** Уровни экспрессии miR-375 относительно экспрессии референсного гена *RNU48* (в логарифмическом масштабе) в клетках HUVEC, трансфицированных мимиком miR-375 (красные столбцы) или контрольным олигонуклеотидом (синие столбцы), в концентрациях 10—30 нМ, спустя 48 ч после трансфекции.

Относительный уровень miR-375 в интактных клетках (зеленый столбец).

**Fig. 1.** MicroRNA-375 expression relative to *RNU48* reference gene expression (logarithmic scale) in HUVEC cells transfected with miR-375 mimic (red bars) or control oligonucleotide (blue bars) at concentrations of 10 — 30 nM in 48 hours after transfection.

Relative level of miR-375 in intact cells (green bars).

1.71 соответственно. Уровень апоптоза в клетках всех трех групп имел показатель 7,5—7,8%; значимых различий также выявлено не было. Таким образом, экспериментальное повышение уровня miR-375 в клетках HUVEC не приводило к значимому изменению пролиферативной активности клеток и уровня их апоптоза при сравнении как с отрицательным контролем трансфекции, так и с интактными клетками.

Для оценки влияния повышенного уровня miR-375 на профиль экспрессии генов мы провели полнотранскриптомный анализ в клетках HUVEC через 24 и 48 ч после трансфекции. Сравнение транскриптомных профилей клеток HUVEC через 24 ч после экспериментального повышения уровня miR-375 с профилями клеток, трансфицированных КО, выявило снижение экспрессии генов *RNA5SP38*, *VTRNA1-1*, *RNU7-156P*, *AC091057.1* ( $p < 0,05$ ;  $\log_2FC < -1$ ) и повышение экспрессии генов *RNU6ATAC32P*, *CXCL8*, *RNU6-760P* ( $p < 0,05$ ;  $\log_2FC > 1$ ) (рис. 2, а). Через 48 ч после трансфекции снижалась экспрессия генов *RNU7-62P*, *RNY1P15*, *AC107390.1*, *COILP1* и повышалась экспрессия генов *LINC00476*, *MIR596*, *AP003778.1* (рис. 2, б). Ни для одного из этих генов не наблюдались изменения экспрессии в обеих временных точках.

Среди дифференциально экспрессирующихся генов присутствуют как белок-кодирующие гены (*CXCL8*), так и гены некодирующих РНК различных классов, таких как малая ядрышковая РНК (*AC107390.1*), длинная некодирующая РНК (*AC091057.1*), РНК рибонуклеопротеина Vault (*VTRNA1-1*), микроРНК (*MIR596*), антисмысловая РНК (*LINC00476*), псевдогены и другие некодирующие РНК (*RNA5SP38*, *RNU6ATAC32P*, *RNU7-156P*, *RNU6-760P*, *RNU7-62P*, *AP003778.1*, *RNY1P15*, *COILP1*).

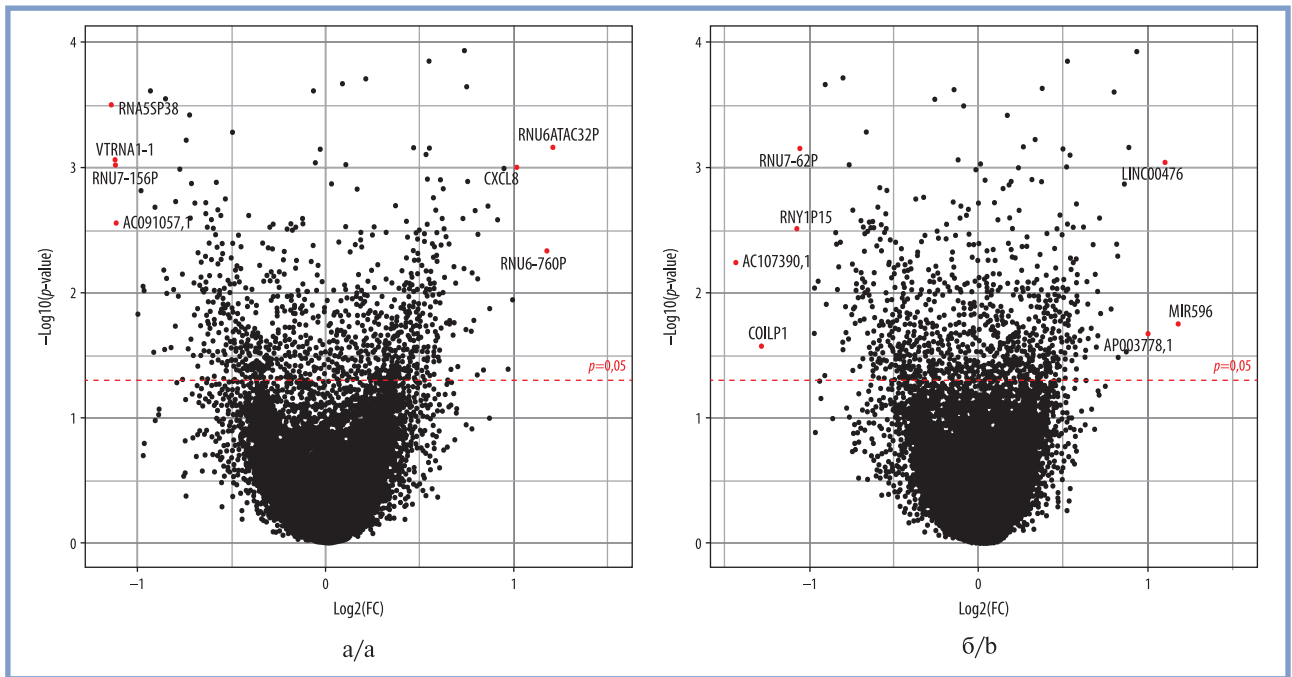
Среди белок-некодирующих генов, уровни экспрессии которых изменялись при повышении уровня miR-375, присутствует ген другой микроРНК, miR-596; увеличение ее уровня наблюдали через 48 ч после трансфекции. С це-

лью выявления общих регуляторных путей, на которые могут оказывать влияние и miR-375, и miR-596, проведен поиск общих генов-мишеней этих микроРНК с использованием базы данных miRTarBase, содержащей информацию об экспериментально валидированных мишенях различных микроРНК [7]. Общими мишенями для miR-375 и miR-596 оказались гены *MCL1*, *WWC2*, *CNBP* и *SOX4* (рис. 3). Следует отметить, что для одного из этих генов, *WWC2*, мы наблюдали одновременное с повышенными уровнями miR-596 и miR-375 значимое снижение экспрессии ( $p = 0,047$ ), хотя эти изменения и не были выраженными ( $\log_2FC = -0,37$ ).

При транскриптомном анализе мы наблюдали также значимую дерегуляцию ( $p < 0,05$ ) других прямых генов-мишеней miR-375: повышение уровня экспрессии *GDAP1*, *VASN*, *RIDA*, *TPRG1L*, *SESN1*, *F3* и *TGFB2* ( $0,32 > \log_2FC > 0,42$ ) и снижение уровня экспрессии *KIAA1191*, *VPS37D*, *RIMS3*, *YAP1* ( $-0,45 < \log_2FC < -0,3$ ) (отмечены желтым на рис. 3); изменения в уровнях их экспрессии также были невыраженными.

Нельзя не отметить, что в клетках HUVEC регуляторный эффект при повышении уровня miR-375 оказался весьма умеренным.

Поскольку miR-375 ингибирует гены-мишени сигнальных путей, приводящих к выживанию и пролиферации клеток и к апоптозу [4], мы оценили влияние повышения уровня miR-375 на жизнеспособность и пролиферативную активность HUVEC с помощью МТТ-теста. При оценке посредством непараметрического критерия Краскела—Уоллиса жизнеспособность интактных клеток и клеток, трансфицированных мимиком miR-375 или НК, значимо не различалась, как и КП, который для клеток, трансфицированных мимиком miR-375, для НК и интактных клеток составил 1.60, 1.65, 1.71 соответственно.



**Рис. 2.** Транскриптомные профили клеток HUVEC через 24 ч (а) и 48 ч (б) после экспериментального повышения экспрессии miR-375 в сравнении с клетками, трансфицированными контрольным олигонуклеотидом.

На volcano-диаграмме ось X отражает отношения уровней экспрессии (Fold Change, FC) в сравниваемых группах, ось Y — значения  $p$ , все в логарифмическом виде. Дифференциально экспрессирующиеся гены отмечены красными точками. Горизонтальная пунктирная линия отражает порог статистической значимости  $p=0,05$ , вертикальные линии — пороги отношения уровней экспрессии в сравниваемых группах  $\text{Log}_2\text{FC}=-1$  и  $\text{Log}_2\text{FC}=1$

**Fig. 2.** Transcriptomic profiles of HUVEC cells in 24 hours (a) and 48 hours (b) after experimental miR-375 overexpression compared to cells transfected with a control oligonucleotide.

Volcano diagram. X-axis — expression ratios (Fold Change, FC) in both groups, y-axis —  $p$ -values (logarithmic values). Differentially expressed genes are marked with red dots. The horizontal dotted line marks the threshold of statistical significance  $p=0,05$ , the vertical lines — thresholds of expression ratios in both groups  $\text{Log}_2\text{FC}=-1$  and  $\text{Log}_2\text{FC}=1$ .

Уровень апоптоза определяли методом проточной цитофлуориметрии после двойного окрашивания аннексином V, меченным FITC, и йодидом пропидия. Уровень апоптоза составлял 7,5—7,8%. Значимых различий между уровнем апоптоза в интактных клетках и в клетках, трансфицированных мимиком miR-375 или NC, выявлено не было. Таким образом, экспериментальное повышение уровня miR-375 в клетках HUVEC не приводило к значимому изменению пролиферативной активности клеток и уровня их апоптоза при сравнении как с отрицательным контролем трансфекции, так и с интактными клетками.

## Обсуждение

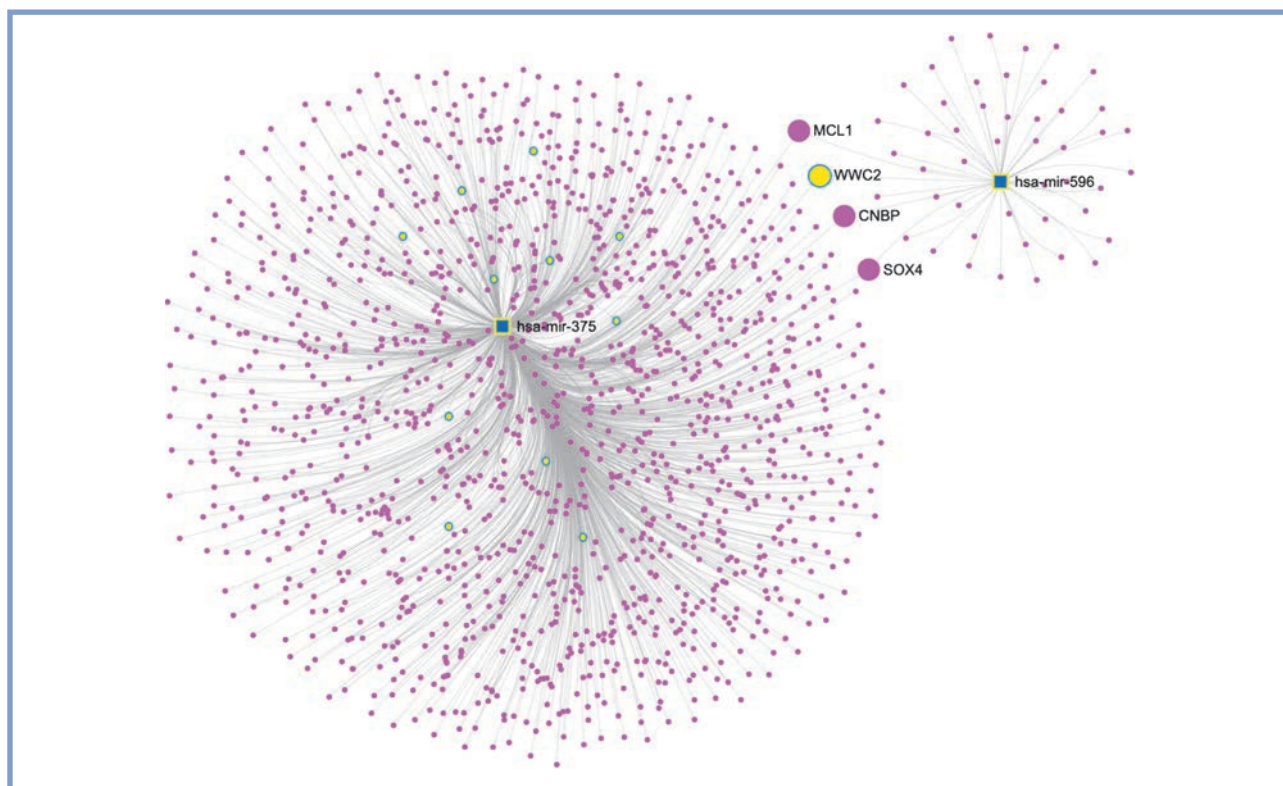
В ходе настоящего исследования мы показали, что экспериментальное повышение уровня miR-375 в клетках HUVEC приводит к значимым изменениям уровней экспрессии ряда белок-кодирующих и белок-некодирующих генов, продукты которых могут участвовать в развитии ССЗ.

Белок-кодирующий ген *CXCL8*, повышение экспрессии которого выявлено нами через 24 ч после трансфекции, кодирует один из основных провоспалительных хемокинов, продуцируемый эндотелиальными клетками — интерлейкин 8 (хемокин *CXCL8*). Показано, что он может взаимодействовать сразу с несколькими ключевыми генами-мишенями miR-375, вовлеченными в воспалительные реакции, — *STAT1*, *CCL27* и *IGF1R* [8]. Белковый продукт *CXCL8* играет важную роль в ангиогенезе, стимулируя миграцию эндотелиальных клеток через RhoA-

опосредованный сигналинг [9]. Продемонстрировано повышение уровня хемокина в сердце и плазме крови пациентов с ИМ, что согласуется с его провоспалительным эффектом; в то же время в экспериментальных условиях в отсутствие лейкоцитов он может оказывать и кардиопротективный эффект, усиливая ангиогенез в ишемизированных тканях [10].

Остальные выявленные нами дифференциально экспрессирующиеся гены представляют собой гены некодирующих РНК различных типов. В настоящее время в литературе отсутствуют данные о прямых взаимодействиях miR-375 и продуктов этих генов (включая согласно современным представлениям и продукты псевдогенов), что может быть связано с недостаточной изученностью большинства из них. Нельзя не отметить, что наблюдаемые изменения в экспрессии генов могут также происходить в результате непрямого опосредованного эффекта miR-375.

Трансфекция клеток HUVEC мимиком miR-375 приводила к увеличению экспрессии miR-596 и снижению экспрессии гена *WWC2*. Для miR-596 ранее была показана связь с артериальной гипертензией [11]. Кодруемый геном *WWC2* (*WW-and-C2-domain-containing protein 2*) белок участвует в регуляции сигнального пути Hippo, который вовлечен в процессы дифференцировки, пролиферации и апоптоза клеток. Активация этого пути приводит к замедлению пролиферации и усилению процессов программируемой клеточной гибели. Описана роль *WWC2* при различных онкологических заболеваниях [12]. Белок *WWC2* важен для правильного развития сосудов: у эмбрионов мышей с нокаутом



**Рис. 3.** Сети взаимодействия miR-375 и miR-596 с их генами-мишенями.

Синими квадратами обозначены узлы сети, соответствующие анализируемым микроРНК, кружками — узлы, соответствующие их генам-мишеням. Желтым цветом выделены те гены-мишени, для которых наблюдались значимые изменения в экспрессии при повышении уровня miR-375 ( $p < 0,05$ ). Гены-мишени, общие для двух микроРНК, обозначены крупными кружками и подписаны.

**Fig. 3.** Networks of miR-375 and miR-596 interaction with their target genes.

The blue squares indicate the nodes of the network corresponding to the analyzed microRNAs, the circles indicate the nodes corresponding to their target genes. Those target genes for which significant changes in expression were observed in miR-375 overexpression ( $p < 0.05$ ) are highlighted in yellow. Target genes common for two microRNAs are indicated by large circles and signed.

гена *WWC2* наблюдали задержку роста, нарушение развития плаценты и сосудов и, наконец, гибель эмбриона. Полнотранскриптомный анализ у таких эмбрионов выявил массивное нарушение регуляции экспрессии генов, вовлеченных в определение судьбы клетки, метаболизм и ангиогенез [13].

Мы не выявили значимых различий в жизнеспособности, пролиферативной активности и уровне апоптоза клеток, трансфицированных мимиком miR-375. В этой связи следует сказать, что данные литературы о влиянии miR-375 на пролиферацию и апоптоз клеток весьма неоднозначны. Так, показано, что сверхэкспрессия miR-375 способствовала индуцированному хронической гипоксией апоптозу в миобластах крысы H9c2, а нокдаун miR-375 препятствовал его развитию [14]. Однако в другой работе, опубликованной примерно в то же время, утверждается, что повреждение клеток H9c2, вызванное гипоксией с последующей реоксигенацией, которое приводит к значительному увеличению скорости апоптоза и активности каспазы-3, напротив, сопровождается понижением уровня miR-375, а сверхэкспрессия miR-375 заметно снижает апоптоз и уровни каспазы-3 по сравнению с нормальными клетками [15].

Проведенный нами ранее биоинформатический анализ показал, что miR-375 может ингибировать ключевые гены-мишени двух антагонистических сигнальных путей: p53, стимулирующего апоптоз, и PI3K/Akt1, стимулирующего пролиферацию и дифференцировку клеток и отвечающего за уход от апоптоза [4]. В этой связи одним из возможных

объяснений противоречивых данных о влиянии miR-375 на поведение клеток может быть плеiotропность и мультифункциональность этой микроРНК, участвующей в поддержании равновесия между смертью и выживанием клетки.

## Заключение

При повышении уровня miR-375 в клетках HUVEC мы впервые наблюдали дифференциальную экспрессию белок-кодирующих генов, *CXCL8* и *WWC2*, продукты которых участвуют в развитии сердечно-сосудистой системы и в патогенезе ССЗ, что делает перспективным их дальнейшее изучение с целью установления регуляторной роли miR-375 в эндотелиальных клетках. Впервые показано также влияние miR-375 на уровень экспрессии другой микроРНК — miR-596, что предполагает наличие у них общих регуляторных путей и нуждается в дальнейшем исследовании.

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант №20-015-00123).

**Financing.** The research was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research (grant No. 20-015-00123).

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Jonas S, Izaurralde E. Towards a molecular understanding of microRNA-mediated gene silencing. *Nature Reviews Genetics*. 2015;16(7):421-433. <https://doi.org/10.1038/nrg3965>
2. Baulina NM, Kulakova OG, Favorova OO. MicroRNAs: The Role in Autoimmune Inflammation. *Acta Naturae*. 2016;8(1):21-33.
3. Vishnoi A, Rani S. MiRNA Biogenesis and Regulation of Diseases: An Overview. *Methods in molecular biology (Clifton, NJ)*. 2017;1509:1-10. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6524-3\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6524-3_1)
4. Baulina N, Osmak G, Kiselev I, Matveeva N, Kukava N, Shakhnovich R, Kulakova O, Favorova O. NGS-identified circulating miR-375 as a potential regulating component of myocardial infarction associated network. *The Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2018;121:173-179. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2018.07.129>
5. Valadi H, Ekström K, Bossios A, Sjöstrand M, Lee JJ, Lötvall JO. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nature Cell Biology*. 2007;9(6):654-659. <https://doi.org/10.1038/ncb1596>
6. Xu D, Tahara H. The role of exosomes and microRNAs in senescence and aging. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2013;65(3):368-375. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.07.010>
7. Huang HY, Lin YC, Li J, Huang KY, Shrestha S, Hong HC, Tang Y, Chen YG, Jin CN, Yu Y, Xu JT, Li YM, Cai XX, Zhou ZY, Chen XH, Pei YY, Hu L, Su JJ, Cui SD, Wang F, Xie YY, Ding SY, Luo MF, Chou CH, Chang NW, Chen KW, Cheng YH, Wan XH, Hsu WL, Lee TY, Wei FX, Huang HD. miRTarBase 2020: updates to the experimentally validated microRNA-target interaction database. *Nucleic Acids Res*. 2020;48(D1):D148-D154. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz896>
8. Zhang Q, Wang Y, Liang J, Tian Y, Zhang Y, Tao K. Bioinformatics analysis to identify the critical genes, microRNAs and long noncoding RNAs in melanoma. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(29):e7497. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007497>
9. Yan Z, Liu J, Xie L, Liu X, Zeng Y. Role of heparan sulfate in mediating CX-CL8-induced endothelial cell migration. *Peer J*. 2016;4:e1669. <https://doi.org/10.7717/peerj.1669>
10. Chen B, Frangogiannis NG. Chemokines in Myocardial Infarction. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2021;14(1):35-52. <https://doi.org/10.1007/s12265-020-10006-7>
11. Huang Y, Wang ZG, Tang L, Gong SG, Sun YY, Wang L, Jiang R, Wu WH, Luo CJ, Zhang J, Yang XJ, Li JL, Yuan XT, Zhao QH, Yuan P. Plasma exosomal miR-596: a novel biomarker predicts survival in patients with idiopathic pulmonary artery hypertension. *Journal of International Medical Research*. 2021;49(3):030006052110023. <https://doi.org/10.1177/03000605211002379>
12. Höffken V, Hermann A, Pavenstädt H, Kremerskothen J. WWC Proteins: Important Regulators of Hippo Signaling in Cancer. *Cancers*. 2021;13(2):306. <https://doi.org/10.3390/cancers13020306>
13. Hermann A, Wu G, Nedvetsky PI, Brücher VC, Egbring C, Bonse J, Höffken V, Wennmann DO, Marks M, Krahn MP, Schöler H, Heikuscha P, Pavenstädt H, Kremerskothen J. The Hippo pathway component Wwc2 is a key regulator of embryonic development and angiogenesis in mice. *Cell Death & Disease*. 2021;12(1):117. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03409-0>
14. Li Y, Li X, Wang L, Han N, Yin G. miR-375-3p contributes to hypoxia-induced apoptosis by targeting forkhead box P1 (FOXP1) and Bcl2 like protein 2 (Bcl2l2) in rat cardiomyocyte h9c2 cells. *Biotechnology Letters*. 2021;43(2):353-367. <https://doi.org/10.1007/s10529-020-03013-w>
15. Ali Sheikh MS. Overexpression of miR-375 Protects Cardiomyocyte Injury following Hypoxic-Reoxygenation Injury. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020;2020:1-10. <https://doi.org/10.1155/2020/7164069>

Поступила 20.01.2022

Received 20.01.2022

Принята к печати 28.01.2022

Accepted 28.01.2022

## Влияние симвастатина на антиоксидантную защиту миокарда крыс с гиперхолестеринемией

© Е.С. БЕЛОУСОВА, З.И. МИКАШИНОВИЧ, Е.В. ВИНОГРАДОВА

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия

### Резюме

**Обоснование исследования.** В современной литературе накоплен большой экспериментальный и клинический материал, посвященный изучению механизмов развития статиновой миопатии. При этом сведения об изменении антиоксидантной системы органов-мишеней при приеме статинов весьма противоречивы. Учитывая, что внутриклеточный антиоксидантный статус лежит в основе защитных реакций, целесообразно проанализировать состояние основных звеньев антиоксидантной защиты миокарда в условиях моделирования статиновой миопатии.

**Цель исследования.** Изучение динамики активности ферментов антиоксидантной защиты в миокарде при моделировании лекарственной миопатии, вызванной длительным применением симвастатина.

**Материал и методы.** Исследование проводилось на беспородных крысах-самцах на базе ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России (кафедра общей и клинической биохимии №1). В процессе эксперимента животные были разделены на три группы. Контрольная группа (35 крыс) — интактные животные, группа сравнения (35 крыс) — интактные животные, получавшие симвастатин в течение 2 мес. А также две экспериментальные группы (по 35 крыс): 1-я группа — животные с индуцированной гиперхолестеринемией, 2-я группа — животные с индуцированной гиперхолестеринемией, получавшие симвастатин в течение 2 мес. В миокарде животных исследуемых групп было проведено изучение активности ферментов антиоксидантной защиты: супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионредуктазы (ГР), глутатионпероксидазы (ГПО) и определение концентрации восстановленного глутатиона (GSH). Для статистической обработки полученного материала использовали программы Statistica 10.0 и Excel Microsoft.

**Результаты.** Проведенное исследование показало, что введение агрессивной дозы симвастатина животным как с физиологическим течением обменных процессов, так и в условиях моделируемой гиперхолестеринемии, вызывает прогрессирующее нарушение основных механизмов антиоксидантной защиты миокарда, что выражается снижением активности СОД, ГПО и концентрации GSH.

**Заключение.** При развитии статиновой миопатии миокард наряду со скелетной мускулатурой может являться органом-мишенью неблагоприятного побочного действия статинов. Полученные экспериментальные данные могут быть использованы в качестве теоретической основы для разработки схем метаболической коррекции патобиохимических изменений в миокарде при терапии высокими дозами статинов.

**Ключевые слова:** статины, статиновая миопатия, симвастатин, гиперхолестеринемия, миокард, ферменты антиоксидантной защиты.

### Информация об авторах:

Белуосова Е.С. — <https://orcid.org/0000-0001-8703-4032>

Микашинович З.И. — <https://orcid.org/0000-0001-9906-8248>

Виноградова Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1428-4839>

**Автор, ответственный за переписку:** Белуосова Е.С. — e-mail: belousovalena@mail.ru

### Как цитировать:

Белуосова Е.С., Микашинович З.И., Виноградова Е.В. Влияние симвастатина на антиоксидантную защиту миокарда крыс с гиперхолестеринемией. *Кардиологический вестник*. 2022;17(1):36–41. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221701136>

## Influence of simvastatin on myocardial antioxidant protection in rats with hypercholesterolemia

© E.S. BELOUSOVA, Z.I. MIKASHINOVICH, E.V. VINOGRADOVA

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

### Abstract

**Background.** Various experimental and clinical data on the mechanisms of statin-induced myopathy are available in the literature. At the same time, information about changes of antioxidant system in target organs following statin intake is very contradictory. Considering intracellular antioxidant status underlying defense reactions, it is advisable to analyze the main links of myocardial antioxidant protection in experimental model of statin-induced myopathy.

**Objective.** To study myocardial antioxidant protection in experimental model of simvastatin-induced myopathy.

**Material and methods.** The study was carried out on outbred male rats at the Rostov State Medical University (the Department of General and Clinical Biochemistry No. 1). Animals were divided into 3 groups. The control group (35 rats) enrolled intact animals; the comparison group (35 rats) included intact animals undergoing 2-month simvastatin therapy. There were also 2 experimental groups by 35 rats: group 1 — animals with induced hypercholesterolemia, group 2 — animals with induced hypercholesterolemia undergoing 2-month simvastatin therapy. We analyzed myocardial enzymes of antioxidant protection: superoxide dismutase (SOD), catalase, glutathione reductase, glutathione peroxidase (GPO) and concentration of reduced glutathione (GSH). Statistica 10.0 and Excel Microsoft programs were used for statistical analysis.

**Results.** Introduction of an aggressive dose of simvastatin to animals with a physiological course of metabolic processes, as well as under conditions of experimental hypercholesterolemia causes a progressive disruption of the main mechanisms of myocardial antioxidant protection. This process is expressed by reduced activity of SOD, GPO and GSH concentration.

**Conclusion.** In case of statin-induced myopathy, myocardium along with skeletal muscles can be the target organ for adverse side effects of statins. Our experimental data can be used as a theoretical basis for development of schemes for metabolic correction of biochemical abnormalities in the myocardium following high-dose statin therapy.

**Keywords:** statins, statin-induced myopathy, simvastatin, hypercholesterolemia, myocardium, antioxidant defense enzymes.

#### Information about the authors:

Belousova E.S. — <https://orcid.org/0000-0001-8703-4032>

Mikashinovich Z.I. — <https://orcid.org/0000-0001-9906-8248>

Vinogradova E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1428-4839>

**Corresponding author:** Belousova E.S. — e-mail: belousovalena@mail.ru

#### To cite this article:

Belousova ES, Mikashinovich ZI, Vinogradova EV. Influence of simvastatin on myocardial antioxidant protection in rats with hypercholesterolemia. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(1):36–41. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221701136>

Статины являются самой назначаемой группой гиполипидемических препаратов. Однако около 75% пациентов прекращают прием статинов уже в течение первого года лечения несмотря на то, что многим из них терапия этими лекарственными препаратами показана пожизненно. В первую очередь, это связано с появлением симптомов миалгии и мышечной слабости, частота возникновения которых составляет 7–29%. При этом симптомы мышечной слабости субъективны и неспецифичны и не всегда требуют отмены препарата [1].

В отечественной и зарубежной литературе накоплен большой экспериментальный и клинический материал, посвященный изучению механизмов развития статиновой миопатии. Однако сведения об изменении антиоксидантной системы органов-мишеней при приеме статинов весьма противоречивы. Преобладающим является мнение, что статины оказывают антиоксидантный эффект, повышая активность ферментов антиоксидантной защиты, снижая концентрацию продуктов свободно-радикального окисления. Но в ряде работ убедительно показано прооксидантное влияние аторвастатина в эксперименте [2–4].

Наиболее широко изучены патофизиохимические изменения в мышцах и печени при приеме статинов. Миокард является особой разновидностью мышечной ткани и при длительной терапии статинами могут формироваться биохимические изменения, приводящие к ранним нарушениям сократительной функции сердца. Учитывая, что внутриклеточный антиоксидантный статус лежит в основе защитных реакций, целесообразно проанализировать состояние основных звеньев антиоксидантной защиты миокарда в условиях моделирования статиновой миопатии.

Цель исследования — изучение динамики активности ферментов антиоксидантной защиты в миокарде при моделировании лекарственной миопатии, вызванной длительным применением симвастатина.

## Материал и методы

Для исследования были взяты беспородные крысы-самцы в возрасте 12–14 мес, массой 300–350 г. Содержание животных осуществлялось в соответствии с Приказом Минздрава РФ №708Н от 23.08.10 «Об утверждении правил лабораторной практики» и санитарными правилами СП 2.2.1.3218–14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев) от 29.08.2014». Животные были разделены на 3 группы:

- контрольная группа — 35 крыс в течение 3 мес содержались на стандартном рационе вивария и один раз в день получали 0,5 мл дистиллированной воды через пищеводный зонд;
- группа сравнения — 35 животных, получавших в течение 2 мес симвастатин по 0,0012 г/100 г массы тела один раз в сутки в виде водной суспензии через пищеводный зонд;
- экспериментальные группы — 70 крыс. У животных данных групп индуцировали алиментарную гиперхолестеринемию, путем содержания в течение 3 мес на рационе, обогащенном животными жирами (топленое сливочное масло) и легко усваиваемыми углеводами (тростниковый сахар, манная крупа).

Диагностику гиперхолестеринемии по истечении указанного срока проводили путем определения уровня общего холестерина на анализаторе Вауег (Германия). После чего животные снова были разделены на две равные группы. Животные 1-й группы в течение 2 мес получали рацион без добавления лекарственных препаратов, при этом один раз в день им давали 0,5 мл дистиллированной воды через пищеводный зонд. Животные 2-й группы, в отличие от 1-й группы, в течение 2 мес получали один раз в день симвастатин (Зосог, 20 мг) по 0,0012 г/100 г массы в виде водной суспензии через пищеводный зонд.

Данная работа является частью исследования, одной из целей которого была разработка модели лекарственной миопатии. Поэтому выбрано наиболее гидрофобное лекарственное вещество симвастин (Zocor, Merck SHARP & Dohme, В.В.).

Расчет дозировки лекарственного вещества производили, ориентируясь на требования Государственной Фармакопеи РФ XVI издания. При выборе доз для исследования безопасности лекарственного вещества на животных рекомендуется брать дозу, которая в 10 раз превышает максимальную терапевтическую дозу (максимальная терапевтическая доза симвастина у человека составляет 80 мг в сутки). Средний вес взрослого мужчины составляет примерно 80 кг, что соответствует примерно 1 мг/кг массы тела. Исходя из этого, за основу была взята дозировка 10 мг/кг массы тела крыс — «агрессивная доза». При проведении исследования на животных опытным путем была установлена дозировка 0,0012 г/100 г массы тела крысы, которая обеспечила адекватное воспроизведение лекарственной миопатии. На основании полученных результатов был разработан «Способ моделирования миопатии» (патент на изобретение №2632624) [5].

Из эксперимента животных выводили декапитацией. Проведенная работа выполнена в строгом соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.86 и подтвержденной в Страсбурге 15.06.06), и одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВПО «Ростовского государственного медицинского университета» МЗ РФ (протокол №21/15 от 10.12.15).

Для исследования использовали миокард животного. Гомогенат миокарда готовили в соотношении 1 г ткани: 9 мл охлажденного физиологического раствора, центрифугирование проводили при 3000 об/мин, для определения активности антиоксидантных ферментов использовали надосадочную жидкость.

Активность супероксиддисмутазы (СОД) вычисляли с помощью метода, основанного на способности фермента тормозить автоокисление адреналина в щелочной среде при pH=10,2 [6]. Активность каталазы соизмеряли по убыли субстрата — пероксида водорода в единицу времени по реакции с молибденовокислым аммонием [7]. Активность глутатионредуктазы (ГР) определяли по скорости окисления НАДФН<sub>2</sub> [8]. Активность глутатионпероксидазы (ГПО) определяли по изменению содержания восстановленного глутатиона в пробах до и после инкубации с помощью цветной реакции с 5,5-дителибис(2-нитробензойной) кис-

лотой (5,5-ДТНБК) [8]. Концентрацию восстановленного глутатиона (GSH) определяли методом, в основе которого лежит реакция 5,5-ДТНБК с восстановленным глутатионом [9].

Статистическую обработку полученного материала проводили с использованием программы Statistica 10.0 и Excel Microsoft. О достоверности различий учитываемых показателей сравниваемых групп судили по величине t-критерия Стьюдента после проверки распределения на нормальность критерием Шапиро—Уилка. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Данные представлены в виде средней и стандартной ошибки средней ( $M \pm m$ ).

## Результаты и обсуждение

Антиоксидантная система считается одной из важнейших защитных систем организма, предохраняющая от токсического действия активных метаболитов кислорода [10, 11]. Основными ферментами антиоксидантной защиты клетки являются СОД и каталаза, восстановленный глутатион (GSH), ГПО, ГР.

СОД и каталаза образуют антиоксидантную пару, которая превращает супероксидные радикалы в «безвредный» кислород, обеспечивая тем самым первую линию антиоксидантной защиты [12].

Система глутатиона играет ключевую роль в защите клеток и внутриклеточной среды от активных форм кислорода (АФК) [13, 14]. Система глутатиона включает в себя три глутатионзависимых фермента: ГПО, ГР, глутатионтрансферазу (ГТ) [15]. ГПО восстанавливает перекись водорода и органические гидроперекиси жирных кислот соответственно до воды и спирта. Совокупность ферментативных антиоксидантных реакций осуществляется на 4 линиях защиты: 1) восстановление супероксидного анион-радикала до перекиси водорода, катализируемое СОД; 2) восстановление перекиси водорода ГПО и каталазой; 3) органических перекисей жирных кислот ГПО и ГТ; обезвреживание ГТ токсических альдегидов путем конъюгации с GSH [14]. Основная роль GSH заключается в обеспечении функционирования ГПО и ГТ. При этом сам GSH считается эффективным ингибитором АФК, стабилизирует клеточные мембраны, является одним из основных антиоксидантов в митохондриях и обеспечивает защиту клеток с высоким уровнем окислительного фосфорилирования (кардиомиоциты, гепатоциты, нейроны) [12].

Применение симвастина у животных группы сравнения (интактные животные) привело к снижению активности СОД в сердечной мышце на 77,06% ( $p < 0,0001$ ),

Таблица 1. Активность ферментов супероксиддисмутазы, каталазы в сердечной мышце животных исследуемых групп ( $M \pm m$ )

Table 1. Activity of enzymes superoxide dismutase, catalase in the heart muscle of animals of the studied groups ( $M \pm m$ )

| Показатель                              | Контрольная группа, n=35 | Группа сравнения (интак.+ Zocor), n=35 | Экспериментальные группы     |   |
|---|--------------------------|--|------------------------------|---|
|   |                          |  | 1-я группа (ГХ), n=35        | 2-я группа (ГХ+Zocor), n=35                     |
| Супероксиддисмутазы [усл. ед./мг белка] | 4,97±0,76                | 1,14±0,05<br>$p < 0,0001$              | 3,98±0,03<br>$p < 0,0001$    | 1,74±0,35<br>$p < 0,0001$<br>$p_1 < 0,0001$     |
| Каталаза [мКат/мг белка]                | 4835,7±757,8             | 6671,7±523,03<br>$p < 0,0001$          | 8670,6±496,8<br>$p < 0,0001$ | 5348,3±455,54<br>$p < 0,0001$<br>$p_1 < 0,0001$ |

Примечание. ГХ — гиперхолестеринемия; p — уровень значимости различий относительно показателей контрольной группы; p<sub>1</sub> — уровень значимости различий относительно показателей 1-й группы.

Таблица 2. Активность ферментов системы глутатиона в сердечной мышце животных исследуемых групп ( $M \pm m$ )Table 2. Table 2. Activity of myocardial glutathione system enzymes in all groups ( $M \pm m$ )

| Показатель                                  | Контрольная группа,<br>$n=35$ | Группа сравнения<br>(интак.+ Zocor), $n=35$ | Экспериментальные группы     |  |
|---|-------------------------------|---|------------------------------|--|
|   |                               |   | 1-я группа<br>1 (ГХ), $n=35$ | 2-я группа<br>(ГХ+Zocor), $n=35$           |
| Восстановленный глутатион [мкмоль/мг белка] | 90,2±10,6                     | 145,0±22,5<br>$p<0,0001$                    | 332,0±26,9<br>$p<0,0001$     | 75,98±15,46<br>$p<0,0001$<br>$p_1<0,0001$  |
| Глутатионпероксидаза [мкмоль/мг белка]      | 32,8±3,4                      | 31,6±1,5<br>$p>0,05$                        | 19,0±1,57<br>$p<0,0001$      | 13,79±0,97<br>$p<0,0001$<br>$p_1<0,0001$   |
| Глутатионредуктаза [мкмоль/мг белка]        | 0,080±0,01                    | 0,086±0,006<br>$p>0,05$                     | 0,110±0,01<br>$p<0,0001$     | 0,054±0,0037<br>$p<0,0001$<br>$p_1<0,0001$ |

Примечание.  $p$  — уровень значимости различий относительно показателей контрольной группы;  $p_1$  — уровень значимости различий относительно показателей 1-й группы.

в то время как активность каталазы увеличилась на 37,97% ( $p<0,0001$ ) относительно контрольной группы (табл. 1).

Такие разнонаправленные изменения активности ферментов антиоксидантной защиты свидетельствуют о нарушении сбалансированной работы антиоксидантной пары — СОД и каталаза. Снижение активности СОД является неблагоприятным прогностическим фактором, поскольку супероксидный анион-радикал относится к слабым окислителям и сам по себе опасности не представляет, но в определенных условиях способен превращаться в агрессивный гидроксильный радикал, относящийся к активным окислителям и самым мощным инициаторам перекисного окисления липидов (ПОЛ). При этом повышенная активность каталазы отражает высокую устойчивость этого фермента к внутриклеточным изменениям и может свидетельствовать о сохранении высокой скорости утилизации эндогенной  $H_2O_2$  в реакциях окислительного метаболизма.

Определение активности глутатион-зависимых ферментов в сердечной мышце интактных животных на фоне применения симвастатина выявило статистически значимое повышение концентрации GSH на 60,75% ( $p<0,0001$ ), а также тенденцию к увеличению активности ГР на 7,5% ( $p>0,05$ ) и снижение активности ГПО на 3,66% ( $p>0,05$ ) (табл. 2).

Изменение активности глутатион-зависимых ферментов в миокарде животных данной группы указывает на то, что основную роль в обезвреживании внутриклеточного  $H_2O_2$  берет на себя каталаза, обладающая более высоким сродством к субстрату реакции. При этом повышенное содержание GSH также может быть связано с увеличением генерации  $H_2O_2$ , который является аллостерическим индуктором  $\gamma$ -глутамилцистеин-синтетазы [12].

Рассматривая динамику активности ферментов антиоксидантной защиты в миокарде интактных животных можно полагать, что в выбранной дозировке симвастатин проявляет прооксидантные свойства, способствует снижению активности СОД и ГПО, которые считаются основными внутриклеточными антиоксидантами: стабилизируют клеточные мембраны, эффективно обрывают ПОЛ, препятствуют выходу цитохрома С из митохондрий, тем самым предотвращают действие факторов, иницирующих апоптоз клеток при развитии окислительного стресса. При этом сохранение высокой концентрации GSH можно рассматривать как положительный фактор, поскольку восстановленный глутатион относится к эффективным нефер-

ментативным антиоксидантам, повышает резистентность клеток к окислению [16].

В группе животных с эссенциальной гиперхолестеринемией (1-я группа) было отмечено значительное увеличение активности каталазы на 79,30% ( $p<0,0001$ ) и статистически значимое снижение активности СОД на 19,92% ( $p<0,0001$ ) (табл. 1), резкое увеличение концентрации GSH на 268,07% ( $p<0,0001$ ), а также статистически значимое увеличение активности ГР на 37,5% ( $p<0,0001$ ) и снижение активности ГПО на 42,07% ( $p<0,0001$ ) (табл. 2) относительно контрольной группы.

Алиментарное ожирение характеризуется снижением толерантности к экзогенным липидам, что приводит к длительной гиперлипимической реакции в ответ на прием жирной пищи. Есть мнение, что высокое содержание липидов в крови стимулирует ПОЛ [17]. Полученные данные убедительно доказывают, что алиментарная гиперхолестеринемия способствует снижению эффективности внутриклеточной антиоксидантной защиты. Нарушение внутриклеточных антиоксидантных процессов рассматривается как типовой патофизиологический механизм, запускающий свободно-радикальное повреждение мембранных фосфолипидов и ферментативных транспортных систем, нарушение межклеточных взаимодействий [18].

В миокарде животных с моделируемой гиперхолестеринемией после длительного введения симвастатина (2-я группа) было выявлено дальнейшее снижение активности СОД на 56,28% ( $p_1<0,0001$ ) и снижение активности каталазы на 38,31% ( $p_1<0,0001$ ) относительно животных группы 1, которые лекарственный препарат не получали. Относительно контрольной группы активность СОД была снижена на 64,99% ( $p<0,0001$ ), активность каталазы, напротив, увеличена на 11% ( $p_1<0,0001$ ) (табл. 1). Полученные данные сигнализируют об усугублении дисбаланса в антиоксидантной паре СОД/каталаза.

Длительное применение симвастатина у животных с гиперхолестеринемией привело к синхронному снижению активности глутатион-зависимых ферментов в миокарде: ГПО на 27,42% ( $p_1<0,0001$ ), ГР на 50,91% ( $p_1<0,0001$ ), концентрации GSH на 77,11% ( $p_1<0,0001$ ) относительно животных 1-й группы, которые лекарственный препарат не получали. Относительно контрольной группы было выявлено снижение активности ГПО на 57,95% ( $p_1<0,0001$ ), ГР на 32,5% ( $p_1<0,0001$ ) и концентрации GSH на 15,76% ( $p_1<0,0001$ ) (табл. 2).



В условиях моделирования алиментарной гиперхолестеринемии симвастатин в выбранной дозировке способствовал усилению дисбаланса ферментативной антиоксидантной защиты кардиомиоцитов. Снижение активности СОД, ГПО, каталазы и концентрации GSH отражает уменьшение резистентности кардиомиоцитов к окислительному повреждению, обусловленному гиперхолестеринемией. Снижение резистентности к окислительному стрессу и сократимости миокарда у крыс под влиянием аторвастатина в дозировке 10 мг/кг [4]. В исследовании Т. Nikolic и соавт. показано, что введение экспериментальным животным симвастатина в дозе 5мг/кг/сут в течение 4 недель также проводило к снижению активности ферментов антиоксидантной защиты СОД, каталазы и концентрации GSH [3].

Анализируя результаты, можно сделать вывод, что введение выбранной дозы симвастатина животным с физиологическим течением обменных процессов, а также в условиях моделируемой гиперхолестеринемии, вызывает в миокарде сходные изменения. Общей чертой изменения активности антиоксидантных ферментов является выраженное снижение активности СОД, ГПО и концентрации GSH. Согласно современным представлениям СОД, ГПО и каталаза образуют единую ферментную систему, обеспечивающую устойчивость клеток к окислительному повреждению [14]. Прогрессирующее нарушение основных механизмов антиоксидантной защиты миокарда способствует истощению адаптивного потенциала

клеток, постепенной деградации важнейших макромолекул и внутриклеточных структур, нарушению гомеостаза кардиомиоцитов.

Следует отметить, что статиновая миопатия представляется достаточно редким явлением, характеризуется в основном развитием миалгии, которая не требует отмены препарата [19]. При этом прооксидантное действие характерно не для всего класса статинов. В сравнительном исследовании нами установлено, что розувастатин в условиях моделируемой алиментарной гиперхолестеринемии способствует стабилизации внутриклеточной антиоксидантной защиты за счет увеличения активности СОД и ГПО [20].

## Заключение

Принимая во внимание полученные нами данные и результаты более ранних исследований, стоит предположить, что при развитии статиновой миопатии миокард, наряду со скелетной мускулатурой, может являться органом-мишенью неблагоприятного побочного действия статинов. Полученные экспериментальные данные могут быть использованы как теоретическая основа для разработки схем метаболической коррекции патобиохимических изменений в миокарде при терапии высокими дозами статинов и появлении признаков статиновой миопатии.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflict of interests.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Зыков М.В. Проблема безопасности липидснижающей терапии. *Кардиология*. 2019;59(5S):13-26. Zykov MV. The problem of safety of lipid-lowering therapy. *Kardiologiya*. 2019;59(5S):13-26. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2505>
2. Okuyama H, Langsjoen P, Hamazaki T, Ogushi Y, Hama R, Kobayashi T, Uchino H. Statins stimulate atherosclerosis and heart failure: pharmacological mechanisms. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2015;8(2):189-199. <https://doi.org/10.1586/17512433.2015.1011125>
3. Nikolic T, Zivkovic V, Srejovic I, Stojic I, Jeremic N, Jeremic J, Radonjic K, Stankovic S, Obrenovic R, Djuric D, Jakovljevic V. Effects of atorvastatin and simvastatin on oxidative stress in diet-induced hyperhomocysteinemia in Wistar albino rats: a comparative study. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2018;437(1-2):109-118. <https://doi.org/10.1007/s11010-017-3099-5>
4. Лакомкин В.Л., Капелько В.И., Ланкин В.З., Коновалова Г.Г. Каминный А.И. Влияние ингибитора β-гидрокси-β-метилглутарил коэнзим А-редуктазы аторвастатина на сократимость изолированного сердца крыс в норме и при окислительном стрессе. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2007;143(4):383-385. Lakomkin VL, Kapel'ko VI, Lankin VZ, Konovalova GG, Kaminniy AI. Effect of β-hydroxy-β-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor atorvastatin on contractility of the isolated rat heart under normal conditions and during oxidative stress. *Bulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. 2007;143(4):383-385. (In Russ.). <https://doi.org/10.1007/s10517-007-0142-7>
5. Микашинович З.И., Белоусова Е.С., Саркисян О.Г., Вихлянцева И.М., Виноградова Е.В. Способ моделирования миопатии. Патент РФ на изобретение №2632624/06.10.17. Бюл. №28. Ссылка активна на 31.01.22. Mikashinovich ZI, Belousova ES, Sarkisyan OG, Vihlyanceva IM, Vinogradova EV. *Sposob modelirovaniya miopatii*. Patent RF na izobretenie №2632624/06.10.17. Byul. №28. Accessed 31.01.22. (In Russ.).
6. Гуревич В.С., Конторщикова К.Н., Шатилина Л.В. Сравнительный анализ двух методов определения активности супероксиддисмутазы. *Лабораторное дело*. 1990;4:44-47. Gurevich VS, Kontorshchikova KN, Shatilina LV. Comparative analysis of two methods for determining the activity of superoxide dismutase. *Laboratornoe delo*. 1990;(4):44-47. (In Russ.).
7. Королук М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. *Лабораторное дело*. 1988;1:16-19. Korolyuk MA, Ivanova LI, Mayorova IG, Tokarev VE. Method for determination of catalase activity. *Laboratornoe delo*. 1988;1:16-19. (In Russ.).
8. *Справочник по лабораторным исследованиям*. Под ред. Даниловой Л.Н. СПб.: Питер; 2003. *Spravochnik po laboratornym issledovaniyam*. Pod red. Danilovoj L.N. SPb.: Piter. 2003. (In Russ.).
9. Микашинович З.И., Летуновский А.В., Волжин О.О., Белоусова Е.С. Биохимические исследования слюны в клинической практике. Ростов-на-Дону: Издательство РостГМУ; 2004. Mikashinovich ZI, Letunovskij AV, Volzhin OO, Belousova ES. *Biokhicheskie issledovanija sljny v klinicheskoj praktike*. Rostov-na-Donu: Izdatel'stvo RostGMU; 2004. (In Russ.).
10. Harris E. Regulation of antioxidant enzymes. *FASEB J*. 1992;6(9):2675-2683. <https://doi.org/10.1096/fasebj.6.9.1612291>
11. Benzie I. Evolution of antioxidant defence mechanisms. *Eur J Nutr*. 2000;39(2):53-61. <https://doi.org/10.1007/s003940070030>
12. Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. М.: Фирма «Слово»; 2006. Men'shnikova EB, Lankin VZ, Zenkov NK, Bondar' IA, Krugovyh NF, Trufakin VA. *Okislitel'nyj stress. Prooksidanty i antioksidanty*. M.: Firma «Slovo»; 2006. (In Russ.).
13. Larsson A, Orrenius S, Holmgren A, Munnervik B. *Functions of glutathione: biochemical, physiological, toxicological, and clinical aspects*. New York: Raven press. 1983. [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(85\)90041-0](https://doi.org/10.1016/0165-6147(85)90041-0)
14. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Система глутатиона I. Синтез, транспорт, глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы. *Биомедицинская химия*. 2009;55(3):255-277.

- Kulinskij VI, Kolesnichenko LS. Glutathione system I. Synthesis, transport, glutathione transferase, glutathione peroxidase. *Biomedicinskaja himija*. 2009;55(3):255-277. (In Russ.).
15. Mannervik B, Carlberg J, Larsson K. *Glutathione: chemical, biochemical and medical aspects*. Part. A: Coenzymes and cofactors. Eds. Dolphin D., Avramovic O., Poulson R. NY: John Wiley and Sons. 1989;3:475-516. <https://doi.org/10.1002/CBF.290080215>
  16. Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Алеид Р. Современные представления об антиоксидантной роли глутатиона и глутатионзависимых ферментов. *Вестник Российской АМН*. 2010;3:46-54.  
Kalinina EV, Chernov NN, Aleid R. Current views of antioxidative activity of glutathione and glutathione-dependent enzymes. *Vestnik Rossijskoj AMN*. 2010;3:46-54. (In Russ.).
  17. Дробышевская В.А., Латышева В.Я. Этиология и патогенез нарушенного липидного обмена у больных с алиментарным ожирением. *Проблемы здоровья и экологии*. 2008;1(15):44-49.  
Drobyshevskaya VA, Latysheva VYa. Etiology and pathogenesis of disturbed lipidic metabolism of patients with nutritive obesity. *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2008;1(15):44-49. (In Russ.).
  18. Ланкин В.З., Тихазе А.К. Итоги изучения патофизиологических последствий нарушения регуляции свободно-радикальных процессов: тупик или новый импульс? *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2016;1(3):160-167.  
Lankin VZ, Tihaze AK. Results of the study of the pathophysiological effects of dysregulation of free-radical processes: deadlock or a new impulse? *Bulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra Sibirskogo otdelenija Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2016;1(3):160-167. (In Russ.). [https://doi.org/10.12737/article\\_590823a5489433.14864804](https://doi.org/10.12737/article_590823a5489433.14864804)
  19. Бойцов С.А., Погосова Г.В., Бубнова М.Г., и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(6):7-122.  
Boitsov SA, Pogosova GV, Bubnova MG, et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian journal of cardiology*. 2018;23(6):7-122. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122>
  20. Микашинович З.И., Белоусова Е.С. Сравнительный анализ метаболических изменений в эритроцитах при длительном введении симвастатина и розувастатина в эксперименте. *Биофармацевтический журнал*. 2019;(11)1:51-55.  
Mikashinovich ZI, Belousova ES. Comparative analysis of metabolic changes in erythrocytes with long-term administration of simvastatin and rosuvastatin in the experiment. *Biopharmaceutical Journal*. 2019;(11)1:51-55. (In Russ.).

Поступила 22.11.2021

Received 22.11.2021

Принята к печати 20.01.2022

Accepted 20.01.2022

## Клинические эффекты модуляции сердечной сократимости при различных формах фибрилляции предсердий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

© Ю.Ш. ШАРАПОВА<sup>1</sup>, А.А. САФИУЛЛИНА<sup>1</sup>, Т.М. УСКАЧ<sup>1,2</sup>, О.В. САПЕЛЬНИКОВ<sup>1</sup>, Р.С. АКЧУРИН<sup>1</sup>, С.Н. ТЕРЕЩЕНКО<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия;

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

### Резюме

**Цель исследования.** Оценка клинической эффективности модуляции сердечной сократимости (МСС) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и различными формами фибрилляции предсердий (ФП).

**Материал и методы.** В исследование включены 160 пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и ФП, которые были разделены на две группы: 1-я — группа МСС — 80 пациентам на фоне оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) была проведена имплантация прибора Optimizer Smart, 2-я — группа сравнения — 80 пациентов получали только ОМТ. В каждой группе анализ проводился в зависимости от формы ФП. Всем исходно и через 12 мес наблюдения выполняли 12-канальную электрокардиографию (ЭКГ), трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ), суточное мониторирование ЭКГ, определяли уровень NT-proBNP, проводили тест 6-минутной ходьбы (ТШХ) и оценивали качество жизни по данным Миннесотского опросника (МО).

**Результаты.** Полученные данные свидетельствуют о достоверной клинической эффективности МСС-терапии снижением ФК ХСН ( $p=0,001$ ) через 12 мес, увеличением дистанции ТШХ ( $p=0,001$ ), снижением количества баллов по данным МО ( $p=0,001$ ), указывая на улучшения качества жизни. В группе МСС терапии у пациентов с пароксизмальной формой ФП отмечено достоверное снижение концентрации NT-proBNP через 12 мес ( $p=0,003$ ). Наблюдалось уменьшение конечно-диастолического ( $p=0,009$ ) и конечно-систолического объемов ( $p=0,001$ ), а также достоверное уменьшение объема левого предсердия ( $p=0,004$ ) у пациентов с постоянной ФП в группе МСС. Фиксировалось улучшение сократительной способности миокарда: прирост ФВЛЖ как у больных с пароксизмальной, так и с постоянной формой ФП, в группе МСС-терапии по сравнению с группой пациентов, получавших только ОМТ ( $p=0,001$ ). Ширина комплекса QRS статистически значимо не увеличилась на фоне МСС-терапии при пароксизмальной и постоянной форме ФП. В группе сравнения у пациентов с постоянной ФП было статистически значимое увеличение продолжительности комплекса QRS ( $p=0,045$ ). Общее количество желудочковых экстрасистол за сут в группе МСС-терапии не возрастало вне зависимости от формы ФП, выявлено достоверное снижение пароксизмов ФП ( $p=0,038$ ). В группе пациентов с МСС и постоянной формой ФП отмечалось статистически значимое уменьшение пробежек желудочковой тахикардии ( $p=0,011$ ). У пациентов с постоянной формой ФП в контрольной группе через 12 мес достоверно увеличилась частота желудочковых сокращений ( $p=0,005$ ).

**Заключение.** Полученные данные нашего исследования демонстрируют, что МСС-терапия улучшает функциональное состояние, качество жизни пациентов, способствует обратному ремоделированию ЛЖ и не провоцирует увеличение различных нарушений ритма сердца.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, модуляция сердечной сократимости, пароксизмальная фибрилляция предсердий, постоянная фибрилляция предсердий, оптимальная медикаментозная терапия.

### Информация об авторах:

Шарапова Ю.Ш. — <https://orcid.org/0000-0003-4767-198X>

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

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

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

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

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

Автор, ответственный за переписку: Шарапова Ю.Ш. — e-mail: [yulduzsharapova@mail.ru](mailto:yulduzsharapova@mail.ru)

### Как цитировать:

Шарапова Ю.Ш., Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Сапельников О.В., Акчурин Р.С., Терещенко С.Н. Клинические эффекты модуляции сердечной сократимости при различных формах фибрилляции предсердий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиологический вестник*. 2022;17(1):42–51. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221701142>

## Clinical effects of cardiac contractility modulation in patients with chronic heart failure and various forms of atrial fibrillation

© YU.SH. SHARAPOVA<sup>1</sup>, A.A. SAFIULLINA<sup>1</sup>, T.M. USKACH<sup>1,2</sup>, O.V. SAPELNIKOV<sup>1</sup>, R.S. AKCHURIN<sup>1</sup>, S.N. TERESHCHENKO<sup>1,2</sup>

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

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

### Abstract

**Objective.** To evaluate clinical efficacy of cardiac contractility modulation (CCM) in patients with chronic heart failure (CHF) and various forms of atrial fibrillation (AF).

**Material and methods.** The study included 160 CHF patients with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) and AF. Patients were divided into 2 groups: CCM group ( $n=80$ ) — implantation of Optimizer Smart device under optimal therapy, control group ( $n=80$ ) — optimal therapy only. In each group, analysis was carried out depending on the form of AF. Initially and after 12 months of follow-up, 12 lead electrocardiography, transthoracic echocardiography, 24-hour ECG monitoring, NT-proBNP analysis, 6-minute walk test were performed in all patients. We also assessed the quality of life using the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire.

**Results.** We confirmed significant clinical efficacy of CCM therapy considering CHF class decrease ( $p=0.001$ ) after 12 months, improvement in 6-minute walk test ( $p=0.001$ ) and MLHFQ score decrease ( $p=0.001$ ). In the CCM therapy group, patients with paroxysmal AF showed a significant decrease in concentration of NT-proBNP after 12 months ( $p=0.003$ ). In the same group, we observed less left ventricular end-diastolic ( $p=0.009$ ) and end-systolic volumes ( $p=0.001$ ), as well as significant decrease in LA volume ( $p=0.004$ ). There was an improvement in myocardial contractility (LVEF increment) in patients with paroxysmal and permanent AF after Optimizer Smart device implantation compared to the control group ( $p=0.001$ ). QRS width did not significantly increase under CCM therapy in both paroxysmal and permanent AF. In the control group, patients with permanent AF had significant prolongation of QRS ( $p=0.045$ ). In the CCM therapy group, the total number of ventricular premature beats per day did not increase regardless the form of AF, and significant decrease in AF paroxysms was revealed ( $p=0.038$ ). In the same group, patients with permanent AF had significant decrease in the incidence of non-sustained ventricular tachycardia ( $p=0.011$ ). In the control group, patients with permanent AF had significantly higher incidence of non-sustained ventricular tachycardia after 12 months ( $p=0.005$ ).

**Conclusion.** Our data demonstrate that CCM therapy improves the functional state and quality of life, promotes reverse LV remodeling and does not contribute to various cardiac arrhythmias.

**Keywords:** chronic heart failure, cardiac contractility modulation, paroxysmal atrial fibrillation, persistent atrial fibrillation, optimal medical therapy.

### Information about the authors:

Sharapova Y.Sh. — <https://orcid.org/0000-0003-4767-198X>

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

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

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

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

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

**Corresponding author:** Sharapova Y.Sh. — e-mail: [yulduzsharapova@mail.ru](mailto:yulduzsharapova@mail.ru)

### To cite this article:

Sharapova YSh, Safiullina AA, Uskach TM, Sapelnikov OV, Akchurin RS, Tereshchenko SN. Clinical effects of cardiac contractility modulation in patients with chronic heart failure and various forms of atrial fibrillation. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(1):42–51. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221701142>

## Введение

Хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВЛЖ) — серьезная проблема общественного здравоохранения с высоким уровнем смертности, 5-летняя выживаемость после госпитализации по поводу ХСНнФВЛЖ составляет 25% [1]. Современные руководства рекомендуют пациентам с ХСНнФВЛЖ оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ) препаратами, модифицирующими течение заболевания, и применение кардиовертера-дефибриллятора и устройства для сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) в соответствии с фенотипом пациента [2, 3].

Самым распространенным нарушением ритма сердца среди пациентов с ХСН является фибрилляция пред-

сердий (ФП), оба состояния имеют общие факторы риска развития. В 2017 г. в мире насчитывалось 37,6 млн людей с ФП, которая отмечалась у 50% пациентов с ХСН [4, 5]. Несмотря на развитие и успехи медикаментозных и хирургических методов лечения ХСНнФВЛЖ и ФП, актуальным остается вопрос улучшения качества жизни и снижения смертности пациентов, имеющих сочетание этих двух тяжелых заболеваний.

В настоящее время возрастает интерес к относительно новому электрофизиологическому методу лечения ХСН, такому как модуляция сердечной сократимости (МСС). Использование метода МСС не зависит от длительности комплекса QRS, следовательно, может быть показано пациентам, не подходящим для проведения СРТ, поскольку его

механизм действия не зависит от желудочковой синхронности и безопасен для использования в сочетании с СРТ [6], а пациенты с  $QRS < 130$  мс составляют 60–70% от всех пациентов с ХСНнФВЛЖ [7]. МСС осуществляется за счет подачи электрических импульсов в абсолютный рефрактерный период, что приводит к положительному инотропному эффекту без увеличения потребности миокарда в кислороде [8]. МСС также замедляет естественное прогрессирование ХСНнФВЛЖ, предотвращая расширение комплекса QRS, тем самым потенциально снижая потребность в СРТ [9].

Новая система Optimizer Smart, которая имеет два желудочковых электрода, не требует детекции предсердной активности и является перспективным направлением в терапии пациентов с ХСНнФВЛЖ и ФП [10]. В проведенных клинических исследованиях в основном изучалась эффективность МСС у пациентов с ХСНнФВЛЖ с синусовым ритмом (СР), данные о влиянии МСС на течение и прогноз ХСН в зависимости от формы ФП в литературе ограничены.

**Цель исследования.** Оценка эффективности метода МСС-терапии у пациентов с ХСНнФВЛЖ и различными формами ФП.

## Материал и методы

Отбор пациентов производился среди амбулаторных пациентов в соотношении 4:1, т.е. в среднем из четырех обследованных пациентов с сердечной недостаточностью критериям включения соответствовал один из них (приблизительно были обследованы более 550 пациентов). В проспективное исследование по результатам обследования последовательно были включены 160 пациентов с ХСН, проходившие лечение в отделе заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России.

Все пациенты были разделены на две группы и исходно обе группы статистически значимо не различались по базовым клиническим и лабораторно-инструментальным показателям. Пациенты включались в две группы в зависимости от применения МСС: 1-я — группа МСС — 80 пациентам на фоне ОМТ была проведена имплантация прибора Optimizer Smart, 2-я — группа сравнения — 80 пациентов получали только ОМТ. В дизайне нашего исследования мы использовали стратегию парного отбора. Выборка пациентов была сформирована по схеме «парного дизайна», когда по итогам предварительного обследования подбирались эквивалентные пары исследуемых с последующим распределением по двум группам. В каждой группе проводился также анализ в зависимости от формы ФП: в группе МСС было 39 пациентов с пароксизмальной ФП и 41 — с постоянной, в группе сравнения — 38 и 42 соответственно. Пациентов включали в исследование в соответствии со следующими критериями: 1) пациенты с ХСН II–III функционального класса (ФК) по NYHA, с длительностью комплекса QRS  $\leq 130$  мс и ФВЛЖ 20–40%; 2) возраст пациентов старше 18 лет; 3) наличие ФП пароксизмальной или постоянной формы; 4) ОМТ ХСН в течение не менее 3 мес до включения в исследование; 5) отсутствие клинических признаков декомпенсации ХСН в течение 1 мес; 6) подписанное информированное согласие пациента. Пациенты, находившиеся в листе ожидания трансплантации сердца, с терминальной стадией ХСН, с недавно перенесенным инфарктом миокарда (до 3 мес), острыми воспалительными заболеваниями, были исключены из исследования.

Всем больным исходно и через 12 мес был проведен ряд исследований: 12-канальная электрокардиография (ЭКГ), трансторакальная эхокардиография, суточное мониторирование ЭКГ, определение концентрации N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) в крови, тест 6-минутной ходьбы (ТШХ) и оценка качества жизни по данным Миннесотского опросника (МО).

Все пациенты получали ОМТ согласно действовавшим на момент включения клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ХСН [3]: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II/ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и диуретики. Все пациенты, имевшие диабет, получали ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2-го типа. С учетом наличия ФП все больные принимали антикоагулянтную терапию.

Статистическая обработка данных исследования проведена с использованием программного обеспечения SPSS Statistics 26 и Microsoft Excel 2010. Описательная статистика непрерывных количественных данных после анализа нормальности распределения представлена в виде среднего значения (M) и 95% доверительного интервала (ДИ) через дефис (95% ДИ 5–95%) при нормальном распределении, в виде медианы (Md) и значений 25% нижнего (Lq) и 75% верхнего (Uq) при ненормальном распределении. Аналитическая статистика выполнялась с использованием парного и непарного t-теста Стьюдента для количественных данных с нормальным распределением или критерия суммы рангов/знаков Уилкоксона, Манна–Уитни для количественных данных с распределением, отличным от нормального. Качественные и порядковые переменные сравнивались с помощью теста  $\chi^2$  (кси-квадрат). Числовое значение вероятности (p) менее 0,05 (двусторонняя проверка значимости) демонстрировало статистическую значимость различий.

## Результаты

Из 160 пациентов, включенных в исследование, подавляющее большинство (83,1%) были мужского пола. Средний возраст был равен 60 [57; 66] лет в группе МСС, 61 [52; 67] лет в группе сравнения. Основной причиной развития ХСНнФВ в обеих группах была ишемическая болезнь сердца (57,5%/55%). Исходно 40% всех пациентов имели II ФК ХСН, 60% — III ФК. В **табл. 1** представлена подробная сравнительная характеристика пациентов по основным клиническим, лабораторно-инструментальным показателям.

Все пациенты, включенные в исследование, минимум за 3 мес до имплантации МСС получали ОМТ и находились в состоянии компенсаций явлений ХСН не менее 30 дней. Достоверное отличие по ОМТ между обеими группами не наблюдалось, данные детально представлены в **табл. 2**.

При выполнении имплантации системы МСС интраоперационных осложнений не зарегистрировано. Необходимо отметить, что у двух больных в дальнейшем развилось нагноение ложа МСС, которое потребовало удаление прибора через 1 и 7 мес соответственно. В дальнейшем эти пациенты также продолжили наблюдение.

Стандартное терапевтическое время стимуляции МСС составляет 7 ч в сут. Амплитуда стимуляции 7,5 В является наиболее эффективной, а процент стимуляции за сутки должен быть не менее 70%. В **табл. 3** приведены основные

**Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов по основным клиническим, лабораторно-инструментальным показателям**  
**Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients in both groups**

| Показатель                         | Группа МСС (n=80)           | Группа сравнения (n=80)  | p     |
|------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|-------|
| Возраст, лет                       | 60 [57;66]                  | 61[52;67]                | 0,813 |
| Мужчины/женщины, n (%)             | 67(83,75)/13 (16,25)        | 66(82,5)/14(17,5)        | 0,833 |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>             | 29[27;34]                   | 29[26;33]                | 0,300 |
| Этиология ХСН (ИБС/ГБ/ДКМП), n (%) | 46(57,5)/9(11,25)/25(31,25) | 44(55)/10(12,5)/26(32,5) | 0,985 |
| <b>ФК ХСН (NYHA), n (%):</b>       |                             |                          |       |
| II, n                              | 31 (38,75)                  | 33 (41,25)               | 0,872 |
| III, n                             | 49 (61,25)                  | 47 (58,75)               | 0,804 |
| ФВЛЖ, %                            | 35[28;37]                   | 32 [28;35]               | 0,110 |
| Длительность ХСН, мес              | 22 [18;43]                  | 23[20;43]                | 0,842 |
| Анамнез ФП, мес                    | 24 [12;48]                  | 18 [10;48]               | 0,667 |
| Пароксизмальная форма ФП, n (%)    | 39 (48,75)                  | 38 (47,5)                | 0,752 |
| Постоянная форма ФП, n (%)         | 41 (51,25)                  | 42 (52,5)                | 0,729 |
| Сахарный диабет 2-го типа, n (%)   | 25 (31,25)                  | 22 (27,5)                | 0,676 |
| ИКД, n (%)                         | 23 (28,75)                  | 25 (31,25)               | 0,862 |

*Примечание.* МСС — модуляция сердечной сократимости; ИМТ — индекс массы тела; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ДКМП — дилатационная кардиомиопатия; ГБ — гипертоническая болезнь; ФК ХСН — функциональный класс сердечной недостаточности по классификации NYHA; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор. Данные в таблице представлены в виде медианы (Me) с межквартильным размахом [Lq; Uq] и n абсолютного числа больных (%).

**Таблица 2. Медикаментозная терапия пациентов при включении в исследование**

**Table 2. Drug therapy in both groups at inclusion in the study**

| Препарат             | Процент назначения, % |                        | p     |
|----------------------|-----------------------|------------------------|-------|
|                      | Группа МСС, n=80      | Группа сравнения, n=80 |       |
| Ингибиторы АПФ:      | 42                    | 43                     | 0,813 |
| периндоприл          | 33,5                  | 32                     | 0,838 |
| эналаприл            | 8,5                   | 11                     | 0,751 |
| БРА:                 | 22                    | 19                     | 0,340 |
| кандесартан          | 6                     | 7                      | 0,667 |
| лозартан             | 15                    | 10                     | 0,235 |
| валсартан            | 1                     | 2                      | 0,098 |
| АРНИ:                |                       |                        |       |
| сакубитрил/валсартан | 35                    | 38                     | 0,678 |
| бета-адреноблокаторы | 100                   | 99                     | 0,885 |
| бисопролол           | 87                    | 86                     | 0,718 |
| карведилол           | 4                     | 6                      | 0,689 |
| метопролол           | 9                     | 7                      | 0,394 |
| АМКР:                | 100                   | 100                    | 0,913 |
| спиронолактон        | 80                    | 77                     | 0,683 |
| эплеренон            | 20                    | 23                     | 0,757 |
| ИНГТ2 типа:          | 31,5                  | 27,5                   | 0,621 |
| эмпаглифлозин        | 13                    | 7,5                    | 0,177 |
| дапаглифлозин        | 18,5                  | 20                     | 0,746 |
| Диуретики:           | 100                   | 100                    | 0,824 |
| фуросемид            | 37,5                  | 40                     | 0,634 |
| торасемид            | 62,5                  | 60                     | 0,587 |
| амиодарон            | 16,25                 | 20                     | 0,236 |
| дигоксин             | 17,5                  | 15                     | 0,623 |
| Антикоагулянты:      | 100                   | 100                    | 0,894 |
| варфарин             | 7                     | 6                      | 0,739 |
| ривароксабан         | 41                    | 49                     | 0,098 |
| апиксабан            | 35                    | 30                     | 0,389 |
| дабигатран           | 17                    | 15                     | 0,264 |

*Примечание.* МСС — модуляция сердечной сократимости; иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы; АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов; ИНГТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2-го типа.

Таблица 3. Базовые параметры стимуляции при МСС-терапии

Table 3. Basic stimulation parameters for CCM therapy

| Показатель                     | Группа МСС              |                    |
|--------------------------------|-------------------------|--------------------|
|                                | Госпитальный этап, n=80 | Через 12 мес, n=74 |
| Процент стимуляции за сутки, % | 98,3 [89,5; 99,7]       | 93,2 [76,8; 98,1]  |
| Амплитуда стимуляции, В        | 7,3 [5,6; 7,5]          | 7,5 [5; 7,5]       |
| Время терапии в сутки, ч       | 7,5 [7,0; 14,1]         | 7,4 [7,0; 14,0]    |

Примечание. МСС — модуляция сердечной сократимости.

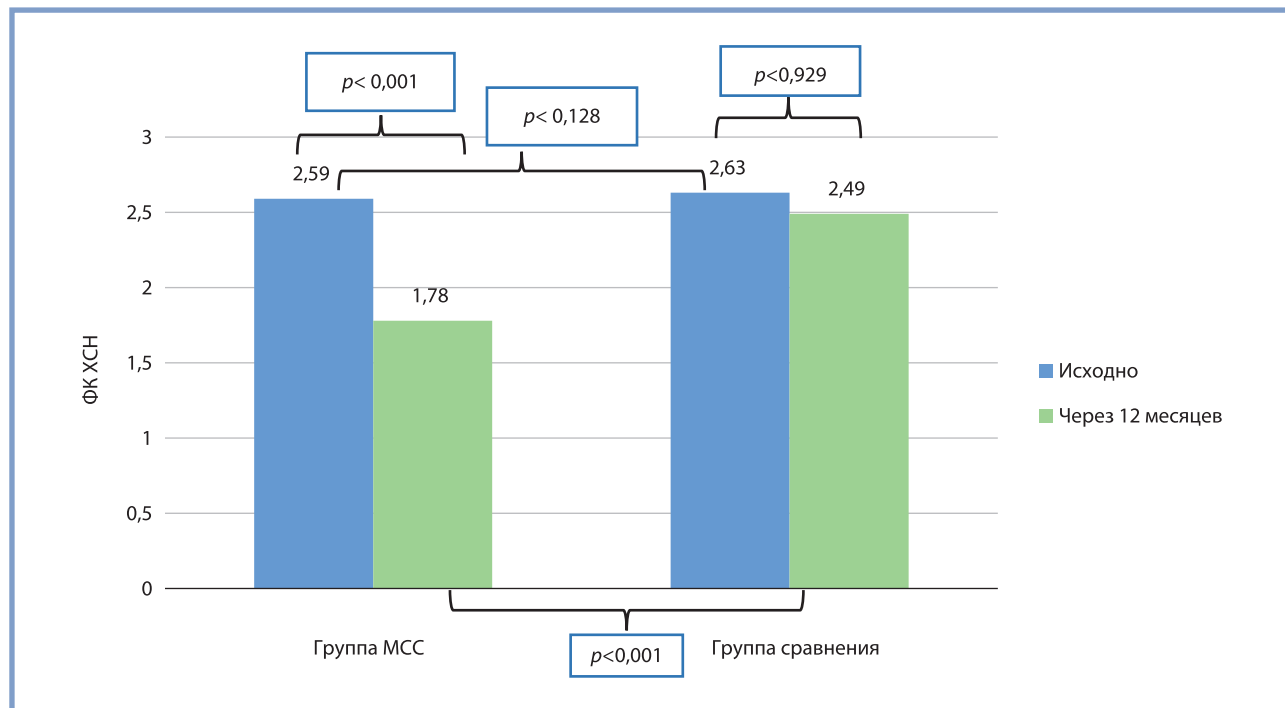


Рис. 1. Динамика ФК ХСН в наблюдаемых группах пациентов

ФК ХСН — функциональный класс сердечной недостаточности; МСС — модуляция сердечной сократимости. Данные в рисунке представлены в виде средних значений.

Fig. 1. Changes of CHF class in both groups of patients.

ФК ХСН — CHF class, МСС — cardiac contractility modulation. Data are presented as mean values.

показатели стимуляции у пациентов в группе МСС на госпитальном этапе и через 12 мес.

Увеличение продолжительности воздействия МСС было обусловлено недостаточным процентом стимуляции вследствие высокой частоты сердечных сокращений (порог срабатывания устройства ограничен 110 уд/мин)

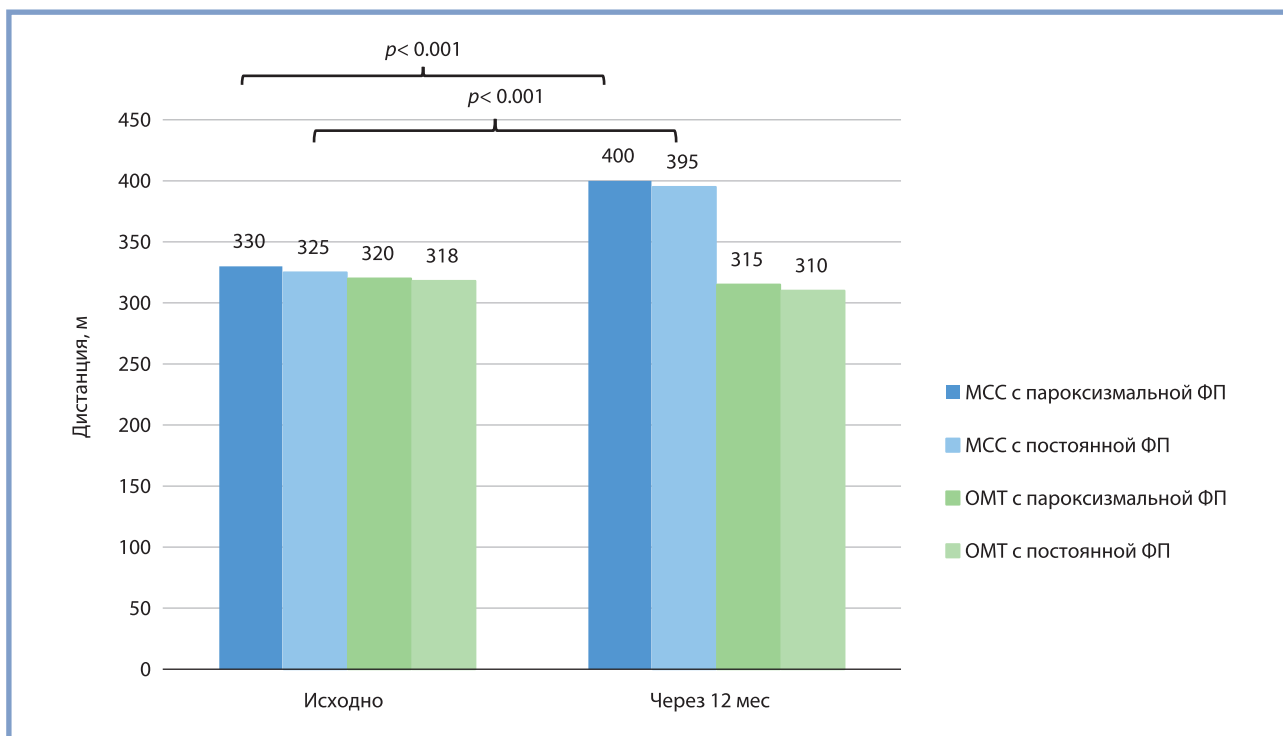
За 12 мес наблюдения в группе МСС от различных причин было зарегистрировано 6 летальных исходов: у 3 пациентов зафиксирована внезапная сердечная смерть (ВСС), в остальных 3 случаях причины следующие: внутричерепная гематома, пневмония, желудочно-кишечное кровотечение. В группе сравнения на момент окончания годового наблюдения летальный исход зарегистрирован у 8 пациентов — 6 из них из-за ВСС, остальные — от острого нарушения мозгового кровообращения и новой коронавирусной инфекции тяжелого течения.

При динамическом наблюдении на фоне МСС-терапии у пациентов зафиксировано значительное клиническое улучшение. Так, пациенты исходно имели в среднем 2,59 (2,0; 3,0) и 2,63 (2,0; 3,0) ФК в обеих группах наблюдения ( $p=0,128$ ). Через 12 мес наблюдения в группе

МСС отмечалось достоверное снижение среднего ФК ХСН до 1,78 (1,0; 3,0) ( $p=0,001$ ); в группе сравнения через год — статистически незначимое снижение среднего ФК до 2,49 (2,0; 3,0) ( $p=0,929$ ). Снижение ФК ХСН в группе МСС было статистически значимым по отношению с группой сравнения ( $p=0,001$ ) (рис. 1).

Улучшение функционального статуса пациентов также подтверждается увеличением дистанции, пройденной во время выполнения ТШХ исходно и через год. Исходно пациенты группы МСС проходили в среднем 357 [268; 398] м с пароксизмальной ФП, 309 [280; 367] м с постоянной ФП, в группе сравнения 310 [263; 350] м — пароксизмальная ФП и 324 [280; 350] м — постоянная ФП. Через 12 мес наблюдения отмечался прирост пройденной дистанции в группе МСС-терапии как при пароксизмальной (до 402 [374; 450]), так и при постоянной ФП (до 395 [354; 445]) м ( $p=0,001$ ) (рис. 2). У пациентов группы сравнения статистически значимой динамики ТШХ через 12 мес наблюдения не было.

Оценка качества жизни пациентов с ХСН проводилась с применением Миннесотского опросника. Исходно при суммировании полученных баллов этого опросника обе груп-



**Рис. 2. Динамика показателя функционального статуса — ТШХ в группах наблюдения в зависимости от формы ФП**  
МСС — модуляция сердечной сократимости, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, ТШХ — тест шестиминутной ходьбы. Данные в таблице представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [Lq; Uq].

**Fig. 2. Changes of functional status (6-minute walk test) in both groups depending on the form of AF.**

MCC — cardiac contractility modulation, OMT — optimal drug therapy, ТШХ — 6-minute walk test. Data are presented as median (Me) and interquartile range [Lq; Uq].

**Таблица 4. Сравнение динамики уровня NTпроBNP в наблюдаемых группах исходно и через год в зависимости от формы ФП**

**Table 4. Changes of NTproBNP level in both groups at baseline and after a year depending on the form of AF**

| Показатель/<br>NT-проBNP, пг/мл | Группа МСС                  |                        | Группа сравнения            |                        |
|---------------------------------|-----------------------------|------------------------|-----------------------------|------------------------|
|                                 | МСС<br>с пароксизмальной ФП | МСС<br>с постоянной ФП | ОМТ<br>с пароксизмальной ФП | ОМТ<br>с постоянной ФП |
| Исходно                         | 927 [524; 2300]             | 2235 [906; 3650]       | 1147 [698,5; 2005]          | 1905 [728; 2970]       |
| Через 12 мес                    | 637 [331; 1165]             | 1789 [721; 3190]       | 1097 [554; 2316]            | 1695 [792; 2130]       |
| <i>p</i>                        | 0,003                       | 0,070                  | 0,306                       | 0,087                  |

*Примечание.* МСС — модуляция сердечной сократимости; ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия; ФП — фибрилляция предсердий; NTпроBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида. Данные в таблице представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [Lq; Uq].

пы были сопоставимы ( $p=0,530$ ). При анализе данных в течение наблюдаемого периода получены следующие результаты: достигнуто достоверное улучшение качества жизни в группе МСС в виде снижения суммы набранных баллов с 36,5 [25,7; 50,2] до 25 [14,2; 34,7] ( $p=0,001$ ) у пациентов с пароксизмальной ФП, с 42,5 [25,7; 63,5] до 29 [21,5; 39] ( $p=0,001$ ) — с постоянной ФП. В группе сравнения изменение баллов МО было статистически незначимым как при пароксизмальной с 39 [31,2; 53,7] до 46 [32; 59] ( $p=0,343$ ), так и при постоянной форме ФП — с 42 [35; 52] до 47 [37,5; 56,5] ( $p=0,150$ ).

Пациентам, включенным в исследование, проводилось определение уровня NTпроBNP исходно и через 12 мес. Исходно не было получено значимых различий в обеих группах вне зависимости от формы ФП. При измерении концентрации NTпроBNP в сыворотке крови через 12 мес на фоне МСС терапии у пациентов с пароксизмальной ФП отмечалось значимое снижение концентрации биомаркера

( $p=0,003$ ). У пациентов с постоянной формой ФП в группе МСС наблюдалась тенденция к снижению, а в группе сравнения вне зависимости от формы ФП изменение NTпроBNP было статистически незначимым (табл. 4).

При изучении исходных показателей ЭхоКГ в группах наблюдения выявлена дилатация левого предсердия, средний объем которого был равен 90 [74; 100] в группе МСС с пароксизмальной ФП и 131 [108; 165] мл с постоянной формой, в группе сравнения — 98 [86; 125] и 125 [100; 150] мл соответственно. Через год на фоне МСС-терапии отмечалось достоверное уменьшение объема левого предсердия (ЛП) у пациентов с постоянной ФП ( $p=0,004$ ). При пароксизмальной ФП в группе МСС, а также в группе сравнения вне зависимости от формы ФП не выявлено статистически значимых изменений объема ЛП (табл. 5).

Медиана ФВЛЖ в обеих группах исходно сопоставима: в группе МСС ФВЛЖ была равна 36 [28; 38] при па-



Таблица 5. Динамика показателей ЭхоКГ на фоне терапии МСС и в группе сравнения в зависимости от формы ФП

Table 5. Changes of echocardiography data in both groups depending on the form of AF

| Показатель | Группа МСС                  |                           |       |                        |                           |       | Группа сравнения            |                           |       |                        |                           |       |
|------------|-----------------------------|---------------------------|-------|------------------------|---------------------------|-------|-----------------------------|---------------------------|-------|------------------------|---------------------------|-------|
|            | МСС<br>с пароксизмальной ФП |                           |       | МСС<br>с постоянной ФП |                           |       | ОМТ<br>с пароксизмальной ФП |                           |       | ОМТ<br>с постоянной ФП |                           |       |
|            | исходно,<br>n=39            | через<br>12 мес.,<br>n=37 | p     | исходно,<br>n=41       | через<br>12 мес.,<br>n=37 | p     | исходно,<br>n=38            | через<br>12 мес.,<br>n=34 | p     | исходно,<br>n=42       | через<br>12 мес.,<br>n=38 | p     |
| ФВ ЛЖ, %   | 36<br>[28; 38]              | 40<br>[35; 45]            | 0,001 | 32<br>[27; 36]         | 40<br>[35; 45]            | 0,001 | 34<br>[29; 37]              | 31<br>[28; 37]            | 0,640 | 30<br>[26; 35]         | 29<br>[25; 35]            | 0,904 |
| КДО, мл    | 193<br>[160; 250]           | 180<br>[150; 216]         | 0,009 | 204<br>[178; 250]      | 184<br>[139; 221]         | 0,026 | 207<br>[165; 279]           | 202<br>[168; 252]         | 0,486 | 212<br>[175; 260]      | 205<br>[170; 259]         | 0,576 |
| КСО, мл    | 127<br>[104,5; 153]         | 112<br>[83; 127]          | 0,001 | 142<br>[118; 184]      | 110<br>[85; 150]          | 0,001 | 133<br>[123; 181]           | 138<br>[123; 187]         | 0,173 | 148<br>[120; 187]      | 138<br>[129; 185]         | 0,427 |
| УЛП, мл    | 90<br>[74; 100]             | 78<br>[61; 99]            | 0,176 | 131<br>[108; 165]      | 120<br>[95; 155]          | 0,004 | 98<br>[86; 125]             | 98<br>[74; 125]           | 0,198 | 125<br>[100; 150]      | 128<br>[95; 155]          | 0,254 |

Примечание. МСС — модуляция сердечной сократимости; ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка по Симпсону (%); КДО — конечно-диастолический объем левого желудочка; КСО — конечно-систолический объем левого желудочка; УЛП — объем левого предсердия. Данные в таблице представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [Lq; Uq].

Таблица 6. Динамика продолжительности комплекса QRS на фоне терапии МСС и в группе сравнения в зависимости от формы ФП

Table 6. Changes of QRS width in both groups depending on the form of AF

| Показатель | Группа МСС                  |                           |       |                        |                           |       | Группа сравнения            |                           |       |                        |                           |       |
|------------|-----------------------------|---------------------------|-------|------------------------|---------------------------|-------|-----------------------------|---------------------------|-------|------------------------|---------------------------|-------|
|            | МСС<br>с пароксизмальной ФП |                           |       | МСС<br>с постоянной ФП |                           |       | ОМТ<br>с пароксизмальной ФП |                           |       | ОМТ<br>с постоянной ФП |                           |       |
|            | исходно,<br>n=39            | через<br>12 мес.,<br>n=37 | p     | исходно,<br>n=41       | через<br>12 мес.,<br>n=37 | p     | исходно,<br>n=38            | через<br>12 мес.,<br>n=34 | p     | исходно,<br>n=42       | через<br>12 мес.,<br>n=38 | p     |
| QRS, мс    | 112<br>[102; 121]           | 120<br>[105; 129]         | 0,216 | 116<br>[100; 133]      | 110<br>[96; 143]          | 0,775 | 110<br>[101; 126]           | 108<br>[103; 116]         | 0,862 | 106<br>[92,5; 128]     | 118<br>[100; 136]         | 0,045 |

Примечание. МСС — модуляция сердечной сократимости; ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия; ФП — фибрилляция предсердий. Данные в таблице представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [Lq; Uq].

Таблица 7. Динамика показателей суточного мониторинга ЭКГ у пациентов с пароксизмальной формой ФП исходно и через 12 мес в группах наблюдения

Table 7. Changes of a 24-hour ECG monitoring data in patients with paroxysmal AF at baseline and after 12 months in both groups

| Показатель                    | Группа МСС     |                 |       | p              | Группа сравнение |                 |  | p |
|-------------------------------|----------------|-----------------|-------|----------------|------------------|-----------------|--|---|
|                               | исходно, n=39  | через год, n=37 |       |                | исходно, n=38    | через год, n=34 |  |   |
| Средняя ЧСС (ЧЖС) уд/мин      | 65 [59; 76]    | 68 [61; 75]     | 0,132 | 68 [60; 78]    | 69 [59; 80]      | 0,770           |  |   |
| Макс ЧСС (ЧЖС) уд/мин         | 101 [86; 121]  | 107 [96; 122]   | 0,066 | 99 [86; 107]   | 101 [82; 111]    | 0,926           |  |   |
| Мин ЧСС (ЧЖС) уд/мин          | 50 [44; 56]    | 51 [45; 55]     | 0,289 | 55 [46; 58]    | 52 [46; 60]      | 0,845           |  |   |
| Количество пароксизмов ФП/сут | 2 [1; 2]       | 0 [0; 1,75]     | 0,038 | 2,0 [1; 2,5]   | 2,0 [1; 2,0]     | 0,324           |  |   |
| Общее количество НЖЭС/сут     | 87 [25; 247]   | 72 [24; 324]    | 0,787 | 90 [37; 258]   | 36 [16; 755]     | 0,066           |  |   |
| Количество пробежек НЖТ/сут   | 1,0 [0; 8]     | 1,0 [0; 4]      | 0,197 | 1,0 [1; 10]    | 1,5 [2,5; 8,0]   | 0,153           |  |   |
| Общее количество ЖЭС/сут      | 166 [35; 1972] | 54 [9; 712]     | 0,072 | 181 [51; 2081] | 196 [68; 2639]   | 0,080           |  |   |
| Количество пробежек ЖТ/сут    | 1 [1,0; 1,75]  | 1,0 [1,0; 1,5]  | 0,581 | 1,0 [1,0; 2,0] | 1,5 [1,5; 2,0]   | 0,548           |  |   |

Примечание. МСС — модуляция сердечной сократимости; ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЧЖС — частота желудочковых сокращений; НЖЭС — наджелудочковая экстрасистолия; НЖТ — наджелудочковая тахикардия; ЖЭС — желудочковая экстрасистолия; ЖТ — желудочковая тахикардия. Данные в таблице представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [Lq; Uq].

роксизмальной ФП, 32 [27; 36]% — при постоянной ФП, в группе сравнения — 34 [29; 37] и 30 [26; 35]% соответственно. В группе МСС-терапии через год ФВЛЖ статистически значимо увеличилась у пациентов с пароксизмальной ФП — до 40 [35; 45] ( $p=0,0001$ ) и до 40 [35; 45] ( $p=0,0001$ ) — у пациентов с постоянной ФП. В группе сравнения достоверного улучшения ФВЛЖ не наблюдалось вне зависимости от формы ФП. На этапе включения в исследования в обеих группах наблюдалась дила-

тация полости ЛЖ, при динамическом наблюдении через год в группе пациентов с имплантированными МСС-устройствами статистически значимо отмечено обратное ремоделирование ЛЖ в виде уменьшения конечно-диастолического и конечно-систолического объемов при пароксизмальной и постоянной ФП. Достоверное улучшение сократительной функции миокарда не выявлено в группе сравнения через год независимо от формы ФП (табл. 5).

Таблица 8. Динамика показателей суточного мониторинга ЭКГ у пациентов с постоянной формой ФП исходно и через 12 мес в группах наблюдения

Table 8. Dynamics of a 24-hour ECG monitoring data in patients with permanent AF at baseline and after 12 months in both groups

| Показатель                 | Группа МСС      |                 | p     | Группа сравнение |                 | p     |
|----------------------------|-----------------|-----------------|-------|------------------|-----------------|-------|
|                            | исходно, n=41   | через год, n=37 |       | исходно, n=42    | через год, n=38 |       |
| Средняя ЧЖС уд/мин         | 78 [65; 91]     | 78 [64; 87]     | 0,306 | 76 [67; 85]      | 82 [74; 95]     | 0,005 |
| Макс ЧЖС уд/мин            | 124 [105; 157]  | 134 [118; 146]  | 0,948 | 129 [109; 143]   | 126 [98; 143]   | 0,110 |
| Мин ЧЖС уд/мин             | 50 [39; 57]     | 45 [39; 51]     | 0,171 | 56 [42; 67]      | 49 [43; 58]     | 0,820 |
| Общее количество ЖЭС/сут   | 675 [162; 3145] | 669 [111; 1522] | 0,326 | 572 [258; 2481]  | 744 [137; 1563] | 0,078 |
| Количество пробежек ЖТ/сут | 2,5 [1,0; 5,75] | 1,0 [0; 4,25]   | 0,011 | 2,0 [1,0; 6,0]   | 2,0 [1,0; 5,0]  | 0,452 |

Примечание. МСС — модуляция сердечной сократимости; ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия; ЧЖС — частота желудочковых сокращений; ЖЭС — желудочковая экстрасистолия; ЖТ — желудочковая тахикардия. Данные в таблице представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [Lq; Uq].

По данным ЭКГ была определена динамика ширины комплекса QRS у пациентов исходно и через 12 мес наблюдения. В группе МСС не выявлено удлинение продолжительности комплекса QRS в течение года, в группе сравнения наблюдалось статистически значимое расширение комплекса QRS у пациентов с постоянной ФП ( $p=0,045$ ) (табл. 6).

Динамика показателей суточного мониторинга ЭКГ в наблюдаемых группах в зависимости от формы ФП представлена в табл. 7 и 8. Количество желудочковых экстрасистол не увеличилось через год в группе МСС вне зависимости от формы ФП, также стоит отметить, что у пациентов с пароксизмальной ФП выявлено достоверное снижение частоты возникновения пароксизмов ФП на фоне МСС-терапии. В группе пациентов с МСС и постоянной формой ФП отмечалось статистически значимое уменьшение пробежек желудочковой тахикардии ( $p=0,011$ ). У пациентов с постоянной формой ФП в группе сравнения через 12 мес достоверно увеличилась частота желудочковых сокращений ( $p=0,005$ ).

## Обсуждение

МСС является относительно новым методом терапии ХСН для многих пациентов, которым не показана СРТ, и демонстрирует в исследованиях улучшение клинического течения сердечной недостаточности [11]. С помощью механизмов, которые еще предстоит полностью выяснить, МСС вызывает изменения в миокарде, повышающие сократительную способность без увеличения метаболических потребностей в течение нескольких минут или часов после применения [12]. Эти изменения включают воздействие на ключевые белки, участвующие в цикле обмена кальция, активацию экспрессии генов, уменьшение фиброза миокарда и обратное ремоделирование сердца [8, 12]. К настоящему времени недостаточно крупных исследований о влиянии МСС на клиническое течение и прогноз пациентов с ХСН и ФП.

Изначально пациенты с сопутствующей ФП исключались из исследований, так как OPTIMIZER с тремя отведениями требовал обнаружения зубца Р. В последующем разработанная новая конфигурация Optimizer Smart (без ввода предсердного электрода) имеет дополнительное преимущество, заключающееся в уменьшении последствий, таких как системная инфекция и тромбоз верхней полой вены, риск которых кумулятивно увеличивается в зависимости от количества имплантированных сердечных электродов. Дей-

ствительно, результаты недавнего проспективного многоцентрового исследования (FIX-HF-5C2) показали меньше побочных эффектов, связанных с устройством, при использовании систем с двумя отведениями по сравнению с системами с тремя отведениями (0% против 8%;  $p=0,03$ ) [13]. Несмотря на то что данная система может быть имплантирована при ФП, в исследовании FIX-HF-5C2 были включены только девять пациентов с подобными нарушениями ритма.

Данные нашего исследования демонстрируют улучшение клинического течения ХСН, качества жизни и положительную динамику показателей на фоне МСС-терапии в сочетании с ОМТ у пациентов с различными формами ФП. Наблюдалось статистически значимое снижение ФК ХСН, улучшение толерантности к физическим нагрузкам у пациентов с различными формами ФП в виде достоверного увеличения дистанции ТШХ. Надо отметить, что положительные эффекты МСС-терапии у пациентов с ХСН и синусовым ритмом были продемонстрированы в нескольких рандомизированных клинических исследованиях серии FIX-HF, которые показали улучшение толерантности к физической нагрузке, качества жизни и функционального статуса [14–18].

Для установления тяжести течения сердечной недостаточности и оценки эффективности проводимых методов терапии мы исследовали динамику NTproBNP в наблюдаемых группах. По данным нашего исследования, исходно полученные высокие цифры NTproBNP, которое подтверждало тяжесть ХСНнФВ. В группе МСС-терапии у пациентов с пароксизмальной формой ФП отмечено достоверное снижение концентрации NT-proBNP, а в группе пациентов МСС с постоянной формой ФП и в группе сравнения вне зависимости от формы ФП выявлено статистически незначимое снижение через год. Полученные результаты указывают на положительную динамику изменений концентрации NTproBNP при применении МСС. Аналогичные результаты продемонстрированы в исследовании J. Kuschyk и соавт., согласно которым у пациентов с синусовым ритмом на фоне МСС-терапии отмечалось улучшение клинических показателей с достоверным снижением уровня NTproBNP [19].

По результатам анализа наших данных, МСС-терапия была ассоциирована с улучшением сократительной способности миокарда ЛЖ. Отмечается достоверный прирост ФВЛЖ в группе МСС как у пациентов с пароксизмальной, так и с постоянной формой ФП по сравнению с группой пациентов, получивших только ОМТ. Крупнейшим многоцентровым регистром, посвященным долгосрочным результатам, является CCM-REG<sub>25–45</sub>. В общую когорту было

включено 503 человека, из них 154 пациента были с ФП. Результаты показывают, что прирост ФВЛЖ наблюдался у пациентов с исходным уровнем ФВЛЖ  $\leq 25\%$  [10]. Однако этот регистр был основан на сравнении исторических показателей пациентов ХСН с ФП и синусовым ритмом, а не на параллельной группе сравнения с ФП. В нашем исследовании впервые проведено сравнение эффекта МСС-терапии при ХСН и ФП с группой сравнения.

Как известно, с прогрессированием и течением ХСН со сниженной ФВЛЖ происходит замедление деполяризации желудочков и увеличивается продолжительность комплекса QRS, что ассоциируется с плохим прогнозом [20]. В нашем исследовании ширина комплекса QRS на фоне МСС-терапии как при пароксизмальной, так и при постоянной форме ФП статистически значимо не изменилась. В группе сравнения у пациентов с пароксизмальной ФП отмечалось статистически незначимое увеличение продолжительности комплекса QRS, тогда как при постоянной форме ФП расширение комплекса QRS было достоверным. Похожий результат был и в исследовании немецких ученых, в котором продемонстрировано, что МСС предотвращает удлинение деполяризации желудочков, тем самым воздействуя на эти процессы, что способствует обратному ремоделированию сердца у пациентов с ХСН [9].

Наше исследование показывает безопасность МСС-терапии по отношению к развитию жизнеугрожающих

нарушений ритма сердца и ухудшению существующих аритмий у пациентов с ХСН и ФП. В течение наблюдаемого периода отмечался регресс частоты развития пароксизмов ФП у пациентов в группе МСС-терапии с пароксизмальной формой ФП по сравнению с большими, получавшими только ОМТ. Немаловажным фактором для достижения такого эффекта является улучшение кальциевого обмена в кардиомиоцитах и обратное ремоделирование миокарда. Следует отметить, что в настоящее время в опубликованных исследованиях, регистрах и клинических наблюдениях результаты суточного мониторирования ЭКГ у пациентов с имплантированными МСС и различными формами ФП подробно не анализировались по сравнению с группой ОМТ.

## Заключение

Данное исследование обобщило самый большой в настоящий момент опыт реального использования МСС-терапии при различных формах ФП по сравнению с группой сравнения у пациентов с ХСН. Результаты показывают, что МСС улучшает функциональное состояние, качество жизни, способствует обратному ремоделированию ЛЖ и не провоцирует различные нарушения ритма сердца.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review. *JAMA*. 2020;324(5):488-504. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10262>
- Theresa A McDonagh, Marco Metra, Marianna Adamo, Roy S Gardner, Andreas Baumhach, Michael Böhm, Haran Burri, Javed Butler, Jelena Čelutkienė, Ovidiu Chioncel, John GF Cleland, Andrew JS Coats, Maria G Crespo-Leiro, Dimitrios Farmakis, Martine Gilard, Stephane Heymans, Arno W Hoes, Tiny Jaarsma, Ewa A Jankowska, Mitja Lainscak, Carolyn SP Lam, Alexander R Lyon, John JV McMurray, Alexandre Mebazaa, Richard Mindham, Claudio Muneretto, Massimo Francesco Piepoli, Susanna Price, Giuseppe MC Rosano, Frank Ruschitzka, Anne Kathrine Skibelund, ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 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. *The European Journal of Heart Failure*. 2016;18(8):891-975. <https://doi.org/10.1002/ejhf.592>
- Wang L, Ze F, Li J, Mi L, Han B, Niu H, Zhao N. Trends of global burden of atrial fibrillation/flutter from Global Burden of Disease Study 2017. *Heart*. 2021;107(11):881-887. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317656>
- Ziff OJ, Carter PR, McGowan J, Uppal H, Chandran S, Russell S, Baine KR, Potluri R. The interplay between atrial fibrillation and heart failure on long-term mortality and length of stay: Insights from the United Kingdom ACALM registry. *International Journal of Cardiology*. 2018;252:117-121. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.06.033>
- Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, Barrabés JA, Boriani G, Braunschweig F, Brignole M, Burri H, Coats AJS, Deharo JC, Delgado V, Diller GP, Israel CW, Keren A, Knops RE, Kotecha D, Leclercq C, Merkely B, Starck C, Thylén I, Tolosana JM; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal*. 2021;42(35):3427-3520. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364>
- Lund LH, Jurga J, Edner M, Benson L, Dahlström U, Linde C, Alehagen U. Prevalence, correlates, and prognostic significance of QRS prolongation in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *European Heart Journal*. 2013;34(7):529-39. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs305>
- Abi-Samra F, Gutterman D. Cardiac contractility modulation: a novel approach for the treatment of heart failure. *Heart Failure Reviews*. 2016;21(6):645-660. <https://doi.org/10.1007/s10741-016-9571-6>
- Röger S, Michels J, Heggemann F, Stach K, Rousso B, Borggrefe M, Kuschky J. Long term impact of cardiac contractility modulation on QRS duration. *Journal of Electrocardiology*. 2014;47(6):936-940. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2014.08.011>
- Kuschky J, Falk P, Demming T, Marx O, Morley D, Rao I, Burkhoff D. Long-term clinical experience with cardiac contractility modulation therapy delivered by the Optimizer Smart system. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(7):1160-1169. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2202>
- Abraham WT, Kuck KH, Goldsmith RL, Lindenfeld J, Reddy VY, Carson PE, Mann DL, Saville B, Parise H, Chan R, Wiegand P, Hastings JL, Kaplan AJ, Edelmann F, Luthje L, Kahwash R, Tomassoni GF, Gutterman DD, Stagg A, Burkhoff D, Hasenfuß G. A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation. *JACC: Heart Failure*. 2018;6(10):874-883. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.04.010>
- Lyon AR, Samara MA, Feldman DS. Cardiac contractility modulation therapy in advanced systolic heart failure. *Nature Reviews Cardiology*. 2013;10(10):584-598. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2013.114>

13. Wiegand P, Chan R, Jost C, Saville BR, Parise H, Prutchi D, Carson PE, Stagg A, Goldsmith RL, Burkhoff D. Safety, Performance, and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation Delivered by the 2-Lead Optimizer Smart System: The FIX-HF-5C2 Study. *Circulation: Heart Failure*. 2020;13(4):e006512. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006512>
14. Giallauria F, Cuomo G, Parlato A, Raval NY, Kuschyk J, Stewart Coats AJ. A comprehensive individual patient data meta-analysis of the effects of cardiac contractility modulation on functional capacity and heart failure-related quality of life. *ESC Heart Failure*. 2020;7(5):2922-2932. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12902>
15. Neelagaru SB, Sanchez JE, Lau SK, Greenberg SM, Raval NY, Worley S, Kalman J, Merliss AD, Krueger S, Wood M, Wish M, Burkhoff D, Nademanee K. Nonexcitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses: feasibility study for advanced heart failure in patients with normal QRS duration. *Heart Rhythm*. 2006;3(10):1140-7. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2006.06.031>
16. Borggrefe MM, Lawo T, Butter C, Schmidinger H, Lunati M, Pieske B, Misner AR, Curnis A, Böcker D, Remppis A, Kautzner J, Stühlinger M, Leclercq C, Táborsky M, Frigerio M, Parides M, Burkhoff D, Hindricks G. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *European Heart Journal*. 2008;29(8):1019-1028. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn020>
17. Kadish A, Nademanee K, Volosin K, Krueger S, Neelagaru S, Raval N, Obel O, Weiner S, Wish M, Carson P, Ellenbogen K, Bourge R, Parides M, Chiacchierini RP, Goldsmith R, Goldstein S, Mika Y, Burkhoff D, Abraham WT. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *American Heart Journal*. 2011;161(2):329-337.e1-2. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.10.025>
18. Abraham WT, Nademanee K, Volosin K, Krueger S, Neelagaru S, Raval N, Obel O, Weiner S, Wish M, Carson P, Ellenbogen K, Bourge R, Parides M, Chiacchierini RP, Goldsmith R, Goldstein S, Mika Y, Burkhoff D, Kadish A; FIX-HF-5 Investigators and Coordinators. Subgroup analysis of a randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2011;17(9):710-717. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2011.05.006>
19. Kuschyk J, Roeger S, Schneider R, Streitner F, Stach K, Rudic B, Weiß C, Schimpf R, Papavasilliu T, Rouso 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>
20. Grigioni F, Carinci V, Boriani G, Bracchetti G, Potena L, Magnani G, Bacchi-Reggiani L, Magelli C, Branzi A. Accelerated QRS widening as an independent predictor of cardiac death or of the need for heart transplantation in patients with congestive heart failure. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2002;21(8):899-902. [https://doi.org/10.1016/s1053-2498\(02\)00431-x](https://doi.org/10.1016/s1053-2498(02)00431-x)

Поступила 31.01.2022

Received 31.01.2022

Принята к печати 09.02.2022

Accepted 09.02.2022

## Новый метод профилактики повреждения пищевода при криобаллонной абляции устьев легочных вен при фибрилляции предсердий. (Пилотное исследование)

© И.Н. СОРОКИН<sup>1</sup>, С.А. АЙВАЗЬЯН<sup>1</sup>, О.В. САПЕЛЬНИКОВ<sup>2</sup>, К.Г. ГОРШЕНИН<sup>1</sup>, С.И. БУСЛАЕВА<sup>1</sup>, М.И. ДВОРНИКОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства России, Нижний Новгород, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

### Резюме

Криобаллонная абляция устьев легочных вен является эффективным методом лечения фибрилляции предсердий, но может приводить к некоторым осложнениям. Одним из них является повреждение пищевода в результате критического снижения температуры в его просвете, что может быть причиной неблагоприятных последствий. Нами предложен новый метод профилактики повреждения пищевода, заключающийся в специальном способе дыхания, при котором происходит изменение положения органов средостения, что в ряде случаев позволяет предотвратить снижение температуры до критических значений в просвете пищевода.

**Цель исследования.** В рамках пилотного исследования оценить безопасность и эффективность нового способа активного контроля температуры в просвете пищевода в ходе процедуры криобаллонной абляции устьев легочных вен при лечении фибрилляции предсердий.

**Материал и методы.** Выполнено пилотное проспективное исследование, включающее 70 пациентов с фибрилляцией предсердий, которым выполнена криобаллонная абляция. Всем пациентам проводили интраоперационное измерение температуры в просвете пищевода с помощью мультисенсорных датчиков. В 17 случаях у 14 пациентов применен предложенный нами дыхательный маневр по поводу резкого снижения температуры в пищеводе.

**Результаты.** Все пациенты выписаны в удовлетворительном состоянии с синусовым ритмом, у всех достигнута верифицированная изоляция устьев легочных вен. Применение дыхательного маневра позволило выполнить запланированную по длительности криоапликацию в 11 случаях из 17, в остальных воздействие прекращено при снижении температуры в пищеводе до 20 °С. На следующие сутки выполнена видеозофагоскопия 6 пациентам, из них у 2 выявлена эрозия пищевода, отсутствовавшая до госпитализации. Вопросы контроля температуры в пищеводе при криобаллонной абляции легочных вен становятся все более актуальными, что можно связать с накоплением опыта, учетом осложнений и ростом числа публикаций на эту тему. Необходимость безопасной и эффективной профилактики повреждений пищевода требует современных решений. Предложенный нами метод в виде дыхательного маневра позволяет безопасно снизить риск осложнений со стороны пищевода и в ряде случаев не жертвовать продолжительностью криовоздействия. Повторяемость и безопасность выгодно отличают наш способ от технологий с применением устройств для смещения пищевода.

**Заключение.** Применение дыхательного маневра при выполнении процедуры криобаллонной абляции в рамках пилотного проекта продемонстрировало обнадеживающие результаты в плане безопасности и эффективности, что служит основанием для дальнейшего изучения и верификации. Методика представляется достаточно воспроизводимой, так как для ее выполнения не требуются специальные навыки или знания. Иногда такой способ может оказаться решающим для достижения изоляции легочных вен как предиктора эффективного интервенционного лечения фибрилляции предсердий.

**Ключевые слова:** осложнение, криоабляция, фибрилляция предсердий, легочные вены, пищевод.

### Информация об авторах:

Сорокин И.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-7350-8353>; e-mail: isorockin@mail.ru

Айвазьян С.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9642-9754>

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

Горшенин К.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-4840-7331>

Буслаева С.И. — <https://orcid.org/0000-0002-4860-217X>

Дворникова М.И. — <https://orcid.org/0000-0001-9029-4302>

**Автор, ответственный за переписку:** Сорокин И.Н. — e-mail: isorockin@mail.ru

### Как цитировать:

Сорокин И.Н., Айвазьян С.А., Сапельников О.В., Горшенин К.Г., Буслаева С.И., Дворникова М.И. Новый метод профилактики повреждения пищевода при криобаллонной абляции устьев легочных вен при фибрилляции предсердий. (Пилотное исследование). *Кардиологический вестник*. 2022;17(1):52–57. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221701152>

## A new method for prevention of the esophageal lesion following cryoballoon ablation for atrial fibrillation

© I.N. SOROKIN<sup>1</sup>, S.A. AYVAZYAN<sup>1</sup>, O.V. SAPELNIKOV<sup>2</sup>, K.G. GORSHENIN<sup>1</sup>, S.I. BUSLAEVA<sup>1</sup>, M.I. DVORNIKOVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Privolzhsky District Medical Centre of the Federal Medical and Biological Agency, Nizhny Novgorod, Russia;

<sup>2</sup>National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

### Abstract

**Background.** Cryoballoon ablation is effective for the treatment of atrial fibrillation. As every interventional approach, this procedure is associated with risks of different complications. One of them is esophageal lesion caused by critical low temperature inside the esophagus. This event can result a fatal outcome. We offer a new method for prevention of esophageal lesions that lies in a special breathing pattern. In some cases, this approach makes it possible to prevent temperature decrease up to critical values inside the esophagus.

**Objective.** To evaluate the safety and efficacy of a new method of active temperature control inside the esophagus during cryoballoon ablation for atrial fibrillation.

**Material and methods.** A pilot prospective study included 70 patients with atrial fibrillation scheduled for cryoballoon ablation. In all cases, we measured temperature inside the esophagus using multi-sensor catheters. We used a special breathing maneuver for 17 times in 14 patients because of critical temperature drop during the procedure.

**Results.** All patients were discharged with sinus rhythm and confirmed isolation of pulmonary vein orifices. We could achieve planned duration of cryoablation in 11 out of 17 cases using breathing maneuver. In other cases, cryoablation was interrupted because of temperature drop up to 20 °C inside the esophagus. Six patients underwent esophagoscopy the next day, and erosion de novo was found in 2 cases. Esophageal temperature monitoring during cryoablation becomes more actual, that can be associated with accumulation of experience, analysis of complications and significant number of reports devoted to this issue. It is necessary to find safe and effective decisions for prevention of esophageal lesions. The above-mentioned special breathing pattern allows you to safely reduce the risk of esophageal lesion and, in some cases, not sacrifice the duration of cryotherapy. Repeatability and safety distinguish our method from esophageal displacement devices.

**Conclusion.** A new breathing maneuver during cryoablation for atrial fibrillation seems to be safe and effective. This method may be reproducible because specific surgical skill is not necessary for this technique. In some cases, this measure may be determinative to achieve pulmonary vein isolation as a strong predictor of effective management of atrial fibrillation.

**Keywords:** complication, cryoablation, atrial fibrillation, pulmonary veins, esophagus.

### Information about the authors:

Sorokin I.N. — <https://orcid.org/0000-0002-7350-8353>; e-mail: isorockin@mail.ru

Ayvazyan S.A. — <https://orcid.org/0000-0002-9642-9754>

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

Gorshenin K.G. — <https://orcid.org/0000-0002-4840-7331>

Buslaeva S.I. — <https://orcid.org/0000-0002-4860-217X>

Dvornikova M.I. — <https://orcid.org/0000-0001-9029-4302>

**Corresponding author:** Sorokin I.N. — e-mail: isorockin@mail.ru

### To cite this article:

Sorokin IN, Ayvazyan SA, Sapelnikov OV, Gorshenin KG, Buslaeva SI, Dvornikova MI. A new method for prevention of the esophageal lesion following cryoballoon ablation for atrial fibrillation. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(1):52–57. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221701152>

## Введение

Криобаллонная абляция устьев легочных вен (КБА УЛВ) — это эффективный и безопасный метод лечения фибрилляции предсердий (ФП) [1]. Одним из осложнений КБА УЛВ является повреждение пищевода и, как наиболее тяжелая форма, — предсердно-пищеводная фистула [2]. Вероятность осложнения обусловлена тем, что пищевод тесно прилегает к задней стенке левого предсердия. При этом анатомическое взаиморасположение пищевода, легочных вен и задней стенки левого предсердия вариабельно, и спрогнозировать повреждение пищевода сложно [3]. Повреждения пищевода после КБА встречаются в 5,2–18,8% случаев [4], из них предсердно-пищеводная фистула — это редкое (0,00396%), но в большинстве (68,8%) случаев фатальное осложнение [2]. Методом профилактики этого осложнения

является контроль температуры в просвете пищевода мультисенсорными датчиками. Снижение температуры в просвете пищевода ниже 15 °C служит предиктором повреждения пищевода [4]. В случае снижения температуры до 20 °C рекомендуется досрочно прекращать криовоздействие, так как температура может снижаться по инерции еще на 5 °C [5, 6]. Досрочное прекращение воздействия может повлечь за собой выполнение дополнительных аппликаций для достижения изоляции легочной вены, что увеличивает риск развития осложнений [3]. В данной работе нами предложен новый метод профилактики повреждения пищевода, заключающийся в специальном способе дыхания, при котором происходит изменение положения органов средостения, что в ряде случаев позволяет предотвратить снижение температуры в просвете пищевода до критических значений.

Цель исследования — в рамках пилотного исследования оценить безопасность и эффективность нового способа активного контроля температуры в просвете пищевода в ходе процедуры КБА УЛВ при лечении ФП.

Критерием оценки безопасности выбрано сохранение безопасной температуры (не ниже 20 °С) в просвете пищевода во время воздействия холодом. Критерием оценки эффективности маневра выбрано достижение запланированной длительности криоапликации.

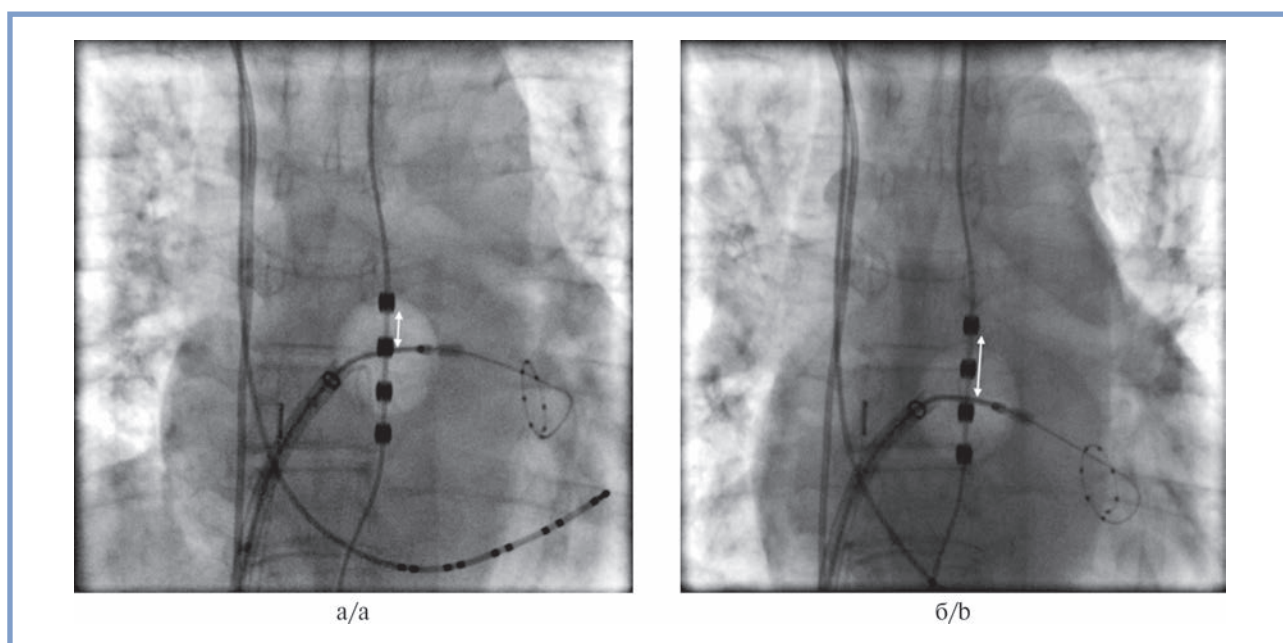
## Материал и методы

Способ активного контроля температуры в просвете пищевода заключается в принудительном изменении паттерна дыхания пациента в случае, если регистрируется тенденция к критическому снижению (ниже 24 °С) температуры в просвете пищевода. Для этого используют мониторинг температуры в просвете пищевода заранее установленным зондом с несколькими сенсорами — четырехполюсным терморегистратором «Биоток» (ООО «Лаборатория медицинской электроники "Биоток"», Россия). Сенсоры располагаются в пищеводе таким образом, чтобы зона, охватываемая ими, перекрывалась с проекцией расположения баллона. Следует отметить, что разница в значениях температур, регистрируемая на сенсорах, находящихся на расстоянии 10 мм, может достигать 14,2 °С [4]. Расположение инструментов контролируется с помощью флюороскопии в передне-задней проекции. В нашем случае пациенты находились в сознании на спонтанном дыхании. Пациентам заранее даны инструкции: делать максимально глубокий вдох на команду «вдох» и выдох — на команду «выдох». При снижении температуры в пищеводе до 24 °С во время апликации пациенту подавались команды «вдох» и «выдох» с соотношением времени 3:1, что соответствует паттерну дыхания с обратным соотношением фаз вдоха и выдоха.

В наших условиях фаза вдоха составляла 5—6 с, а фаза выдоха — 1,5—2 с. При стабилизации температуры в пищеводе воздействие баллоном в левом предсердии (ЛП) осуществляли до истечения запланированного времени. Если же тенденция снижения температуры сохранялась, то при достижении 20 °С апликацию прекращали, сам же маневр дыхания продолжали до стабилизации температуры и достижения 24 °С. Затем, согласно протоколу процедуры, выполняли криоапликации в других точках.

В дальнейшем с целью сокращения названия методики нами предлагается использовать термин «маневр AIS» (Alternative Inspiration Sequences).

Предложенная нами методика основана на личном наблюдении, заключающемся в том, что при глубоком вдохе у пациента, которому выполняют КБА УЛВ и мониторинг температуры в просвете пищевода многосенсорным зондом, происходит смещение органов средостения относительно друг друга, и это приводит к изменению температуры в просвете пищевода. Как видно на рисунке, при глубоком вдохе баллонный катетер, располагающийся в ЛП, смещается относительно сенсоров, расположенных в пищеводе, при этом сенсоры скелетотопически, относительно позвонков, смещаются значительно меньше, чем баллон. Исходя из этого мы предположили, что при глубоком вдохе ЛП смещается относительно пищевода. В этот момент мы регистрировали рост температуры в просвете пищевода на сенсорах, ранее расположенных в максимальной близости к баллону. При выдохе и возвращении органов в исходное положение мы отмечали повторную тенденцию снижения температуры в просвете пищевода в области непосредственной близости к баллону в ЛП. Таким образом, высказано предположение о влиянии глубокого вдоха на соотношение органов средостения и температуру в просвете пищевода при криоапликации в ЛП. В дальнейшем мы эмпирическим путем вычислили, что для замедления



Флюорограммы: положение баллона относительно датчика в пищеводе.  
а — исходное положение баллона; б — положение баллона при глубоком вдохе.

X-ray scans: balloon position relative to esophageal sensor.  
a — baseline balloon position; b — balloon position in deep breath.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Table 1. Clinical characteristics of patients

| Признак                                    | Значение   |
|--|------------|
| Количество пациентов, <i>n</i> (%)         | 70 (100)   |
| Мужчины, <i>n</i> (%)                      | 37 (52,8)  |
| Возраст, Ме±МКИ                            | 60,5±14    |
| ИМТ, Ме±МКИ                                | 29,32±8,26 |
| Пароксизмальная ФП, <i>n</i> (%)           | 40 (57,1)  |
| Гипертоническая болезнь, <i>n</i> (%)      | 60 (85,7)  |
| Сахарный диабет 2-го типа, <i>n</i> (%)    | 8 (11,4)   |
| Поражение коронарных артерий, <i>n</i> (%) | 23 (32,8)  |

Примечание. Ме — медиана; МКИ — межквартильный интервал; ИМТ — индекс массы тела; ФП — фибрилляция предсердий.

снижения температуры и поддержания ее на докритическом уровне следует максимально долго удерживать пациента в фазе вдоха. Для этого мы применили паттерн дыхания с обратным соотношением фазы вдоха и выдоха. Наиболее комфортным для пациента оказалось соотношение 3:1 при фазе вдоха 5—6 с.

Статистический анализ выполнен с применением программного пакета Statistica 12. Данные представлены в виде Ме±МКИ, где Ме — медиана, МКИ — межквартильный интервал, либо в количестве случаев и процентном соотношении от общего числа случаев.

В исследование включены пациенты с ФП, которым показана катетерная абляция и запланирована КБА УЛВ. За период 8 мес нами выполнена процедура КБА по поводу ФП 70 пациентам, из них 37 (52,8%) мужчин. Средний возраст больных составил 60,5±14 лет, индекс массы тела — 29,32±8,26 кг/м<sup>2</sup>. В 40 (57,1%) случаях отмечена пароксизмальная форма ФП. Дополнительные воздействия в области задней стенки ЛП осуществлены в 33 (47,1%) случаях, в основном у пациентов с персистирующей ФП. Выявлена сопутствующая патология: гипертоническая болезнь — у 60 (85,7%) пациентов, сахарный диабет 2-го типа — у 8 (11,4%), поражение коронарных артерий, подтвержденное селективной коронарографией (СКГ), выявлено у 23 (32,8%) пациентов. Данные представлены в сводной табл. 1.

Процедуру КБА проводили по стандартному протоколу [6] за исключением применения маневра AIS у некоторых пациентов. Для осуществления криовоздействия

использовали баллонный катетер ArcticFront Advance Pro 28 мм (Medtronic Inc., США), позиционирование баллона выполняли с применением управляемого интродьюсера FlexCath Advance (Medtronic Inc., США) и электрофизиологического катетера Achieve Advance 20 мм (Medtronic Inc., США) [7].

Проведение исследования одобрено местным (ФБУЗ «ПОМЦ» ФМБА России) этическим комитетом.

## Результаты

У 14 из 70 пациентов по поводу критического снижения температуры в просвете пищевода применяли маневр AIS, причем у одного пациента маневр применяли дважды, у одного — трижды, всего 17 раз. Полностью завершить аппликацию с запланированной продолжительностью при применении маневра AIS и снижении температуры в пищеводе удалось в 11 случаях, но в 6 случаях воздействие остановлено, что обусловлено снижением температуры в просвете пищевода до 20 °С.

Маневр AIS применяли во время аппликации при расположении баллонного катетера в области левой верхней легочной вены (ЛВЛВ) 1 раз, в области левой нижней легочной вены (ЛНЛВ) — 9 раз, в области правой нижней легочной вены (ПНЛВ) — 5 раз и ни разу в области правой верхней легочной вены (ПВЛВ). В двух случаях маневр AIS применяли во время аппликации в области задней стенки ЛП. Наиболее успешным оказалось применение маневра AIS при снижении температуры в пищеводе, когда баллон располагался в устьях ПНЛВ (5 успешных попыток из 5) и ЛВЛВ (1 успешная попытка из 1), при аппликациях в устье ЛНЛВ результативность маневра ниже (3 успешные попытки из 9). Критерием успеха считалось достижение запланированной длительности воздействия. Параметры надиров (минимальных значений) температуры в баллоне и в пищеводе представлены в табл. 2.

Наиболее низкая температура в просвете пищевода зарегистрирована после преждевременной остановки воздействия из-за достижения 20 °С. Это происходило в результате дальнейшего снижения температуры по инерции, что описано в литературе, при этом разница значений температур может достигать 6 °С [5]. У одного пациента температура в просвете пищевода снизилась до 14,2 °С при воздействии в устье ЛНЛВ, температура в баллоне составила —40 °С, время воздействия 240 с на фоне применения маневра AIS. Такое

Таблица 2. Значения надиров температуры

Table 2. Temperature values

| Температура (°С) | Медиана | МКИ | Среднее значение | Минимум | Максимум |
|------------------|---------|-----|------------------|---------|----------|
| ЛВЛВ ТБ          | −46     | 9   | −45,9793814      | −61     | −25      |
| ЛВЛВ ТП          | 36      | 2,6 | 34,4958333       | 18,3    | 37,3     |
| ЛНЛВ ТБ          | −43     | 8   | −43,5949367      | −60     | −28      |
| ЛНЛВ ТП          | 35,3    | 6,7 | 31,5113924       | 14,2    | 37       |
| ПНЛВ ТБ          | −45     | 9   | −43,8817204      | −61     | −26      |
| ПНЛВ ТП          | 35,6    | 2,2 | 33,4652174       | 15,2    | 36,7     |
| ПВЛВ ТБ          | −47     | 8,5 | −47,1            | −60     | −33      |
| ПВЛВ ТП          | 35,9    | 0,7 | 35,7125          | 31,8    | 36,6     |

Примечание. ЛВЛВ ТБ — температура в баллоне при аппликации в левой верхней легочной вене; ЛВЛВ ТП — температура в просвете пищевода при аппликации в левой верхней легочной вене; ЛНЛВ ТБ — температура в баллоне при аппликации в левой нижней легочной вене; ЛНЛВ ТП — температура в просвете пищевода при аппликации в левой нижней легочной вене; ПНЛВ ТБ — температура в баллоне при аппликации в правой нижней легочной вене; ПНЛВ ТП — температура в просвете пищевода при аппликации в правой нижней легочной вене; ПВЛВ ТБ — температура в баллоне при аппликации в правой верхней легочной вене; ПВЛВ ТП — температура в просвете пищевода при аппликации в правой верхней легочной вене.



снижение температуры зарегистрировано в ходе оттаивания уже после сдувания баллона. У 6 пациентов на следующие сутки выполнена видеоэзофагоскопия с целью оценки состояния пищевода. В 2 случаях выявлена эрозия слизистой пищевода, которая отсутствовала до госпитализации по данным исходной фиброгастроуденоскопии.

В первом случае минимальная температура в баллоне составила — 43 °С, а минимальная температура в пищеводе — 15,2 °С, баллон в этот момент находился в устье ПНЛВ, время воздействия составило 180 с. Во втором случае минимальная температура в баллоне составила — 48 °С, а минимальная температура в пищеводе — 15,8 °С, баллон в этот момент располагался в устье ЛНЛВ, время воздействия составило 177 с.

У всех пациентов удалось добиться верифицированной изоляции легочных вен (блок входа и блок выхода). Все пациенты выписаны в удовлетворительном состоянии с синусовым ритмом.

## Обсуждение

В литературе все чаще можно встретить публикации, посвященные повреждению пищевода и желудка при катетерном лечении ФП, включающем КБА УЛВ, в том числе появляются описания крупных исследований во всемирно известных журналах [8]. Однако до сих пор часто встречается мнение, что контроль температуры в просвете пищевода при КБА УЛВ не требуется. Это, возможно, связано с недостаточной диагностикой повреждений пищевода, потому что чаще всего неблагоприятные события развиваются через несколько недель после процедуры [9].

Измерение температуры в просвете пищевода не включено в стандартный протокол КБА УЛВ [6]. В нашем исследовании мы отмечаем критическое снижение температуры в пищеводе до 15 °С, которое ассоциировалось с риском возникновения осложнений [4] в 9 (12,8%) случаях. Это происходило значительно чаще, чем повреждение диафрагмального нерва, которое мы встретили только 1 раз, хотя в других исследованиях повреждение диафрагмального нерва регистрируется как наиболее частое осложнение КБА УЛВ [10]. Обращает на себя внимание тот факт, что снижение температуры в просвете пищевода не коррелировало со значением температуры на датчике в баллоне. Данная тема требует пристального внимания и дальнейшего изучения.

В рамках пилотного исследования нами предложен способ активного контроля температуры в просвете пищевода с целью снижения риска развития осложнений. Физический смысл маневра AIS состоит в распределении охлаждения тканей пищевода в пространстве и возможности обогревания исходного фокуса критического снижения температуры. При глубоком вдохе и выраженной экскурсии грудной клетки происходит изменение положения сердца и смещение структур средостения относительно друг друга. При этом у большинства пациентов место расположения баллона совместно с левым предсердием изменяется относительно пищевода (см. рисунок). Это приводит к смещению точки охлаждения пищевода. При смещении баллона относительно датчика в пищеводе на 8—10 мм (флюороскопически в передне-задней проекции) происходит смещение фокуса холодового воздействия. Этого расстояния достаточно для достижения разницы температур 10—14 °С согласно данным литературы [4] и нашим собственным измерениям. В это время происходит отогревание

тканей в том месте, в котором регистрировалось значительное снижение температуры и близко располагался баллон. Во время выдоха пищевод и левое предсердие вновь занимают исходное положение и происходит продолжение охлаждения тканей пищевода, поэтому фаза выдоха должна быть короткой.

В большинстве случаев критическое снижение температуры в просвете пищевода является показанием к остановке воздействия баллоном в ЛП, что уменьшает время аппликации. Это может привести к снижению эффективности процедуры, особенно если не регистрируются потенциалы легочных вен и отсутствуют электрофизиологические критерии изоляции. При использовании маневра AIS в большинстве случаев удается достичь запланированной длительности воздействия, что может быть расценено как предиктор эффективности. Наиболее эффективным применением такого метода можно считать случаи, когда баллон располагается в устьях ЛВЛВ и ПНЛВ, а наименее эффективным — в устье ЛНЛВ. Это объяснимо, поскольку пищевод чаще всего расположен наиболее близко к устью ЛНЛВ [2].

В большинстве случаев удается завершить криовоздействие на фоне применения маневра AIS и сохранить приемлемые значения температуры в пищеводе (до 20 °С), это можно расценить как критерий безопасности. Условие остановки криовоздействия при достижении 20 °С как для пациентов, у которых применен маневр AIS, так и для тех, у которых не применен, является основанием считать методику аналогичной по безопасности рутинному протоколу криоабляции с измерением температуры в просвете пищевода.

На сегодняшний день для защиты пищевода предложено несколько технологических решений: мониторинг температуры в просвете пищевода мультисенсорными датчиками различных моделей и производителей с остановкой воздействия при достижении критической температуры, механическое смещение пищевода с применением специального баллона The DV8 Retractor (MSS, США), обогревание пищевода с применением устройства The EnsoETM (Attune Medical, США) [11].

Следует отметить, что для выполнения маневра AIS с измерением температуры в пищеводе не требуется использование специальных инструментов для механического смещения пищевода относительно левого предсердия или для обогревания тканей. Поэтому нет необходимости в привлечении дополнительного персонала и не увеличивается риск развития осложнений, связанных с механическим воздействием на пищевод.

Из ограничений методики применения маневра AIS следует отметить обязательное мониторинг температуры в просвете пищевода в области, которая находится в непосредственной близости к баллону в процессе криовоздействия, при котором требуется визуальный контроль. Невозможно реализовать маневр с выполнением дыхательных команд пациентом, если он находится без сознания, но на спонтанном дыхании. В случае, если пациент находится на механической вентиляции, маневр может быть реализован через аппарат искусственной вентиляции легких.

## Заключение

Применение дыхательного маневра при выполнении процедуры криобаллонной абляции в рамках пилотного проекта продемонстрировало обнадеживающие результаты

в плане безопасности и эффективности, что служит основанием для дальнейшего изучения и верификации. Методика представляется достаточно воспроизводимой, так как не требует специальных навыков или знаний. В ряде случаев данный способ может оказаться решающим для дости-

жения изоляции легочных вен как предиктора эффективного интервенционного лечения фибрилляции предсердий.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kuck KH, Fünkrantz A, Chun KR, Metzner A, Ouyang F, Schlüter M, Elvan A, Lim HW, Kueffer FJ, Arentz T, Albenque JP, Tondo C, Kühne M, Sticherling C, Brugada J. FIRE AND ICE Investigators. Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2858-2865. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw285>
- Piccini JP, Braegelmann KM, Simma S, Koneru JN, Ellenbogen KA. Risk of atrioesophageal fistula with cryoballoon ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2020;1(3):173-179. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.007>
- Yoshiga Y, Okamoto T, Shimizu A, Ueyama T, Ono M, Mito T, Fukuda M, Ishiguchi H, Omuro T, Kobayashi S, Goto A, Nishikawa J, Sakaida I, Yano M. Correlation between asymptomatic gastroesophageal excessive transmural injury after pulmonary vein isolation and a bonus freeze protocol using the second-generation 28-mm cryoballoon for paroxysmal atrial fibrillation. *Journal of Cardiology*. 2019;74(6):494-500. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2019.05.008>
- Fünkrantz A, Bordignon S, Böhmig M, Konstantinou A, Dugo D, Perrotta L, Klopffleisch T, Nowak B, Dignaß AU, Schmidt B, Chun JK. Reduced incidence of esophageal lesions by luminal esophageal temperature-guided second-generation cryoballoon ablation. *Heart Rhythm*. 2015;12(2):268-274. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.10.033>
- Deiss S, Metzner A, Ouyang F, Tilz RR, Mathew S, Lemes C, Heeger CH, Maurer T, Kuck KH, Wissner E. Incidence of significant delayed esophageal temperature drop after cryoballoon-based pulmonary vein isolation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2016;27:913-917. <https://doi.org/10.1111/jce.13008>
- Айвазян С.А., Артюхина Е.А., Горев М.В., Давтян К.В., Иваничкий Э.А., Королев С.В., Крыжановский Д.В., Майков Е.Б., Михайлов Е.Н., Рзаев Ф.Г., Рыбаченко М.С., Сагитов И.Ш., Сапельников О.В., Термососов С.А., Харлап М.С. *Практические рекомендации по выполнению процедуры криобаллонной изоляции легочных вен*. М.: Академия постдипломного образования ФГБУ ФМБА России; 2020. Ajvaz'jan SA, Artjuhina EA, Gorev MV, Davtjan KV, Ivanickij JeA, Korolev SV, Kryzhanovskij DV, Majkov EB, Mihajlov EN, Rzaev FG, Ry-
- bachenko MS, Sagitov ISh, Sapel'nikov OV, Termosov SA, Harlap MS. *Практические рекомендации по выполнению процедуры криобаллонной изоляции легочных вен*. М.: Академия постдипломного образования ФГБУ ФМБА России; 2020. (In Russ.).
- Lim HW, Cogert GA, Cameron CS, Cheng VY, Sandler DA. Atrioesophageal fistula during cryoballoon ablation for atrial fibrillation: atrioesophageal fistula during cryoballoon ablation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2014;25(2):208-213. <https://doi.org/10.1111/jce.12313>
- Zhang P, Zhang YY, Ye Q, Jiang RH, Liu Q, Ye Y, Wu JG, Sheng X, Fu GS, Cha YM, Jiang CY. Characteristics of Atrial Fibrillation Patients Suffering Esophageal Injury Caused by Ablation for Atrial Fibrillation. *Scientific Reports*. 2020;10(1):2751. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59539-6>
- Jehaludi A, Heist EK, Giveans MR, Anand R. Retrospective review of 65 atrioesophageal fistulas post atrial fibrillation ablation. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*. 2018;18(3):100-107. <https://doi.org/10.1016/j.ipej.2018.02.002>
- Miyazaki S, Tada H. Complications of Cryoballoon Pulmonary Vein Isolation. *Arrhythmia and Electrophysiology Review*. 2019;8(1):60-64. <https://doi.org/10.15420/aer.2018.72.2>
- Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, Akar JG, Badhwar V, Brugada J, Camm J, Chen PS, Chen SA, Chung MK, Nielsen JC, Curtis AB, Davies DW, Day JD, d'Avila A, de Groot NMSN, Di Biase L, Duytschaever M, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Ellinor PT, Ernst S, Fenelon G, Gerstenfeld EP, Haines DE, Haissaguerre M, Helm RH, Hylek E, Jackman WM, Jalife J, Kalman JM, Kautzner J, Kottkamp H, Kuck KH, Kumagai K, Lee R, Lewalter T, Lindsay BD, Macle L, Mansour M, Marchlinski FE, Michaud GF, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Okumura K, Packer D, Pokushalov E, Reynolds MR, Sanders P, Scanavacca M, Schilling R, Tondo C, Tsao HM, Verma A, Wilber DJ, Yamane T. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHSR/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(10):275-444. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.05.012>

Поступила 19.11.2021

Received 19.11.2021

Принята к печати 20.12.2021

Accepted 20.12.2021

## Особенности суточной variability синусового ритма у больных идиопатической легочной гипертензией различной тяжести

© А.В. СОБОЛЕВ, Е.Ш. КОЖЕМЯКИНА, Н.Х. КУРБОНБЕКОВА, А.М. КАСПАРОВА, Т.В. МАРТЫНЮК

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

### Резюме

Ухудшение функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) пациента во многих случаях коррелирует со снижением его суточной variability синусового ритма (ВСР). При идиопатической легочной гипертензии (ИЛГ) такая корреляция существенно ослабевает. У больных ИЛГ старше 50 лет ухудшение функционального состояния СССР часто сопровождается нарастанием суточной ВСР. Анализ данных холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ показывает, что на суточную ВСР существенно влияет процесс быстрого регулирования синусового ритма, проявляющийся в виде образования двойных изломов ритмограммы (ДИР). Влияние ДИР на ВСР характеризуется частотой появления ДИР и нарастанием ВСР на участках ритмограммы с ДИР по сравнению с ее участками без ДИР.

**Цель исследования.** Изучить влияние ДИР на суточную ВСР у больных ИЛГ различной тяжести.

**Материал и методы.** Мы проанализировали результаты ХМ ЭКГ 86 больных ИЛГ различных функциональных классов (ФК ЛГ) в возрасте от 18 до 55 лет в сопоставлении с результатами ХМ ЭКГ 67 условно здоровых лиц такого же возрастного диапазона.

**Результаты.** Появление ИЛГ и нарастание ФК ЛГ порождают одинаковые тенденции в динамике характеристик ВСР. В возрасте старше 30 лет и появление ИЛГ, и нарастание ФК ЛГ ведут к увеличению частоты появления ДИР. При этом в возрасте до 49 лет и появление ИЛГ, и нарастание ФК ЛГ стимулируют снижение ВСР, а в возрасте 50–56 лет на части ритмограммы без ДИР тенденция к снижению ВСР сохраняется, а на части ритмограммы с ДИР меняется на тенденцию к нарастанию. Кроме того, ИЛГ порождает увеличение различий между ВСР на участках с ДИР и на участках без ДИР. Таким образом, ДИР отражают процессы регулирования синусового ритма, на которые сходным образом влияет и появление легочной гипертензии, и нарастание ФК ЛГ.

**Ключевые слова:** идиопатическая легочная гипертензия, симпатическая активность, variability синусового ритма, холтеровское мониторирование ЭКГ.

### Информация об авторах:

Соболев А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8040-0770>

Кожмякина Е.Ш. — <https://orcid.org/0000-0002-9349-0998>

Курбонбекова Н.Х. — e-mail: [qurbonbekova@list.ru](mailto:qurbonbekova@list.ru)

Каспарова А.М. — <https://orcid.org/0000-0002-2935-481X>

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

**Автор, ответственный за переписку:** Соболев А.В. — e-mail: [ecg.newtekh@gmail.com](mailto:ecg.newtekh@gmail.com)

### Как цитировать:

Соболев А.В., Кожмякина Е.Ш., Курбонбекова Н.Х., Каспарова А.М., Мартынюк Т.В. Особенности суточной variability синусового ритма у больных идиопатической легочной гипертензией различной тяжести. *Кардиологический вестник*. 2022;17(1):58–66. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221701158>

## Features of daily variability of sinus rhythm in patients with idiopathic pulmonary hypertension of varying severity

© А.В. СОБОЛЕВ, Е.Ш. КОЖЕМЯКИНА, Н.Х. КУРБОНБЕКОВА, А.М. КАСПАРОВА, Т.В. МАРТЫНЮК

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

### Abstract

**Background.** Functional deterioration of cardiovascular system often correlates with reduced diurnal variability of sinus rhythm (SRV). This correlation significantly weakens in idiopathic pulmonary hypertension (IPH). In patients with IPH older than 50 years, functional deterioration of cardiovascular system is often accompanied by increased diurnal SRV. Analysis of Holter ECG monitoring data shows that diurnal SRV is significantly affected by rapid regulation of sinus rhythm manifested by double fractures of the rhythmogram (DFR). Influence of DFR on SRV is characterized by the incidence of DFR and higher SRV in segments of rhythmogram with DFR compared to those without DFR.

**Objective.** To study the effect of DFR on diurnal SRV in patients with IPH.

**Material and methods.** We analyzed the results of Holter ECG monitoring in 86 patients aged 18–55 years with IPH of various functional classes and compared these data with 67 healthy individuals of the same age.

**Results.** IPH and further functional deterioration generate similar trends in SRV dynamics. IPH leads to higher incidence of DFR in patients over 30 years old. At the same time, IPH and further functional deterioration stimulate a decrease of SRV in people younger 49 years. In patients aged 50—56 years, the tendency to SRV decrease remains on the part of the rhythmogram without DFR and changes to the opposite one on the part of the rhythmogram with DFR. In addition, IPH increases the differences between SRV in segments with and without DFR.

**Conclusion.** DFR reflect the processes of sinus rhythm regulation which are similarly affected by pulmonary hypertension and increase of its functional class.

**Keywords:** idiopathic pulmonary hypertension, sympathetic activity, sinus rhythm variability, Holter ECG monitoring.

#### Information about the authors:

Sobolev A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8040-0770>

Kozhemyakina E.Sh. — <https://orcid.org/0000-0002-9349-0998>

Qurbonbekova N.Kh. — e-mail: [qurbonbekova@list.ru](mailto:qurbonbekova@list.ru)

Kasparova A.M. — <https://orcid.org/0000-0002-2935-481X>

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

**Corresponding author:** Sobolev A.V. — e-mail: [ecg.newtekh@gmail.com](mailto:ecg.newtekh@gmail.com)

#### To cite this article:

Sobolev AV, Kozhemyakina ESh, Qurbonbekova NKh, Kasparova AM, Martynyuk TV. Features of daily variability of sinus rhythm in patients with idiopathic pulmonary hypertension of varying severity. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(1):58–66. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221701158>

## Введение

Использование результатов анализа суточной вариабельности синусового ритма (ВСР) для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) базируется на справедливом во многих случаях допущении: ухудшение функционального состояния ССС пациента сопровождается снижением его суточной ВСР. Суть анализа суточной ВСР заключается в выборе количественных параметров, уменьшение которых трактуют как снижение ВСР и связывают уменьшение значений этих параметров ВСР конкретного больного с ухудшением его функционального состояния ССС.

Связь снижения параметров суточной ВСР с ухудшением функционального состояния ССС подтверждается при обследовании больных с сердечной недостаточностью различного генеза [1–6]. А.В. Соболевым [3, 4] показано, что уменьшение суточной ВСР больных с ишемической болезнью сердца и дилатационной кардиомиопатией коррелирует как с наличием патологии, так и с нарастанием функционального класса сердечной недостаточности, определенного согласно классификации NYHA, причем корреляция прослеживается как на среднegrupповом уровне, так и на уровне динамики ВСР у одного и того же больного, обследованного в разное время. Но в случае идиопатической легочной гипертензии (ИЛГ) такая корреляция существенно ослабевает. Особенно это характерно для больных с ИЛГ старше 50 лет, у которых ухудшение функционального состояния ССС часто сопровождается увеличением параметров суточной ВСР. Естественно предположить, что ИЛГ оказывает специфическое влияние на суточную ВСР, и необходим поиск количественных параметров ВСР, учитывающих это влияние.

При длительном мониторинговании ЭКГ на отвечающей нормальному синусовому ритму последовательности интервалов RR (которую мы далее будем называть **ритмограммой**) обнаруживаются так называемые **двойные изломы**, т.е. четверки последовательных интер-

валов RR —  $RR_1, RR_2, RR_3, RR_4$ , для которых выполнены соотношения  $RR_1 < RR_2 > RR_3 < RR_4$  либо соотношения  $RR_1 > RR_2 < RR_3 > RR_4$ . Двойные изломы ритмограммы (ДИР) встречаются как в норме, так и при различной сердечной патологии, в том числе при ИЛГ [7–9]. В недавней работе А.В. Соболева, Г.В. Рябыкиной и Е.Ш. Кожемякиной [9] показано, что количество ДИР часто увеличивается у пациентов с артериальной гипертензией и у больных ИЛГ. При этом тенденция к снижению суточной ВСР по сравнению с нормой проявляется для той части периода длительного наблюдения, которой не отвечают ДИР. На участках с ДИР гипертензии (в отличие от ИБС) стимулируют усиление влияния ДИР на нарастание ВСР. Это влияние необходимо учитывать при анализе суточной ВСР.

Цель исследования — изучение частоты появления ДИР и их влияние на суточную ВСР у больных с ИЛГ различной тяжести.

## Материал и методы

В исследование включены 40 больных ИЛГ — 4 мужчины и 36 женщин в возрасте от 18 до 56 лет. Всем пациентам помимо стандартного обследования в соответствии с современными рекомендациями проводилось суточное холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ). Диагноз ИЛГ устанавливался по данным клинического обследования, катетеризации правых отделов сердца, эхокардиографии и при необходимости магнитно-резонансной томографии и вентиляционно-перфузионной скintiграфии легких. Функциональный класс легочной гипертензии (ФК ЛГ) определялся комплексно с учетом дистанции, пройденной в тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ), степени одышки по шкале Борга и наличия признаков правожелудочковой недостаточности в соответствии с классификацией ВОЗ.

Некоторые из больных ИЛГ были обследованы два и более раза при разных госпитализациях. В результате бы-

Таблица 1. Распределение по возрастам обследованных здоровых лиц и больных ИЛГ различных ФК ЛГ

Table 1. Age of healthy individuals and patients with various classes of IPH

| Возраст          | 18—29 лет | 30—39 лет | 40—49 лет | 50—56 лет |
|------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Контроль         | 25        | 19        | 17        | 6         |
| ИЛГ (вся группа) | 27        | 18        | 21        | 20        |
| ФК I—II          | 7         | 13        | 14        | 8         |
| ФК III—IV        | 20        | 5         | 7         | 12        |

Таблица 2. Деление ЧСС на диапазоны

Table 2. Heart rate ranges

| i (номер диапазона) | 1    | 2      | 3     | 4     | 5     | 6     | 7     | 8   |
|---------------------|------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|
| ЧСС, уд/мин         | >105 | 105—93 | 92—84 | 83—76 | 75—69 | 68—64 | 63—59 | <59 |

ло проведено 86 обследований. Во всех этих обследованиях определяли ФК ЛГ и оценивали результаты ХМ ЭКГ.

В качестве группы контроля использовались результаты ХМ ЭКГ 67 здоровых лиц (29 женщин и 38 мужчин) в возрасте от 18 до 55 лет.

Наряду с группами контроля и ИЛГ в качестве самостоятельных групп рассматривались две подгруппы группы ИЛГ: больные с ФК ЛГ I—II (подгруппа 1) и больные с ФК ЛГ III—IV (подгруппа 2).

Суточная ВСП оценивалась в сопоставимых по возрасту подгруппах групп контроля и ИЛГ: 18—29 лет, 30—39 лет, 40—49 лет и 50—56 лет. Распределение по возрастам обследованных здоровых лиц и больных ИЛГ различных ФК ЛГ приведено в табл. 1.

**Параметры суточной ВСП.** Суточное ХМ ЭКГ проводилось с использованием комплекса «Союз» фирмы «ДМС Передовые Технологии» (Россия). Параметры ВСП определялись по результатам суточного мониторинга методом, изложенным в работах А.В. Соболева, Г.В. Рябыкиной и Е.Ш. Кожемякиной [8, 9].

В ритмограмме выделяли последовательные короткие участки синусового ритма, содержащие по 33 интервала RR. На каждом участке определяли частоту сердечных сокращений (ЧСС) и вариацию короткого участка ритмограммы (ВКР), характеризующую величину синусовой аритмии на участке:

$$\text{ВКР} = \text{Sabs}[\text{RR}(k+1) - \text{RR}(k)] \quad (k=1, \dots, 32),$$

где  $\text{RR}(i)$  — интервал с номером  $i$  на участке, а  $\text{abs}[\text{RR}(i+1) - \text{RR}(i)]$  — модуль разности величин двух соседних интервалов RR.

На ритмограмме выделяли двойные изломы (ДИР) — четверки последовательных интервалов  $\text{RR}[j], \text{RR}[j+1], \text{RR}[j+2], \text{RR}[j+3]$ , — для которых различие между соседними интервалами RR составляло не менее 24 мс и выполнялся один из наборов неравенств:

$$\text{RR}[j] < \text{RR}[j+1] > \text{RR}[j+2] < \text{RR}[j+3]$$

$$\text{или } \text{RR}[j] > \text{RR}[j+1] < \text{RR}[j+2] > \text{RR}[j+3].$$

Все короткие участки ритмограммы делили на участки, содержащие ДИР, и участки, не содержащие ДИР.

Исследование ВКР осуществлялось в 8 диапазонах ЧСС, упорядоченных по убыванию ЧСС (табл. 2).

Каждый короткий участок ритмограммы относили к группе с номером  $i$ , равным номеру диапазона, в кото-

рый попадало значение ЧСС на этом участке. Для каждой из полученных таким образом групп вычисляли следующие характеристики:

**n(i)** — количество коротких участков ритмограммы, попавших в группу с номером  $i$ .

**ВКРМ(i)** — среднее значение величин ВКР всех коротких участков ритмограммы, попавших в группу с номером  $i$ . Параметр ВКРМ, вычисленный для определенного диапазона изменения ЧСС, характеризует усредненную ВСП в этом диапазоне.

**n1(i)** — количество коротких участков ритмограммы, попавших в группу с номером  $i$  и **не содержащих ДИР**.

**ВКРМ1(i)** — среднее значение величин ВКР коротких участков ритмограммы, попавших в группу с номером  $i$  и **не содержащих ДИР**.

**n2(i)** — количество коротких участков ритмограммы, попавших в группу с номером  $i$  и **содержащих ДИР**.

**ВКРМ2(i)** — среднее значение величин ВКР по коротким участкам ритмограммы, попавших в группу с номером  $i$  и **содержащих ДИР**.

**ПДИЧСС(i) = n2(i)/n(i) \* 100%** — процент коротких участков ритмограммы с двойными изломами в диапазоне с номером  $i$ .

Для всей суточной ритмограммы определяли следующие параметры:

**ПДИ = S(n2(i), i=1, ..., 8) / S(n(i), i=1, ..., 8) \* 100%** — процент коротких участков ритмограммы, содержащих **двойные изломы** к общему числу ее коротких участков.

**Средневзвешенные вариации** всей ритмограммы (СВВР), ее части, не содержащей двойных изломов (СВВР1), и части, содержащей двойные изломы (СВВР2), т.е. величины:

$$\text{СВВР} = S(n(i) * q(i) * \text{ВКРМ}(i)) / S(n(k), k=1, \dots, 8),$$

$$\text{СВВР1} = S(n1(i) * q(i) * \text{ВКРМ1}(i)) / S(n1(k), k=1, \dots, 8),$$

$$\text{СВВР2} = S(n2(i) * q(i) * \text{ВКРМ2}(i)) / S(n2(k), k=1, \dots, 8),$$

где  $i, k=1, \dots, 8$  — номера диапазонов, а коэффициенты  $q(i)$  задаются [4—6] равенствами:

$$q(1)=3.04, q(2)=2.75, q(3)=2.33, q(4)=1.88,$$

$$q(5)=1.56, q(6)=1.34, q(7)=1.15 \text{ и } q(8)=1.$$

Для количественной оценки влияния двойных изломов ритмограммы на ВСП вводили дополнительный параметр — **коэффициент влияния двойных изломов ритмограммы КВДИ = СВВР2 / СВВР1**.

При статистической обработке материала применялось программное обеспечение Statistica 7.0 StatSoft, Inc. Для оценки различий между двумя независимыми выборками был использован непараметрический *U*-критерий Манна—Уитни. Различия признавались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Влияние тяжести функциональных нарушений на частоту появления двойных изломов ритмограммы у пациентов с ИЛГ

В табл. 3 приведены данные о процентах коротких участков ритмограммы с двойными изломами, отвечающими различным диапазонам изменения ЧСС (ПДИЧСС) и всем суткам наблюдения (ПДИ) в возрастных подгруппах групп контроля, ИЛГ, ФК I—II и ФК III—IV.

Приведенные в табл. 3 данные показывают следующее:

1. Процент участков с ДИР максимален при брадикардии и имеет тенденцию к снижению с ростом ЧСС. В возрастных подгруппах 18—29 лет групп контроля и ФК I—II тенденция к снижению ПДИЧСС при переходе к диапазонам более высокой ЧСС наблюдается для всех без исключения диапазонов, а в возрастных подгруппах 30 лет и старше нарушается лишь в диапазонах 93—105 уд/мин и более 105 уд/мин. Такая же тенденция имеется для возрастных подгрупп 18—29 лет групп ФК III—IV и ИЛГ. В подгруппах старше 29 лет группы ФК III—IV тенденция

к снижению ПДИЧСС при нарастании ЧСС проявляется при нарастании ЧСС от брадикардии до 75 уд/мин, а при дальнейшем нарастании ЧСС нарушается. Более того, в подгруппе 50—56 лет группы ФК III—IV при ЧСС выше 75 уд/мин среднегрупповые значения ПДИЧСС нарастают с увеличением ЧСС.

2. Связь между частотой появления ДИР и возрастом обследуемых по-разному проявляется при ЧСС  $\leq 75$  уд/мин и при ЧСС  $> 75$  уд/мин. Во всех диапазонах с ЧСС  $\leq 75$  уд/мин среднегрупповые значения ПДИЧСС в группах контроля, ИЛГ и ФК I—II снижаются при переходе к более старшему возрасту обследуемых. В группе ФК III—IV такой монотонности не наблюдается. В диапазонах с ЧСС  $> 75$  уд/мин ситуация иная. В группе контроля во всех этих диапазонах небольшие нарушения тенденции к снижению ПДИЧСС наблюдаются только в двух ситуациях: при переходе к возрасту 50—56 лет и при переходе к возрасту 40—49 лет в диапазоне тахикардии (более 105 уд/мин). В группах ИЛГ никакой монотонности возрастного снижения ПДИЧСС для этих диапазонов ЧСС не наблюдается. При этом в группе ФК III—IV величина ПДИЧСС в этих диапазонах при переходе от возраста 40—49 лет к возрасту 50—56 лет резко нарастает.

3. Частота появления ДИР на всей суточной ритмограмме (параметр ПДИ) в группе контроля имеет четкую тенденцию к снижению при переходе к более старшим возрастным подгруппам, а в группах с ИЛГ такая тенденция отсутствует.

Таблица 3. Среднегрупповые значения параметров ПДИЧСС и ПДИ в возрастных подгруппах групп контроля, ИЛГ, ФК I—II и ФК III—IV

Table 3. Mean percentage of HRDBR short segments and DBR in age subgroups of control groups, IPH, class I—II and III—IV

| Группа               | Контроль    |             |             |            | ИЛГ         |             |             |             |
|----------------------|-------------|-------------|-------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                      | 18—29, n=25 | 30—39, n=19 | 40—49, n=17 | 50—56, n=6 | 18—29, n=27 | 30—39, n=18 | 40—49, n=21 | 50—56, n=20 |
| Возраст, лет, n      |             |             |             |            |             |             |             |             |
| Диапазон ЧСС, уд/мин | ПДИЧСС, %:  |             |             |            |             |             |             |             |
| >105                 | 7,1         | 6,5         | 6,9         | 8,0        | 5,6         | 9,7         | 4,6         | 30,0        |
| 93—105               | 10,5        | 5,5         | 4,0         | 7,5        | 5,5         | 9,0         | 7,8         | 17,0        |
| 84—92                | 19,2        | 10,6        | 6,0         | 8,3        | 10,5        | 10,9        | 7,8         | 13,8        |
| 76—83                | 31,3        | 17,8        | 11,5        | 12,0       | 16,3        | 13,3        | 10,7        | 15,7        |
| 69—75                | 39,9        | 23,2        | 16,8        | 13,1       | 27,7        | 18,5        | 18,6        | 17,9        |
| 64—68                | 47,8        | 31,8        | 19,1        | 13,3       | 41,8        | 28,8        | 25,9        | 22,6        |
| 59—63                | 64,1        | 39,1        | 26,0        | 16,1       | 57,9        | 42,4        | 39,4        | 30,2        |
| <59                  | 79,6        | 51,1        | 46,4        | 27,6       | 75,4        | 66,3        | 66,2        | 43,5        |
| 0—1000 (ПДИ)         | 36,7        | 19,5        | 17,3        | 13,6       | 25,5        | 27,4        | 25,4        | 28,9        |
| Группа               | ФК I—II     |             |             |            | ФК III—IV   |             |             |             |
|                      | 18—29, n=7  | 30—39, n=13 | 40—49, n=14 | 50—56, n=8 | 18—29, n=20 | 30—39, n=5  | 40—49, n=7  | 50—56, n=12 |
| Возраст, лет, n      |             |             |             |            |             |             |             |             |
| Диапазон ЧСС, уд/мин | ПДИЧСС, %:  |             |             |            |             |             |             |             |
| >105                 | 1,1         | 9,3         | 5,7         | 13,3       | 7,2         | 11,7        | 3,3         | 35,5*       |
| 93—105               | 3,3         | 3,4         | 10,5        | 5,9        | 6,5         | 22,6        | 4,8         | 24,0        |
| 84—92                | 6,2         | 6,3         | 8,8         | 7,2        | 12,1        | 25,9        | 6,2         | 18,5        |
| 76—83                | 10,8        | 11,2        | 11,8        | 11,8       | 18,2*       | 18,8        | 8,7         | 18,4        |
| 69—75                | 23,2        | 19,6        | 18,3        | 14,6       | 29,3        | 15,8        | 19,5        | 20,1        |
| 64—68                | 39,8        | 31,6        | 27,7        | 15,0       | 42,6        | 22,1        | 19,7        | 27,7        |
| 59—63                | 65,3        | 45,5        | 44,2*       | 17,7       | 55,5        | 35,5        | 25,1        | 38,6*       |
| <59                  | 86,7        | 70,6        | 64,8        | 30,6       | 70,9        | 56,7        | 71,9        | 49,9*       |
| 0—1000 (ПДИ)         | 19,7        | 27,6        | 29,6        | 19,7       | 27,5        | 26,9        | 17,0        | 35,0*       |

Примечание. \* —  $p < 0,05$ . Здесь и далее сравнения проводились для подгрупп ИЛГ, ФК I—II и ФК III—IV с подгруппами группы контроля одинаковых возрастных диапазонов.

Таблица 4. Возрастная динамика среднегрупповых значений основных параметров суточной ВСП в группах контроля, подгрупп ИЛГ с ФК I—II и ФК III—IV

Table 4. Age-related changes of diurnal SRV in the control group, subgroups of IPH class I—II and III—IV

| Группа       | Контроль                  |                |                |               | ИЛГ            |                |                |                |
|--------------|---------------------------|----------------|----------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Возраст, лет | 18—29,<br>n=25            | 30—39,<br>n=19 | 40—49,<br>n=17 | 50—56,<br>n=6 | 18—29,<br>n=27 | 30—39,<br>n=18 | 40—49,<br>n=21 | 50—56,<br>n=20 |
| Параметры    | Среднегрупповые значения: |                |                |               |                |                |                |                |
| СВВР1, мс    | 1178                      | 973            | 807            | 672           | 671++          | 631++          | 704            | 551            |
| СВВР2, мс    | 1860                      | 1385           | 1169           | 988           | 1373**         | 1117*          | 1064           | 1038           |
| СВВР, мс     | 1462                      | 1058           | 871            | 711           | 888+           | 803*           | 810            | 734            |
| КВДИ         | 1,6                       | 1,4            | 1,5            | 1,5           | 2,2*           | 1,8**          | 1,5            | 2,1            |
| Группа       | ФК I—II                   |                |                |               | ФК III—IV      |                |                |                |
| Возраст, лет | 18—29,<br>n=7             | 30—39,<br>n=13 | 40—49,<br>n=14 | 50—56,<br>n=8 | 18—29,<br>n=20 | 30—39,<br>n=5  | 40—49,<br>n=7  | 50—56,<br>n=12 |
| Параметры    | Среднегрупповые значения: |                |                |               |                |                |                |                |
| СВВР1, мс    | 776**                     | 686**          | 755            | 588           | 635++          | 488+           | 600*           | 520            |
| СВВР2, мс    | 1694                      | 1185           | 1135           | 967           | 1261**         | 939*           | 922            | 1081           |
| СВВР, мс     | 984*                      | 869            | 879            | 687           | 855+           | 633**          | 672            | 761            |
| КВДИ         | 2,2**                     | 1,8**          | 1,5            | 1,8           | 2,0+           | 1,9**          | 1,6            | 2,3            |

Примечание. \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ , + —  $p < 0,001$ , ++ —  $p < 0,0001$ .

4. Только в возрасте 18—29 лет среднегрупповые значения ПДИ в группе контроля больше, чем во всех группах ИЛГ. В возрастных подгруппах 30 лет и старше всех трех групп с ИЛГ значения ПДИ в среднем больше, чем в группе контроля.

5. В возрастной группе 50—56 лет средние значения параметров ПДИ и ПДИЧСС во всех диапазонах изменения ЧСС в группе ИЛГ больше, чем в группе контроля, а в группе ФК III—IV больше, чем в группе ФК I—II.

**Влияние двойных изломов ритмограммы на параметры суточной ВСП**

В табл. 4 приведены среднегрупповые значения параметров СВВР, СВВР1, СВВР2 и КВДИ в возрастных подгруппах групп контроля, ИЛГ, ФК I—II и ФК III—IV.

Укажем на наиболее важные результаты, отраженные в табл. 4.

**О влиянии ИЛГ различных ФК на ВСП при отсутствии и при наличии ДИР:**

— на части ритмограммы без ДИР при всех возрастах как появление ИЛГ, так и нарастание ФК ЛГ способствуют снижению ВСП. Среднегрупповые значения параметра СВВР1 во всех возрастных подгруппах группы контроля превышают соответствующие значения в подгруппах групп ИЛГ, ФК I—II и ФК III—IV, причем в возрасте до 40 лет — достоверно, а в группе ФК I—II эти значения больше, чем в группе ФК III—IV.

— на части ритмограммы с ДИР и появление ИЛГ, и нарастание ФК ЛГ способствуют снижению ВСП в возрасте до 50 лет, а после 50 лет тенденция меняется на противоположную. В подгруппах до 40 лет групп ИЛГ, ФК I—II и ФК III—IV среднегрупповые значения параметров СВВР2 меньше, чем в группе контроля, причем в группах ИЛГ и ФК III—IV достоверно меньше. В подгруппах возрастов 40 лет и старше достоверность различий пропадает. В возрасте 50—56 лет среднегрупповые значения СВВР2 в подгруппах групп ИЛГ и ФК III—IV становятся больше, чем в подгруппе группы контроля, а в группе ФК III—IV — больше, чем в группе ФК I—II.

**О возрастной динамике ВСП в норме и при ИЛГ.** В группе контроля ВСП на всей суточной ритмограмме и на ее

частях с ДИР и без ДИР имеет четкую тенденцию к снижению при увеличении возраста обследуемых. В группах ИЛГ, ФК I—II и ФК III—IV эта тенденция начинает нарушаться при возрасте старше 40 лет.

**О различиях между величинами ВСП на частях ритмограммы без ДИР и с ДИР.** И наличие ИЛГ, и нарастание ФК ЛГ способствуют увеличению различий между величинами ВСП на частях ритмограммы без ДИР и с ДИР, особенно в возрастах старше 50 лет. Среднегрупповые значения параметра КВДИ в группах ИЛГ для всех возрастных диапазонов, кроме диапазона 40—49 лет, больше, чем в группе контроля, причем в возрасте до 40 лет — достоверно больше. В возрасте 50—56 лет в группах ИЛГ, особенно в группе ФК III—IV, среднегрупповые значения КВДИ резко нарастают.

**Влияние двойных изломов ритмограммы на ВСП в различных диапазонах ЧСС**

В табл. 5—7 приведены среднегрупповые значения ВКРМ1 (табл. 5), ВКРМ2 (табл. 6) и ВКРМ (табл. 7), отвечающие выбранному диапазону ЧСС для возрастных подгрупп групп контроля, ИЛГ, ФК I—II и ФК III—IV.

Наиболее важные результаты, отраженные в табл. 5—7, состоят в следующем:

— Для всех диапазонов ЧСС во всех рассмотренных подгруппах ВСП на части ритмограммы с ДИР больше, чем ВСП на части ритмограммы без ДИР. Среднегрупповые значения ВКРМ2 больше среднегрупповых значений ВКРМ1, отвечающих тому же диапазону ЧСС. Более того, для всех 153 суточных записей ЭКГ, используемых в этом исследовании, выполнялись как соотношения СВВР2 > СВВР1, так и соотношения ВКРМ2 > ВКРМ1 во всех диапазонах изменения ЧСС, за исключением диапазона 93—105 уд/мин в одной суточной записи ИЛГ.

— Во всех рассматриваемых подгруппах как для всей суточной ритмограммы, так и для ее частей без ДИР и с ДИР имеется тенденция к снижению ВСП при возрастании ЧСС: среднегрупповые значения ВКРМ, ВКРМ1 и ВКРМ2 уменьшаются при переходе к диапазонам более высоких ЧСС. На нашем материале отмечено лишь три случая нарушения этой динамики: нарастание ВКРМ2 при

**Таблица 5. Среднегрупповые значения параметров ВКРМ1 в возрастных подгруппах группы контроля и подгрупп ИЛГ с ФК I—II и ФК III—IV**

**Table 5. Mean short segment variability without DFR in the age subgroups of the control group and subgroups of IPH class I—II and III—IV**

| Группа               | Контроль                            |                |                |               | ИЛГ               |                   |                  |                   |
|----------------------|-------------------------------------|----------------|----------------|---------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| Возраст, лет         | 18—29,<br>n=25                      | 30—39,<br>n=19 | 40—49,<br>n=17 | 50—56,<br>n=6 | 18—29,<br>n=27    | 30—39,<br>n=18    | 40—49,<br>n=21   | 50—56,<br>n=20    |
| Диапазон ЧСС, уд/мин | Среднегрупповые значения ВКРМ1, мс: |                |                |               |                   |                   |                  |                   |
| >105                 | 205                                 | 180            | 137            | 155           | 137 <sup>++</sup> | 141 <sup>**</sup> | 154              | 155               |
| 93—105               | 380                                 | 314            | 225            | 234           | 204 <sup>++</sup> | 219 <sup>+</sup>  | 222              | 185 <sup>*</sup>  |
| 84—92                | 555                                 | 452            | 329            | 313           | 290 <sup>++</sup> | 277 <sup>++</sup> | 292              | 225 <sup>**</sup> |
| 76—83                | 741                                 | 584            | 447            | 374           | 397 <sup>++</sup> | 352 <sup>++</sup> | 362 <sup>*</sup> | 276 <sup>*</sup>  |
| 69—75                | 910                                 | 690            | 560            | 461           | 528 <sup>+</sup>  | 424 <sup>+</sup>  | 485              | 340 <sup>*</sup>  |
| 64—68                | 1058                                | 810            | 674            | 520           | 678 <sup>**</sup> | 503 <sup>+</sup>  | 592              | 416               |
| 59—63                | 1350                                | 1032           | 800            | 601           | 869 <sup>**</sup> | 642 <sup>+</sup>  | 708              | 499               |
| <59                  | 1699                                | 1350           | 1022           | 672           | 1180 <sup>*</sup> | 856 <sup>**</sup> | 881              | 582               |

| Группа               | ФК I—II                             |                   |                |                  | ФК III—IV         |                   |                  |                  |
|----------------------|-------------------------------------|-------------------|----------------|------------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|
| Возраст, лет         | 18—29,<br>n=7                       | 30—39,<br>n=13    | 40—49,<br>n=14 | 50—56,<br>n=8    | 18—29,<br>n=20    | 30—39,<br>n=5     | 40—49,<br>n=7    | 50—56,<br>n=12   |
| Диапазон ЧСС, уд/мин | Среднегрупповые значения ВКРМ1, мс: |                   |                |                  |                   |                   |                  |                  |
| >105                 | 142 <sup>+</sup>                    | 144 <sup>*</sup>  | 158            | 147              | 135 <sup>++</sup> | 130 <sup>*</sup>  | 147              | 158              |
| 93—105               | 232 <sup>++</sup>                   | 219 <sup>**</sup> | 231            | 162 <sup>*</sup> | 194 <sup>++</sup> | 221 <sup>*</sup>  | 205              | 200              |
| 84—92                | 324 <sup>**</sup>                   | 295 <sup>+</sup>  | 305            | 208 <sup>*</sup> | 278 <sup>++</sup> | 229 <sup>**</sup> | 264              | 238 <sup>*</sup> |
| 76—83                | 446 <sup>*</sup>                    | 386 <sup>**</sup> | 385            | 298              | 380 <sup>++</sup> | 262 <sup>+</sup>  | 316 <sup>*</sup> | 262 <sup>*</sup> |
| 69—75                | 650                                 | 468 <sup>**</sup> | 484            | 364              | 486 <sup>+</sup>  | 307 <sup>**</sup> | 489              | 324 <sup>*</sup> |
| 64—68                | 824                                 | 553 <sup>**</sup> | 600            | 445              | 627 <sup>+</sup>  | 372 <sup>+</sup>  | 565              | 397              |
| 59—63                | 1029                                | 686 <sup>**</sup> | 730            | 530              | 824 <sup>**</sup> | 545 <sup>*</sup>  | 638              | 478              |
| <59                  | 1477                                | 950               | 886            | 591              | 1116 <sup>*</sup> | 645 <sup>*</sup>  | 859              | 576              |

Примечание. \* — p<0,05, \*\* — p<0,01, + — p<0,001, ++ — p<0,0001.

**Таблица 6. Среднегрупповые значения параметров ВКРМ2 в возрастных подгруппах группы контроля и подгрупп ИЛГ с ФК I—II и ФК III—IV**

**Table 6. Mean short segment variability with DFR in the age subgroups of the control group and subgroups of IPH class I—II and III—IV**

| Группа               | Контроль                            |                |                |               | ИЛГ                |                   |                |                |
|----------------------|-------------------------------------|----------------|----------------|---------------|--------------------|-------------------|----------------|----------------|
| Возраст, лет         | 18—29,<br>n=25                      | 30—39,<br>n=19 | 40—49,<br>n=17 | 50—56,<br>n=6 | 18—29,<br>n=27     | 30—39,<br>n=18    | 40—49,<br>n=21 | 50—56,<br>n=20 |
| Диапазон ЧСС, уд/мин | Среднегрупповые значения ВКРМ2, мс: |                |                |               |                    |                   |                |                |
| >105                 | 365                                 | 315            | 265            | 302           | 270 <sup>**</sup>  | 262               | 251            | 232            |
| 93—105               | 559                                 | 487            | 349            | 347           | 352 <sup>++</sup>  | 390               | 345            | 278            |
| 84—92                | 728                                 | 606            | 485            | 423           | 492 <sup>++</sup>  | 489               | 447            | 377            |
| 76—83                | 946                                 | 761            | 618            | 523           | 603 <sup>++</sup>  | 541 <sup>**</sup> | 525            | 455            |
| 69—75                | 1144                                | 838            | 743            | 645           | 720 <sup>+</sup>   | 653 <sup>*</sup>  | 670            | 589            |
| 74—68                | 1329                                | 1070           | 826            | 773           | 907 <sup>**</sup>  | 763 <sup>**</sup> | 778            | 656            |
| 59—63                | 1622                                | 1271           | 963            | 834           | 1150 <sup>**</sup> | 920 <sup>**</sup> | 900            | 771            |
| <59                  | 2085                                | 1601           | 1317           | 941           | 1761               | 1248              | 1175           | 1048           |

| Группа               | ФК I—II                             |                   |                |                  | ФК III—IV          |                  |               |                |
|----------------------|-------------------------------------|-------------------|----------------|------------------|--------------------|------------------|---------------|----------------|
| Возраст, лет         | 18—29,<br>n=7                       | 30—39,<br>n=13    | 40—49,<br>n=14 | 50—56,<br>n=8    | 18—29,<br>n=20     | 30—39,<br>n=5    | 40—49,<br>n=7 | 50—56,<br>n=12 |
| Диапазон ЧСС, уд/мин | Среднегрупповые значения ВКРМ2, мс: |                   |                |                  |                    |                  |               |                |
| >105                 | 344                                 | 295               | 246            | 246              | 242 <sup>+</sup>   | 132 <sup>*</sup> | 256           | 228            |
| 93—105               | 414 <sup>**</sup>                   | 377 <sup>*</sup>  | 393            | 183 <sup>*</sup> | 326 <sup>++</sup>  | 423              | 289           | 337            |
| 84—92                | 589                                 | 486 <sup>*</sup>  | 471            | 332              | 456 <sup>++</sup>  | 499              | 404           | 408            |
| 76—83                | 692                                 | 572 <sup>**</sup> | 549            | 480              | 572 <sup>+</sup>   | 462 <sup>*</sup> | 478           | 437            |
| 69—75                | 845                                 | 696               | 670            | 617              | 677 <sup>+</sup>   | 541 <sup>*</sup> | 669           | 570            |
| 64—68                | 1051                                | 800 <sup>*</sup>  | 791            | 664              | 854 <sup>**</sup>  | 672 <sup>*</sup> | 729           | 651            |
| 59—63                | 1400                                | 973               | 931            | 703              | 1071 <sup>**</sup> | 802 <sup>*</sup> | 808           | 816            |
| <59                  | 1909                                | 1390              | 1188           | 919              | 1702               | 928              | 1122          | 1113           |

Примечание. \* — p<0,05, \*\* — p<0,01, + — p<0,001, ++ — p<0,0001.



**Таблица 7.** Среднегрупповые значения параметров ВКРМ в возрастных подгруппах групп контроля и подгрупп ИЛГ с ФК I—II и ФК III—IV

**Table 7.** Mean short segment variability in the age subgroups of the control group and subgroups of IPH class I—II and III—IV

| Группа               | Контроль                           |                   |             |                  | ИЛГ                                |                   |                  |                  |
|----------------------|------------------------------------|-------------------|-------------|------------------|------------------------------------|-------------------|------------------|------------------|
|                      | Возраст, лет                       | 18—29, n=25       | 30—39, n=19 | 40—49, n=17      | 50—56, n=6                         | 18—29, n=27       | 30—39, n=18      | 40—49, n=21      |
| Диапазон ЧСС, уд/мин | Среднегрупповые значения ВКРМ, мс: |                   |             |                  | Среднегрупповые значения ВКРМ, мс: |                   |                  |                  |
| >105                 | 218                                | 190               | 147         | 163              | 144 <sup>++</sup>                  | 156               | 156              | 176              |
| 105—93               | 398                                | 321               | 230         | 241              | 212 <sup>++</sup>                  | 251               | 230              | 205              |
| 92—84                | 591                                | 468               | 339         | 321              | 311 <sup>++</sup>                  | 315 <sup>**</sup> | 303              | 249 <sup>*</sup> |
| 83—76                | 814                                | 618               | 468         | 391              | 433 <sup>++</sup>                  | 385 <sup>+</sup>  | 379 <sup>*</sup> | 316              |
| 75—69                | 1015                               | 723               | 590         | 482              | 589 <sup>+</sup>                   | 466 <sup>**</sup> | 519              | 395              |
| 68—64                | 1216                               | 895               | 704         | 546              | 759 <sup>**</sup>                  | 569 <sup>**</sup> | 640              | 476              |
| 63—59                | 1549                               | 1144              | 840         | 632              | 1071 <sup>*</sup>                  | 774 <sup>**</sup> | 788              | 592              |
| <59                  | 2025                               | 1496              | 1173        | 743              | 1573                               | 1145              | 1088             | 798              |
| Группа               | ФК I—II                            |                   |             |                  | ФК III—IV                          |                   |                  |                  |
| Возраст, лет         | 18—29, n=7                         | 30—39, n=13       | 40—49, n=14 | 50—56, n=8       | 18—29, n=20                        | 30—39, n=5        | 40—49, n=7       | 50—56, n=12      |
| >105                 | 144 <sup>+</sup>                   | 162               | 159         | 151              | 144 <sup>++</sup>                  | 129               | 149              | 188              |
| 105—93               | 239 <sup>+</sup>                   | 224 <sup>**</sup> | 242         | 164 <sup>*</sup> | 202 <sup>++</sup>                  | 323               | 207              | 233              |
| 92—84                | 341 <sup>**</sup>                  | 308 <sup>+</sup>  | 317         | 221 <sup>*</sup> | 301 <sup>++</sup>                  | 336               | 274              | 272              |
| 83—76                | 475 <sup>*</sup>                   | 407 <sup>**</sup> | 404         | 346              | 419 <sup>++</sup>                  | 329 <sup>**</sup> | 329 <sup>*</sup> | 296              |
| 75—69                | 701                                | 509 <sup>*</sup>  | 518         | 423              | 550 <sup>+</sup>                   | 355 <sup>**</sup> | 522              | 376              |
| 68—64                | 922                                | 616 <sup>*</sup>  | 652         | 480              | 702 <sup>**</sup>                  | 447 <sup>*</sup>  | 598              | 474              |
| 63—59                | 1288                               | 836 <sup>*</sup>  | 819         | 565              | 1003 <sup>**</sup>                 | 637 <sup>*</sup>  | 687              | 611              |
| <59                  | 1694                               | 1293              | 1097        | 664              | 1528                               | 812               | 1056             | 888              |

Примечание. \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ , + —  $p < 0,001$ , ++ —  $p < 0,0001$ .

переходе к диапазону тахикардии в подгруппе 50—56 лет группы ФК I—II и нарушение снижения ВКРМ2 и ВКРМ в малочисленной подгруппе 30—39 лет группы ФК III—IV.

— **Среднегрупповые значения ВКРМ, ВКРМ1 и ВКРМ2 в подгруппах всех возрастов группы контроля превышали соответствующие значения в группах ИЛГ в большинстве диапазонов ЧСС.** Исключение составляли параметры ВКРМ и ВКРМ1, отвечающие диапазону ЧСС >105 уд/мин, и параметры ВКРМ и ВКРМ2, отвечающие диапазону ЧСС <59 уд/мин для подгрупп 50—56 лет. При этом **среднегрупповые значения ВКРМ, ВКРМ1 и ВКРМ2 в группе ФК I—II превышали соответствующие значения в группе ФК III—IV в большинстве диапазонов изменения ЧСС всех возрастных подгрупп, за исключением тех же диапазонов, что и при сравнении групп ИЛГ и контроля,** т.е. диапазонов ЧСС >105 уд/мин для параметров ВКРМ и ВКРМ1 и диапазонов ЧСС <59 уд/мин для параметров ВКРМ и ВКРМ2 в подгруппе 50—56 лет.

— В возрасте до 40 лет в большинстве диапазонов ЧСС выявлялась достоверность снижения параметров ВСП в группах ИЛГ по сравнению с группой контроля. В возрасте 40—49 и 50—56 лет тенденция к снижению параметров ВСП в группах ИЛГ в большинстве диапазонов ЧСС сохранялась, а достоверность различий пропадала.

— **В группе контроля есть четкая тенденция к снижению ВСП в заданных диапазонах изменения ЧСС при увеличении возраста обследуемых:** среднегрупповые значения ВКРМ, ВКРМ1 и ВКРМ2 уменьшаются при переходе к более старшему возрасту всех диапазонов изменения ЧСС, за исключением диапазонов ЧСС 93—105 и >105 уд/мин при переходе от возраста 40—49 лет к возрасту 50—56 лет. **В группе ФК I—II эта тенденция существенно ослабевает,**

**а в группе ФК III—IV и во всей группе ИЛГ в большинстве диапазонов изменения ЧСС связь параметров ВСП с возрастом обследуемого отсутствует.**

## Обсуждение

### Двойные изломы ритмограммы как элемент регулирования ЧСС

Так как ДИР встречаются у лиц контрольной группы всех возрастов в любых диапазонах ЧСС, причем встречаются не все время (иначе ПДИ был бы все время равен 100%), то можно считать, что ДИР — элемент быстрого регулирования синусового ритма, заключающийся в попеременном уменьшении и увеличении интервалов RR по типу бигеминии в рамках заданной ЧСС [9]. Сочетание частоты запроса на быстрое регулирование ритма и возможности его реализации порождает сложный процесс регулирования ритма, в котором тем не менее мы видим ряд закономерностей, относящихся к частоте встречаемости ДИР на суточной ритмограмме и к влиянию ДИР на параметры суточной ВСП.

Прежде всего надо отметить, что частота встречаемости ДИР обладает тем же фундаментальным свойством, что и изучаемые в работах А.В. Соболева и Г.В. Рябыкиной [4—6] параметры ВСП: частота встречаемости ДИР выше всего в диапазонах низкой ЧСС, при которой больше всего возможностей для реализации запроса на быстрое регулирование ритма, и имеет тенденцию к снижению при нарастании ЧСС. Естественно предположить, что механизм быстрого регулирования ритма, как и любые другие механизмы регулирования синусового ритма, наиболее эффек-

тивно реализуется у здоровых людей в возрасте до 30 лет. Отражением этого являются большое среднегрупповое значение ПДИЧСС в диапазоне ЧСС <59 уд/мин и монотонность убывания среднегрупповых значений ПДИЧСС при переходе к диапазонам более высокой ЧСС.

В более старших возрастных подгруппах при увеличении возраста снижаются возможности регулирования ритма. Это проявляется тенденциями к снижению ПДИЧСС в большинстве диапазонов ЧСС и к снижению параметра ПДИ. В то же время после 30 лет начинают появляться затруднения в работе сердечно-сосудистой системы, требующие дополнительного регулирования ритма. Такие затруднения появляются прежде всего в диапазоне высоких ЧСС. Это проявляется сначала тенденциями к нарастанию ПДИЧСС при переходе от нормокардии к тахикардии, а в возрасте старше 49 лет — к нарастанию ПДИЧСС по сравнению с возрастом 40—49 лет в диапазонах с ЧСС >75 уд/мин.

Результаты, приведенные в табл. 4—6, отражают ряд общих свойств ВСР на частях ритмограммы без ДИР и с ДИР, которые необходимо учитывать при анализе суточной ВСР, а именно:

- Наличие ДИР увеличивает ВСР как на всей суточной ритмограмме, так и в любых диапазонах изменения ЧСС в течение суток.
- И у здоровых лиц, и при ИЛГ во всех возрастных подгруппах максимальная ВСР наблюдается при брадикардии и проявляется четкая тенденция к снижению величин ВСР при увеличении ЧСС. Такая тенденция имеет место как для всей суточной ритмограммы, так и для ее частей с ДИР и без ДИР.
- И для части ритмограммы без ДИР, и для части ритмограммы с ДИР нормой является снижение ВСР при переходе к подгруппам более старшего возраста как для всех суток наблюдения, так и для любых диапазонов изменения ЧСС в течение суток.

Таким образом, выявленные ранее фундаментальные свойства суточной ВСР, справедливы и для ее частей без ДИР и с ДИР.

#### Влияние ИЛГ на частоту появления ДИР

При ИЛГ повышение давления в легочной артерии и увеличение легочного сосудистого сопротивления приводят к ремоделированию сердца и дисфункции правого желудочка. Изменения гемодинамики могут как требовать дополнительный запрос на быстрое регулирование синусового ритма, так и уменьшать возможности реализации этого запроса во всех диапазонах изменения ЧСС. В результате зависимость частоты появления ДИР от ЧСС и возраста пациента усложнится по сравнению с нормой, но и в этой зависимости просматривается ряд тенденций.

В возрасте 18—29 лет различия между частотой появления ДИР в разных диапазонах ЧСС для групп ИЛГ и контрольной группы практически отсутствуют. В возрасте 30 лет и старше запрос на быстрое регулирование ритма начинает нарастать. Это проявляется в учащении по сравнению с группой контроля появления ДИР во всех трех группах с ИЛГ как на всей суточной ритмограмме, так и в диапазонах низкой ЧСС (<64 уд/мин).

Наиболее явно запрос на быстрое регулирование ритма растет в подгруппах групп ИЛГ и ФК III—IV 50—56 лет. Это проявляется в существенном нарастании частоты появления ДИР на всей ритмограмме и во всех диапазонах из-

менения ЧСС как в группе ИЛГ по сравнению с группой контроля, так и в группе ФК III—IV по сравнению с группой ФК I—II.

**Влияние ИЛГ и ФК ЛГ на ВСР в различных возрастных подгруппах.** Наиболее важный результат работы заключается в том, что появление ИЛГ и нарастание ФК ЛГ порождают одинаковые тенденции изменения характеристик ВСР как на всей ритмограмме, так и на ее участках без ДИР и с ДИР. Укажем на эти тенденции:

— *Тенденция к снижению суточной ВСР* наблюдалась для подгрупп до 50 лет и на всей суточной ритмограмме и на ее частях с ДИР и без ДИР как при переходе от нормы к ИЛГ, так и при переходе от ФК I—II к ФК III—IV. В возрастной подгруппе 50—56 лет на части ритмограммы без ДИР эта тенденция осталась неизменной, а на части ритмограммы с ДИР и на всей суточной ритмограмме сменилась на противоположную как при переходе от нормы к ИЛГ, так и при переходе от ФК I—II к ФК III—IV.

— *Тенденция к снижению ВСР в заданных диапазонах изменения ЧСС* выдерживалась при всех возрастах для большинства диапазонов всей суточной ритмограммы и ее частей с ДИР и без ДИР как при переходе от нормы к ИЛГ, так и при переходе от ФК I—II к ФК III—IV. Нарушения этой тенденции были в диапазоне тахикардии (ЧСС >105 уд/мин) в возрастных подгруппах 40—49 лет и 50—56 лет для параметров ВКРМ и ВКРМ1 и брадикардии (ЧСС <59 уд/мин) для параметров ВКРМ и ВКРМ2 в возрастной подгруппе 50—56 лет и также наблюдались как при переходе от нормы к ИЛГ, так и при переходе от ФК I—II к ФК III—IV.

**Возрастная динамика суточной ВСР при ЛГ.** Как показывают наши данные, в норме ВСР на частях суточной ритмограммы с ДИР и без ДИР имеет ту же возрастную динамику, что и на всей ритмограмме, т.е. четкую тенденцию к снижению при увеличении возраста обследуемых. При ИЛГ такая тенденция имеется в возрасте до 40 лет, а при возрасте старше 40 лет начинает нарушаться. Особенно ярко эти нарушения проявляются в 50—56 лет при высоких ФК ЛГ.

То же самое относится и к ВСР, отвечающей различным диапазонам ЧСС. В норме ВСР, отвечающая большинству диапазонов и их частей с ДИР и без ДИР, имеет тенденцию к снижению при увеличении возраста обследуемых, нарушающуюся только в диапазоне 93—105 и >105 уд/мин. При ИЛГ такая тенденция выдерживается с небольшими нарушениями в возрасте до 40 лет, а при возрасте старше 40 лет начинает нарушаться многократно.

**Нарастание влияния ДИР при ИЛГ.** Как видно из табл. 4, ИЛГ способствовала усилению влияния ДИР на ВСР. Во всех возрастных подгруппах группы ИЛГ, за исключением подгруппы 40—49 лет, среднегрупповые значения КВДИ превышали соответствующие значения в группе контроля, причем для ряда подгрупп превышение было статистически достоверно. Но при этом в подгруппах до 49 лет значения КВДИ в группах ФК I—II и ФК III—IV практически не различались. При переходе к возрасту 50—56 лет возникает существенное превышение среднегрупповых значений КВДИ как в группе ИЛГ по сравнению с группой контроля, так и в группе ФК III—IV по сравнению с группой ФК I—II.

Таким образом, влияние ИЛГ на суточную ВСР явно зависит от двух факторов: возраста пациента и тяжести заболевания. В возрасте старше 30 лет легочная гипертензия как таковая и нарастание ФК ЛГ стимулируют одинаковые тенденции: увеличение частоты появления ДИР на суточ-

ной ритмограмме и усиление влияния ДИР на ВСР. В связи с этим представляет несомненный интерес проведение исследований в следующих направлениях: 1) исследование ВСР при других формах легочной гипертензии, в частности — при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии; 2) сопоставление параметров суточной ВСР с данными инструментального обследования больных ИЛГ, прежде всего с давлением в легочной артерии и легочным сосудистым сопротивлением; 3) оценка влияния на ВСР медикаментозной и интервенционной терапий.

## Выводы

1. Существенный вклад в суточную ВСР дают ДИР, влияние которых на ВСР характеризуется частотой появления ДИР и значениями параметров ВСР на частях ритмограммы с ДИР и без ДИР.

2. В норме частота появления ДИР уменьшается с ростом ЧСС. При этом в большинстве диапазонов изменения ЧСС и частота появления ДИР, и ВСР во всем диапазоне, и ВСР на частях диапазона без ДИР и с ДИР имеют тенденцию к снижению при увеличении возраста обследуемых.

3. И появление ИЛГ, и нарастание ФК ЛГ порождают одинаковые тенденции во влиянии ДИР на ВСР. Так, в возрасте старше 30 лет и появление ИЛГ, и нарастание ФК ЛГ стимулируют тенденцию к увеличению частоты появления ДИР как на всей суточной ритмограмме, так и в диапазонах низкой и высокой ЧСС. Особенно ярко эта тенденция проявляется в возрасте старше 50 лет при ФК ЛГ III—IV.

4. В возрасте до 49 лет и появление ИЛГ, и нарастание ФК ЛГ стимулируют снижение ВСР. В возрасте старше 50 лет на части ритмограммы без ДИР эта тенденция сохраняется, а на части ритмограммы с ДИР и на всей ритмограмме меняется на тенденцию к нарастанию как при появлении ИЛГ, так и при повышении ФК ЛГ. Это относится и к суточной ВСР, и к ВСР, отвечающей различным диапазонам изменения ЧСС.

5. При легочной гипертензии нарастает различие между ВСР на участках с ДИР и без ДИР. Отражением этого является повышение среднегрупповых значений КВДИ в группах с ИЛГ по сравнению с группой контроля.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Баевский Р.М. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). *Вестник аритмологии*. 2001;24:66-85. Baevsky RM. Analysis of heart rate variability using various electrocardiographic systems (guidelines). *Bulletin of arrhythmology*. 2001;24:66-85. (In Russ.).
2. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the European society of cardiology and the North American society of pacing and electrophysiology. *Eur Heart J*. 1996;17:354-381.
3. Соболев А.В. Новый подход к оценке индивидуальной суточной вариабельности ритма сердца у пациента. *Кардиология*. 2003;8:16-21. Sobolev AV. A new approach to assessing individual daily heart rate variability in a patient. *Cardiology*. 2003;8:16-21. (In Russ.).
4. Соболев А.В. *Методы анализа вариабельности сердечного ритма на длительных промежутках времени*. М.: Медпрактика; 2009. Sobolev AV. *Methods for analyzing heart rate variability over long periods of time*. М.: Medpraktika; 2009. (In Russ.).
5. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. *Холтеровское и бифункциональное мониторирование ЭКГ и артериального давления. Издание второе*. М.: Медпрактика; 2016. Ryabykina GV, Sobolev AV. *Holter and bifunctional ECG and blood pressure monitoring. Second edition*. М.: Medpraktika; 2016. (In Russ.).
6. Соболев А.В. *Анализ вариабельности сердечного (синусового) ритма. Функциональная диагностика*. Национальное руководство. Под ред. Берестень Н.Ф., Сандрикова В.А., Федоровой С.И. М: ГЭОТАР-Медиа; 2019;113-121.
7. Соболев А.В., Рябыкина Г.В., Кожемякина Е.Ш. *Способ количественной оценки суточной вариабельности сердечного ритма*. Изобретение №2614886, от 30.03.17.
8. Соболев А.В., Рябыкина Г.В., Кожемякина Е.Ш. Новый метод анализа вариабельности синусового ритма на длительных промежутках времени, учитывающий наличие на ритмограмме двойных изломов. *Современная функциональная диагностика*. 2017;1:22-26. Sobolev AV, Ryabykina GV, Kozhemyakina ESh. A new method for analyzing sinus rhythm variability over long periods of time, taking into account the presence of double breaks in the rhythmogram. *Modern functional diagnostics*. 2017;1:22-26. (In Russ.).
9. Соболев А.В., Рябыкина Г.В., Кожемякина Е.Ш. Специфика влияния двойных изломов ритмограммы на суточную вариабельность синусового ритма больных легочной и артериальной гипертензией. *Системные гипертензии*. 2021;1(18):43-49. Sobolev AV, Ryabykina GV, Kozhemyakina ESh. The specificity of the effect of double breaks in the rhythmogram on the daily variability of sinus rhythm in patients with pulmonary and arterial hypertension. *Systemic hypertension*. 2021;1(18):43-49. (In Russ.).

Поступила 16.11.2021

Received 16.11.2021

Принята к печати 29.11.2021

Accepted 29.11.2021

## Факторы риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с изолированной некомпактной кардиомиопатией

© С.М. КОМИССАРОВА<sup>1</sup>, О.В. КРАСЬКО<sup>2</sup>, Н.М. РИНЕЙСКАЯ<sup>1</sup>, Т.В. СЕВРУК<sup>1</sup>, И.Б. УСТИНОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГУ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup>ГНУ «Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси», Лаборатория биоинформатики, Минск, Республика Беларусь

### Резюме

**Цель исследования.** Выявить факторы, ассоциированные с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями в когорте пациентов с изолированной некомпактной кардиомиопатией (НКМП) для идентификации пациентов высокого риска.

**Материал и методы.** Обследовано 90 пациентов с изолированной НКМП в возрасте от 25 до 47 лет (медиана возраста 34 года; мужчин — 47, женщин — 43) и симптомами хронической сердечной недостаточности (ХСН) I—II функционального класса (ФК) NYHA, которым помимо традиционных клинических методов исследования выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца с отсроченным контрастированием гадолинием. Конечные точки исследования включали прогрессирование ХСН до III ФК NYHA, требующая госпитализации, желудочковые тахикардии и эмболические события.

**Результаты.** За период наблюдения от 6 до 90 мес (медиана наблюдения 25 мес) у 22 (24,4%) из 90 пациентов с изолированной НКМП симптомы ХСН прогрессировали до III ФК NYHA. Однофакторный анализ показал, что независимыми факторами риска прогрессирования ХСН являлись следующие характеристики: симптомы ХСН II ФК при исходном обследовании (ОР 2,2; 95% ДИ 1,0,3—4,8,  $p < 0,04$ ), снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ)  $\leq 50\%$  по данным МРТ сердца (ОР 9,1; 95% ДИ 3,2—26,0,  $p < 0,001$ ), увеличение конечно-систолического размера левого желудочка  $\geq 44$  мм (ОР 1,1; 95% ДИ 1,03—1,17,  $p < 0,003$ ) по данным трансторакальной эхокардиографии. У 14 (15,6%) пациентов развились желудочковые тахикардии, факторами риска которых были: желудочковая экстрасистолия (ЖЭС)  $> 500$  уд/мин при холтеровском мониторировании ЭКГ (ОР 5,8; 95% ДИ 1,9—17,6,  $p = 0,002$ ) и снижение GLS  $\leq 11\%$  (ОР 0,79; 95% ДИ 0,66—0,96,  $p < 0,018$ ). У 7 (7,8%) развились эмболические события, предикторами которых были: симптомы ФК СН II при исходном обследовании (ОР 12,7; 95% ДИ 1,6—10,2,  $p = 0,017$ ); наличие полной блокады левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ) (ОР 3,7; 95% ДИ 0,95—14,5,  $p = 0,058$ ) и фиброза миокарда по данным МРТ сердца (ОР 5,8; 95% ДИ 2—29,  $p = 0,032$ ). Двухлетняя бессобытийная выживаемость в исследуемой когорте составила 56,8% (95% ДИ 46,7—69,2).

**Заключение.** Факторами, ассоциированными с риском развития неблагоприятных событий, являются наличие при исходном обследовании симптомов ФК СН II NYHA, ФВ ЛЖ  $\leq 50\%$ , конечно-диастолический размер  $\geq 44$  мм, снижение GLS  $\leq 11\%$ , наличие фиброза миокарда по данным МРТ сердца, ПБЛНПГ и ЖЭС  $> 500$  уд/мин по данным суточного мониторирования ЭКГ, которые могут быть применены для идентификации пациентов с высоким риском развития неблагоприятных событий.

**Ключевые слова:** изолированная некомпактная кардиомиопатия, прогрессирующая сердечная недостаточность, желудочковые тахикардии, тромбоемболические события, факторы риска развития событий.

### Информация об авторах:

Комиссарова С.М. — <https://orcid.org/0000-0001-9917-5932>

Красько О.В. — <https://orcid.org/0000-0002-4150-282X>

Ринейская Н.М. — <https://orcid.org/0000-0002-1986-1367>

Севрук Т.В. — <https://orcid.org/0000-0003-3634-0616>

Устинова И.Б. — <https://orcid.org/0000-0003-1432-0470>

Автор, ответственный за переписку: Ринейская Н.М. — e-mail: [nadya.rin@gmail.com](mailto:nadya.rin@gmail.com)

### Как цитировать:

Комиссарова С.М., Красько О.В., Ринейская Н.М., Севрук Т.В., Устинова И.Б. Факторы риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с изолированной некомпактной кардиомиопатией. *Кардиологический вестник.* 2022;17(1):67–74. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221701167>

## Risk factors of adverse cardiovascular events in patients with isolated non-compaction cardiomyopathy

© S.M. KOMISSAROVA<sup>1</sup>, O.V. KRASKO<sup>2</sup>, N.M. RINEISKAYA<sup>1</sup>, T.V. SEVRUK<sup>1</sup>, I.B. USTINOVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology», Minsk, Republic of Belarus;

<sup>2</sup>United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

### Abstract

**Objective.** To identify the risk factors of adverse cardiovascular events in patients with isolated non-compaction cardiomyopathy (NCCM).

**Material and methods.** There were 90 patients with isolated NCCM aged 25 — 47 years (median 34 years; 47 men and 43 women) and symptoms of chronic heart failure (CHF) NYHA class I—II. In addition to conventional examination, all patients under-

went contrast-enhanced cardiac magnetic resonance. The endpoints of the study included progression of CHF up to NYHA class III requiring in-hospital treatment, ventricular tachyarrhythmias and embolic events.

**Results.** CHF symptoms progressed up to NYHA class III in 22 out of 90 (24.4%) patients with isolated NCCM throughout the follow-up period from 6 to 90 months (median 25 months). Univariate analysis showed that the following variables were independent risk factors of CHF progression: baseline symptoms of CHF NYHA class II (HR 2.2; 95% CI 1.03—4.8,  $p=0.04$ ), reduced LV EF  $\leq 50\%$  according to CMR (HR 9.1; 95% CI 3.2—26.0,  $p<0.001$ ), LV ESD  $\geq 44$  mm according to TTE (HR 1.1; 95% CI 1.03—1.17,  $p<0.003$ ). Fourteen (15.6%) patients developed ventricular tachyarrhythmias. Their risk factors were VPB  $>500$  beats/min on 24-hour ECG monitor (HR 5.8; 95% CI 1.9—17.6,  $p=0.002$ ) and GLS  $\leq 11\%$  (HR 0.79; 95% CI 0.66—0.96,  $p<0.018$ ). Seven (7.8%) patients developed embolic events. Their predictors were baseline symptoms of CHF class II (HR 12.7; 95% CI 1.6—10.2,  $p=0.017$ ); left bundle branch block (LBBB) (HR 3.7; 95% CI 0.95—14.5,  $p=0.058$ ) and myocardial fibrosis according to CMR (HR 5.8; 95% CI 2—29,  $p=0.032$ ). The 2-year event-free survival rate was 56.8% (95% CI; 46.7—69.2).

**Conclusion.** Risk factors of adverse events are baseline symptoms of CHF NYHA class II, LV EF  $\leq 50\%$ , LV ESD  $\geq 44$  mm, GLS  $\leq 11\%$ , and myocardial fibrosis according to CMR, LBBB and VPB  $>500$  beats/min according to 24-hour ECG monitoring. These parameters can be used to identify high-risk patients.

**Keywords:** isolated non-compaction cardiomyopathy, progressive heart failure, ventricular tachyarrhythmias, thromboembolic events, risk factors of events.

#### Information about the authors:

Komissarova S.M. — <https://orcid.org/0000-0001-9917-5932>

Krasko O.V. — <https://orcid.org/0000-0002-4150-282X>

Rineiska N.M. — <https://orcid.org/0000-0002-1986-1367>

Sevruk T.V. — <https://orcid.org/0000-0003-3634-0616>

Ustinova I.B. — <https://orcid.org/0000-0003-1432-0470>

**Corresponding author:** Rineiska N.M. — e-mail: [nadya.rin@gmail.com](mailto:nadya.rin@gmail.com)

#### To cite this article:

Komissarova SM, Krasko OV, Rineiska NM, Sevruk TV, Ustinova IB. Risk factors of adverse cardiovascular events in patients with isolated non-compaction cardiomyopathy. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(1):67–74. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221701167>

Некомпактная кардиомиопатия (НКМП) — генетически гетерогенная первичная кардиомиопатия, которая характеризуется интенсивно развитыми желудочковыми трабекулами в сочетании с глубокими, высланными эндокардом межтрабекулярными лакунами, не связанными с коронарным кровотоком и предрасполагающими к образованию тромбов [1]. НКМП была классифицирована как отдельная форма кардиомиопатии Американской кардиологической ассоциацией (АНА) в 2006 г. и отнесена к первичным генетическим кардиомиопатиям [2], Европейское общество кардиологов по-прежнему считает ее неклассифицированной кардиомиопатией [3].

НКМП является клинически гетерогенной кардиомиопатией с множеством сопутствующих фенотипов. В 2015 г. экспертами АНА выделены 9 различных фенотипов НКМП (изолированный, изолированный с аритмиями, дилатационный, гипертрофический, смешанный, рестриктивный, НКМП в сочетании с врожденными пороками сердца, правожелудочковая и бивентрикулярная НКМП) [4], тогда как в 2016 г. экспертами European Society of Cardiology (ESC) была предложена другая классификация (изолированная с нормальной функцией левого желудочка (ЛЖ), НКМП с дилатацией и дисфункцией ЛЖ, например, синдром Барта; НКМП в сочетании с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП), рестриктивной кардиомиопатией (РКМП) и аритмогенной правожелудочковой кардиомиопатией (АКПЖ); НКМП в сочетании с врожденными пороками сердца; сложные синдромы с несколькими полиорганными дефектами; приобретенные и потенциально обратимые НКМП; НКМП правого желудочка или бивентрикулярная) [5]. В литературе большинство когорт с НКМП анализировалось как еди-

ное целое, лишь некоторые из них были разделены на подгруппы. Например, изолированная форма НКМП соответствует эхокардиографическим (ЭхоКГ) критериям НКМП, но не имеет дилатации или гипертрофии ЛЖ, или подтипы с сопутствующей дилатацией или гипертрофией ЛЖ.

Первоначально термин «изолированная НКМП» использовался для случаев НКМП без врожденных пороков сердца и других структурных нарушений [6]. В настоящее время некоторые исследователи применяют этот термин для обозначения случаев НКМП с нормальной функцией сердца [7]. Изолированная НКМП характеризуется широким спектром клинических проявлений и вариативностью развития сердечно-сосудистых событий и исходов [8]. Клиническая картина может варьировать от бессимптомного течения до развития симптомов прогрессирующей сердечной недостаточности (СН), желудочковых тахикардий и тромбоэмболических событий, при этом наиболее часто такие проявления заболевания встречаются у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ [9]. Предыдущие исследования показали, что степень гипертрофики миокарда и его распространенность не были связаны с ремоделированием ЛЖ, а также с развитием неблагоприятных событий и исходов заболевания [10], тогда как фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) и отсроченное накопление гадолиния (LGE) являются основными прогностическими факторами, описанными до сих пор [11].

Варианты течения изолированной НКМП остаются не полностью охарактеризованными. Ранее в литературе изолированная НКМП описывалась как благоприятный вариант течения заболевания без серьезных сердечно-сосудистых осложнений [12]. Однако в последнее время отмечают вариативность развития сердечно-сосудистых событий и исходов у данной категории пациентов [13]. Существует необходи-

мость улучшения стратификации риска пациентов с НКМП, идентификации пациентов высокого риска для ранней профилактики развития неблагоприятных событий. В этом исследовании мы анализируем когорту пациентов с изолированной НКМП с целью описания особенностей вариантов течения заболевания, частоты развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и определения предикторов прогноза для улучшения прогностической стратификации.

**Цель исследования** — выявить факторы, ассоциированные с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями у больных с изолированной НКМП для идентификации пациентов высокого риска и оптимизации их ведения.

## Материал и методы

В РНПЦ «Кардиология» с 2012 по 2021 г. проспективно наблюдаются 197 пациентов с НКМП, из них у 90 (45,7%) — изолированный фенотип и у 107 (54,3%) — сочетание с другими кардиомиопатиями, в том числе у 93 (47,2%) пациентов диагностировано сочетание с ДКМП; у 14 (7,1%) — с ГКМП.

В данное исследование были включены только пациенты с изолированной формой НКМП (90 (45,7%) из 197 пациентов) в возрасте от 25 до 47 лет (медиана возраста 34 года; мужчин — 47, женщин — 43).

Критериями включения в исследование были наличие клинических проявлений НКМП, таких как симптомы ХСН I—II функционального класса (ФК) NYHA и визуальные критерии НКМП по результатам двух методов исследования (ЭхоКГ и МРТ сердца). По данным ЭхоКГ учитывались критерии R. Jenni и соавт. [14], включающие соотношение некомпактного (NC) и компактного (C) слоев NC/C >2,0 в конце систолы; многочисленные чрезмерно выдающиеся трабекулы и глубокие межтрабекулярные углубления; наличия >2 трабекулярных углублений, снабжаемых внутрижелудочковой кровью по данным цветного доплеровского анализа; по данным МРТ сердца критерии (S. Petersen) при конечно-диастолическом соотношении NC/C  $\geq$ 2,3 в одном из сегментов ЛЖ по длинным осям МРТ-изображения [15] и доли некомпактного миокарда >20% согласно критериям A. Jaquier [16]. Пациентов не включали в исследование, если они: были в возрасте младше 18 лет на момент включения в исследование; прошло менее 6 мес от включения в исследование; имелись симптомы СН III—IV ФК NYHA. Все участники дали добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Клинико-инструментальное обследование помимо стандартных методов обследования (осмотр, сбор индивидуального и семейного анамнеза, электрокардиография, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру) включало выполнение трансторакальной эхокардиографии (ТТЭ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) с отсроченным контрастированием. ЭхоКГ-исследование проводилось на сканере экспертного класса IE-33 фирмы PHILIPS и Vivid 7 фирмы General Electric в соответствии с объединенными рекомендациями Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации эхокардиографии, по количественной оценке, структуры и функции камер сердца [17]. Измерение продольной деформации миокарда недоплеровским методом (2D Strain) осуществлялось в трех апикальных позициях (апикальной четырехкамерной, апикальной двухкамерной позициях и позиции длинной оси ЛЖ) на ультразвуковой системе экспертного класса Vivid 7 Dimension (General

Electric, США) согласно рекомендациям ASE [18]. Показатели глобального продольного 2D Strain были проанализированы по 17-сегментной модели (6 базальных, 6 средних и 5 апикальных сегментов). Область интереса определяли в конце диастолы (пик комплекса QRS) по эндокардиальной и эпикардиальной границам для получения усредненных результатов по всей толще миокарда. Временные интервалы определялись автоматически от зубца R на электрокардиограмме. Конечно-систолическую продольную деформацию измеряли в момент закрытия аортального клапана. По каждому из сегментов автоматически в соответствующем цвете получали значения деформации. Для получения глобальной деформации вычисляли средние значения перечисленных параметров по трем апикальным позициям (по 17 сегментам ЛЖ). Продольная деформация имеет отрицательное значение, выражается в процентах от исходной длины волокна.

МРТ проводили на магнитно-резонансном томографе Magnetom Aera 1,5 T (Siemens, Германия) с использованием катушек Body 18 и электрокардиографической синхронизацией. Протокол МР-сканирования включал градиент-эхо последовательности с яркой кровью в кино-режиме (True Fast Imaging with Steady-state Precession) для морфологической и функциональной оценки, градиент-эхо последовательности инверсия-восстановление (Phase-Sensitive Inversion Recovery) с отсроченным контрастированием через 10 мин. При контрастировании внутривенно вводили парамагнитное контрастное средство на основе гадолиния Gd DTPA-BMA (омнискан, GE Healthcare Nycomed) в расчете 0,1 ммоль/кг. Изображения анализировали на удаленной рабочей станции с использованием оригинального программного обеспечения для МРТ-исследования сердца (Syngo.via — Siemens, Германия).

Пациенты получали следующее медикаментозное лечение: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (23,3%), бета-адреноблокаторы (42,2%), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (2,2%), непрямые антикоагулянты (11,1%), амиодарон (5,6%), соталол (5,6%).

**Конечные точки** исследования включали:

- прогрессирование ХСН от ФК I—II до III NYHA, требующее госпитализации;
- устойчивые желудочковые тахикардии и фибрилляция желудочков (ЖТ/ФЖ), требующие имплантации устройств (ИКД/CRT-D), внезапная сердечная смерть (ВСС) с успешной реанимацией;
- эмболические события (эмболический инсульт или транзиторная ишемическая атака, эмболический инфаркт миокарда, эмболия периферических артерий).

Степень выраженности ХСН была диагностирована на основании клинических данных, а также лабораторным маркером ХСН — уровнем Nt-proBNP.

## Статистический анализ

На первоначальном этапе проводился анализ соответствия вида распределения количественных показателей закону нормального распределения, который выполнялся с использованием критерия Шапиро—Уилка. В зависимости от соответствия/несоответствия вида распределения анализируемых признаков закону нормального распределения в расчетах использованы параметрические и непараметрические методы описательной статистики.

Количественные показатели исследования представлены медианой и квартилями в виде Me [Q25; Q75], в случае нормального распределения — средним и стандартным

отклонением в виде  $m \pm SD$ . Сравнение количественных показателей проводилось с помощью критерия Манна—Уитни для показателей, которые не подчинялись закону нормального распределения. Для нормально распределенных величин использовался критерий Стьюдента или Уэлча (для неравных дисперсий).

Качественные показатели представлены частотами и процентами в группе. При исследовании таблиц сопряженности применялся критерий хи-квадрат, в случае нарушения предположений, лежащих в основе критерия хи-квадрат, использовался точный критерий Фишера.

Для оценки влияния показателей, связанных с различными исходами, задействовали подход на базе конкурирующих рисков с использованием критерия Грея.

Для установления уровней показателей, связанных с неблагоприятными исходами, применялся алгоритм максимального ранга [19]. Оценка кумулятивной инцидентности осуществлялась по J. Kalbfleisch и соавт. [20].

Все расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 4.1 с помощью пакетов *survival*, *cmprsk* и *maxstat*.

Результаты анализа считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Исходные клинико-инструментальные характеристики пациентов с изолированной формой НКМП представлены в **табл. 1**. Медиана возраста установления диагноза составила 34 (25; 47) года, 47 (52,2%) были мужчины, средняя ФВ ЛЖ по данным ТТЭ составляла  $55,9 \pm 9,0\%$ , у 27 (30,7%) она была  $\leq 50\%$ ; по данным МРТ с отсроченным контрастированием средняя ФВ ЛЖ была  $53,0 \pm 10,0$ , у 33 (36,7%) она была  $\leq 50\%$ ; у 27 (30%) пациентов обнаружен фиброз миокарда.

За период наблюдения от 6 до 92 мес (медиана 25 мес) зарегистрированы неблагоприятные сердечно-сосудистые события у 47 (52,2%), из них прогрессирование ХСН до ФК III NYHA — у 22 (27,8%), желудочковые тахикардии — у 14 (22,2%), эмболические события — у 7 (8,9%) пациентов (**табл. 2**).

В группе пациентов с неблагоприятными событиями ( $n=43$ ) по сравнению с пациентами с их отсутствием ( $n=47$ ) значимо чаще наблюдались симптомы ХСН II ФК при исходном обследовании ( $p < 0,001$ ), систолическая дисфункция ЛЖ (ФВ ЛЖ  $\leq 50\%$ ) ( $p < 0,001$ ) по данным ТТЭ, как

**Таблица 1.** Исходные клинико-инструментальные показатели в зависимости от наличия/отсутствия неблагоприятных событий у пациентов с изолированным НКМП

**Table 1.** Baseline parameters depending on the presence/absence of adverse events in patients with isolated NCCM

| Исходный параметр   | Все пациенты с изолированной НКМП, $n=90$ | Группа без неблагоприятных событий, $n=47$ | Группа с событиями, $n=43$ | Значение $p$ |
|---|---|--|----------------------------|--------------|
| Клинические характеристики:                                   |   |  |                            |              |
| Возраст установки диагноза, лет, Ме (Q25; Q75)                | 34 (25; 47)                               | 33 (22; 46)                                | 35 (31; 48)                | 0,246        |
| Пол, $n$ (%):   |   |  |                            | 0,686        |
| ж   | 43 (47,8)                                 | 21 (44,7)                                  | 22 (51,2)                  | —            |
| м   | 47 (52,2)                                 | 26 (55,3)                                  | 21 (48,8)                  | —            |
| ФК СН NYHA, $n$ (%):  |   |  |                            | <0,001       |
| I   | 61 (67,8)                                 | 40 (85,1)                                  | 21 (48,8)                  | —            |
| II  | 29 (32,2)                                 | 7 (14,9)                                   | 22 (51,2)                  | —            |
| Наличие ПБЛНПГ, $n$ (%)                                       | 8 (8,9)                                   | 0  | 8 (18,6)                   | 0,006        |
| ЖЭС >500/сутки, $n$ (%)                                       | 26 (28,9)                                 | 8 (17)                                     | 18 (41,9)                  | 0,018        |
| Nt-proBNP, pg/ml, Ме (Q25; Q75)                               | 885 (672,5; 1277,5)                       | 737 (578,3; 882,5)                         | 987 (680; 1100,0)          | 0,056        |
| Показатели ЭхоКГ:   |   |  |                            |              |
| иОЛП, мл/м <sup>2</sup> , Ме (Q25; Q75)                       | 30,5 (26,3; 39,1)                         | 29,6 (26,2; 36,6)                          | 31,9 (26,4; 39,9)          | 0,573        |
| ФВ ЛЖ, %, $m \pm SD$  | $55 \pm 9$                                | $59 \pm 7$                                 | $50 \pm 9$                 | <0,001       |
| Число пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 50\%$ , $n$ (%)                 | 27 (30,7)                                 | 5 (10,9)                                   | 22 (52,4)                  | <0,001       |
| КДР, мм, $m \pm SD$   | $55 \pm 6$                                | $53 \pm 5$                                 | $56 \pm 6$                 | 0,029        |
| КСР, мм, $m \pm SD$   | $38 \pm 7$                                | $36 \pm 5$                                 | $39 \pm 7$                 | 0,025        |
| GLS, %, $m \pm SD$  | $13,2 \pm 4,9$                            | $10,9 \pm 4,4$                             | $15,3 \pm 4,4$             | <0,001       |
| Показатели МРТ сердца:  |   |  |                            |              |
| ФВ ЛЖ, %, $m \pm SD$  | $53 \pm 10$                               | $57 \pm 7$                                 | $48 \pm 10$                | <0,001       |
| ФВ ЛЖ $\leq 50\%$ , $n$ (%)                                   | 33 (36,7)                                 | 9 (19,1)                                   | 24 (55,8)                  | <0,001       |
| Наличие фиброза, $n$ (%)                                      | 27 (30)                                   | 7 (14,9)                                   | 20 (46,5)                  | 0,002        |
| % массы фиброза у пациентов с наличием фиброза, Ме (Q25; Q75) | 7,9 (0,6; 50)                             | 5 (4,5; 5,4)                               | 10,4 (6,0; 25)             | 0,011        |
| Число сегментов с NC, Ме (Q25; Q75)                           | 4 (3; 6)                                  | 4 (2; 5)                                   | 4 (3; 6)                   | 0,429        |
| NC/C, Ме (Q25; Q75)   | 2,3 (2,3; 4,7)                            | 2,3 (2; 4)                                 | 2,3 (2; 4,3)               | 0,439        |
| % массы NC, Ме (Q25; Q75)                                     | 24,9 (21; 30,2)                           | 23,9 (20; 29,5)                            | 25,4 (21,7; 30,8)          | 0,550        |

**Примечание.** НКМП — некомпактная кардиомиопатия;  $n$  — количество пациентов; Ме — медиана, межквартильный диапазон; ФК СН — функциональный класс сердечной недостаточности; ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса; ЖЭС — желудочковая экстрасистолия; иОЛП — индекс объема левого предсердия; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка; СДЛА — систолическое давление легочной артерии; GLS — глобальная продольная деформация ЛЖ; NC — некомпактный слой миокарда; NC/C — соотношение некомпактного миокарда к компактному.

и МРТ сердца, чаще регистрировалась полная блокада левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ) ( $p < 0,006$ ) и доля пациентов с ЖЭС  $> 500$  в сут ( $p < 0,018$ ) по данным ХМ ЭКГ, ча-

ще выявляли фиброз миокарда ( $p < 0,002$ ) и большую массу фиброза миокарда ( $p < 0,011$ ) по данным МРТ сердца с отсроченным контрастированием (табл. 1).

**Таблица 2. Частота клинических конечных точек у пациентов с иНКМП**

**Table 2. Incidence of clinical endpoints in patients with isolated NCCM**

| Клинические конечные точки          | Число пациентов |
|-------------------------------------|-----------------|
| I Прогрессирование СН до ФК III     | 22              |
| II Желудочковые аритмии             | 14              |
| Устойчивая ЖТ                       | 2               |
| Неустойчивая ЖТ                     | 11              |
| Имплантация ИКД                     | 1               |
| III Эмболические события            | 7               |
| Эмболический инсульт                | 1               |
| Эмболический инфаркт миокарда       | 4               |
| Периферические артериальные эмболии | 2               |
| Все события                         | 43              |

*Примечание.* СН — сердечная недостаточность; ФК — функциональный класс; ЖТ — желудочковая тахикардия; ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор.

Для анализа факторов, ассоциированных с неблагоприятными событиями, такими как прогрессирование ХСН, развитие желудочковых тахикардий и тромбоэмболических событий были проанализированы клинические и структурно-функциональные показатели, определяемые при исходном обследовании (табл. 3). При однофакторном анализе независимыми факторами прогрессирования ХСН до III ФК являлись следующие характеристики: симптомы ХСН II ФК при исходном обследовании (ОР 2,2; 95% ДИ 1,03–4,8,  $p < 0,04$ ), снижение ФВ ЛЖ  $\leq 50\%$  по данным МРТ сердца (ОР 9,1; 95% ДИ 3,2–26,0,  $p < 0,001$ ), увеличение КСР ЛЖ  $\geq 44$  мм (ОР 1,1; 95% ДИ 1,03–1,17,  $p < 0,003$ ) и снижение уровня GLS  $\leq 11\%$  (ОР 0,89; 95% ДИ 0,8–0,99,  $p = 0,036$ ). Фиброз миокарда по данным МРТ не показал значимой ассоциации с прогрессированием ХСН.

На кривой кумулятивной инцидентности в течение первых 30 мес наблюдения представлена частота развития прогрессирования ХСН в зависимости от ФВ ЛЖ (рис. 1) и от уровня глобальной продольной деформации ЛЖ (GLS)

**Таблица 3. Клинические характеристики пациентов с учетом конечных точек**

**Table 3. Clinical characteristics of patients depending on the endpoints**

| Исходные параметры                             | Пациенты с СН, $n=22$ |                  |           | Пациенты с ЖТ, $n=14$ |                   |       | Пациенты с эмболическими событиями, $n=7$ |                 |       |
|--|-----------------------|------------------|-----------|-----------------------|-------------------|-------|---|-----------------|-------|
|  | Характеристика        | ОР (95% ДИ)      | $p$       | Характеристика        | ОР (95% ДИ)       | $p$   | Характеристика                            | ОР (95% ДИ)     | $p$   |
| Клинические характеристики:                    |                       |                  |           |                       |                   |       |   |                 |       |
| Возраст установки диагноза, лет, Ме (Q25; Q75) | 36 (31; 44)           | —                | 0,944     | 44 (27; 55)           | —                 | 0,277 | 36 (33; 42)                               | —               | 0,933 |
| Пол, $n$ (%):                                  |                       |                  |           |                       |                   |       |   |                 |       |
| ж  | 10 (45,5)             | —                | ref       | 9 (64,3)              | —                 | ref   | 3 (42,9)                                  | —               | ref   |
| м  | 12 (54,5)             | —                | 0,668     | 5 (35,7)              | —                 | 0,239 | 4 (57,1)                                  | —               | 0,687 |
| ФК СН NYHA, $n$ (%):                           |                       |                  |           |                       |                   |       |   |                 |       |
| I  | 11 (50)               | —                | ref       | 9 (64,3)              | —                 | ref   | 1 (14,3)                                  | —               | ref   |
| II   | 11 (50)               | 2,2 (1,03–4,8)   | 0,041     | 5 (35,7)              | —                 | 0,853 | 6 (85,7)                                  | 12,7 (1,6–102)  | 0,017 |
| Наличие ПБЛНПГ, $n$ (%)                        | 4 (18,2)              | 2,6 (0,95–7,0)   | 0,064     | 2 (14,3)              | —                 | 0,499 | 2 (28,6)                                  | 3,7 (0,95–14,5) | 0,058 |
| ЖЭС $> 500$ /сутки, $n$ (%)                    | 6 (27,3)              | —                | 0,445     | 10 (71,4)             | 5,8 (1,9–17,6)    | 0,002 | 2 (28,6)                                  | —               | 0,817 |
| Показатели ЭхоКГ:                              |                       |                  |           |                       |                   |       |   |                 |       |
| иОЛП, мл/м <sup>2</sup> , Ме (Q25; Q75)        | 30 (25; 39)           | —                | 0,519     | 33 (29; 40)           | —                 | 0,453 | 30 (27; 38)                               | —               | 0,167 |
| Число пациентов с ФВ ЛЖ $< 50\%$ , $n$ (%)     | 16 (76,2)             | 9,4 (3,7–24,2)   | $< 0,001$ | 4 (28,6)              | —                 | 0,810 | 2 (28,6)                                  | —               | 0,847 |
| КСР, мм, Ме (Q25; Q75)                         | 60 (49; 66)           | —                | 0,470     | 59 (53; 64)           | —                 | 0,104 | 58 (52; 63)                               | —               | 0,985 |
| КСР ЛЖ, мм, Ме (Q25; Q75)                      | 44 (36; 46)           | 1,1 (1,03–1,17)* | 0,003     | 39 (34; 41)           | —                 | 0,934 | 37 (32; 42)                               | —               | 0,669 |
| GLS, %, Ме (Q25; Q75)                          | 8,85 (7,85; 13,6)     | 0,89 (0,8; 0,99) | 0,036     | 8,3 (7,8; 10,25)      | 0,79 (0,66; 0,96) | 0,018 | 11 (9,9; 15,3)                            | —               | 0,957 |
| Показатели МРТ сердца:                         |                       |                  |           |                       |                   |       |   |                 |       |
| ФВ ЛЖ $\leq 50\%$ , $n$ (%)                    | 18 (81,8)             | 9,1 (3,2; 26)    | $< 0,001$ | 2 (14,3)              | 0,2 (0,05; 1,0)   | 0,054 | 4 (57,1)                                  | —               | 0,291 |
| Наличие фиброза, $n$ (%)                       | 10 (45,5)             | —                | 0,148     | 5 (35,7)              | —                 | 0,842 | 5 (71,4)                                  | 5,8 (1,2–29)    | 0,032 |

*Примечание.* \* ОР приведено в расчете на единицу измерения. СН — сердечная недостаточность; ЖТ — желудочковая тахикардия;  $n$  — количество пациентов; Ме — медиана; межквартильный диапазон; ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал; ФК СН — функциональный класс сердечной недостаточности; ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса; ЖЭС — желудочковая экстрасистолия; иОЛП — индекс объема левого предсердия; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; КСР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка; GLS — глобальная продольная деформация ЛЖ.



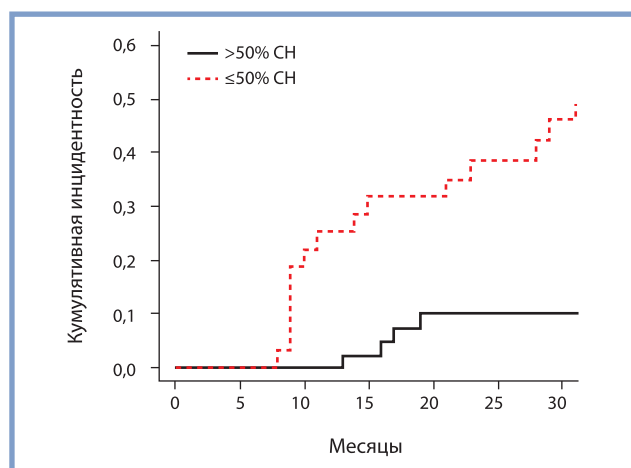


Рис. 1. Кумулятивная инцидентность ХСН-событий для пациентов с различным уровнем ФВ ЛЖ (критерий Грея,  $p < 0,001$ ).

Fig. 1. Cumulative incidence of CHF for patients with different LV EF (Gray test,  $p < 0,001$ ).

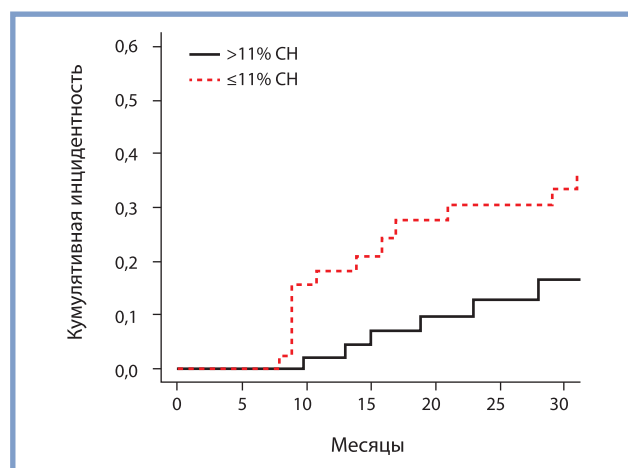


Рис. 2. Кумулятивная инцидентность ХСН-событий для пациентов с различным уровнем GLS (критерий Грея,  $p = 0,025$ ).

Fig. 2. Cumulative incidence of CHF for patients with different GLS (Gray test,  $p = 0,025$ ).

Таблица 4. Двухлетняя кумулятивная инцидентность развития неблагоприятных событий

Table 4. Cumulative 2-year incidence of adverse events

| Факторы               | Прогрессирование ХСН | Желудочковые тахикардии | Эмболические события |
|-----------------------|----------------------|-------------------------|----------------------|
| ФВ ЛЖ >50%            | 9,6±4,6              | 20,9±6,1                | 6,0±3,5              |
| ФВ ЛЖ ≤50%            | 38,5±9,0             | 6,3±4,4                 | 9,7±5,4              |
| p-value Критерий Грея | <0,001               | 0,023                   | 0,33                 |
| GLS >11%              | 12,6±5,4             | 7,1±4,1                 | 6,7±3,8              |
| GLS ≤11%              | 30,3±7,8             | 25,3±7,4                | 8,1±4,6              |
| p-value Критерий Грея | 0,025                | 0,011                   | 0,55                 |

Примечание. ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; GLS — глобальная продольная деформация ЛЖ.

(рис. 2). Двухлетняя кумулятивная инцидентность события «прогрессирование ХСН до ФК III NYHA» в зависимости от ФВ ЛЖ и от уровня GLS представлена в табл. 4.

Желудочковые тахикардии зарегистрированы у 14 (22,2%) пациентов, в том числе устойчивая ЖТ у 3, из них с необходимостью имплантации ИКД — у 1 пациента; неустойчивая ЖТ — у 11 пациентов. Однофакторный анализ показал, что такие характеристики, как частота ЖЭС >500 уд/мин (ОР 5,8; 95% ДИ 1,9—17,6,  $p = 0,002$ ), снижение уровня GLS ≤11% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,66—0,96,  $p < 0,018$ ) по данным 2 D Strain и ФВ ЛЖ >50% по данным МРТ сердца были ассоциированы с желудочковыми тахикардиями. Определен пороговый неблагоприятный уровень показателя GLS, который составил ≤11% [19]. На кривой кумулятивной инцидентности в течение первых 30 мес наблюдения представлена частота развития желудочковой тахикардии в зависимости от величины ФВ ЛЖ (рис. 3) и уровня GLS (рис. 4). Двухлетняя кумулятивная инцидентность развития желудочковой тахикардии в зависимости от величины ФВ ЛЖ и уровня GLS представлена в табл. 4.

Тромбоэмболические события (ТЭС) были выявлены у 7 (8,9%) пациентов, в том числе эмболический инсульт — у 1 пациента, эмболический инфаркт миокарда — у 4, периферические эмболии — у 2 больных. Однофакторный анализ показал, что характеристиками, ассоциированными с ТЭС, были ФК СН II (ОР 12,7; 95% ДИ 1,6—10,2,  $p = 0,017$ ), наличие ПБЛНПГ (ОР 3,7; 95% ДИ 0,955—14,5,  $p = 0,058$ ) и фиброза миокарда (ОР 5,8; 95% ДИ 2—29,  $p = 0,032$ ).

С другой стороны, пациенты с сохраненной ФВ ЛЖ (ФВ ЛЖ >50%), с отсутствием дилатации ЛЖ, ПБЛНПГ, фиброза миокарда представляли группу без риска развития неблагоприятных событий. Двухлетняя бессобытийная выживаемость в исследуемой когорте составила 56,8% (95% ДИ; 46,7—69,2).

## Обсуждение

В исследуемой когорте из 90 пациентов с изолированной формой НКМП за период наблюдения неблагоприятные события встречались у 43 (47,8%) пациентов, в том числе прогрессирование ХСН до III ФК у 22 (24,4%) пациентов; желудочковые тахикардии — у 14 (15,6%), тромбоэмболические события — у 7 (7,8%) пациентов. Двухлетняя бессобытийная выживаемость в исследуемой когорте составила 56,8% (95% ДИ; 46,7—69,2).

Факторами, ассоциированными с неблагоприятными событиями, являлись наличие ФК СН II NYHA при исходном обследовании, ФВ ЛЖ ≤50%, КСР ≥44 мм, наличие ЖЭС >500 в сутки, GLS ≤11% по данным 2 Strain, ПБЛНПГ и фиброз миокарда. Результаты данного исследования согласуются с данными последнего метаанализа, включавшего 12 исследований и 1028 пациентов с медианой наблюдения 2,5 [2,1—2,9] года, в котором сообщалось о частоте госпитализаций по поводу ХСН у пациентов с НКМП, составляющей 3,53 (95% ДИ; 2,5—4,11) на 100 человеко-лет. Регрессионный анализ выявил положительную связь между долей ФК II ХСН NYHA на исходном уровне и частотой го-

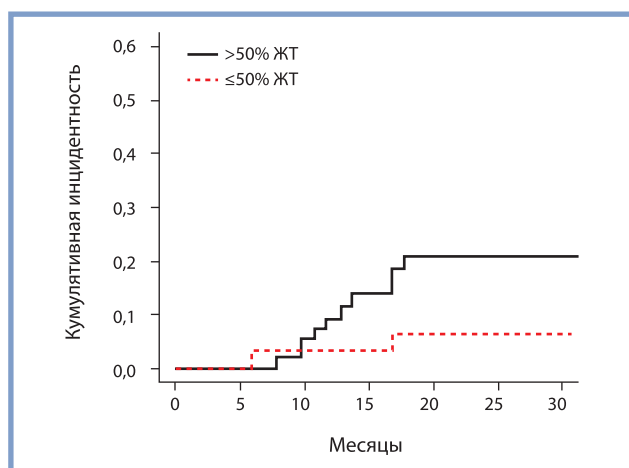


Рис. 3. Кумулятивная инцидентность ЖТ-событий для пациентов с различным уровнем ФВ ЛЖ (критерий Грея,  $p=0,023$ ).

Fig. 3. Cumulative incidence of VT for patients with different LV EF (Gray test,  $p=0.023$ ).

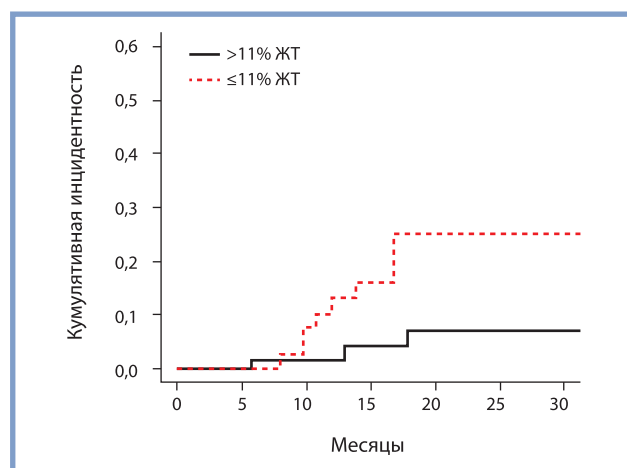


Рис. 4. Кумулятивная инцидентность ЖТ-событий для пациентов с различным уровнем GLS (критерий Грея,  $p=0,011$ ).

Fig. 4. Cumulative incidence of VT for patients with different GLS (Gray test,  $p=0.011$ ).

спитализаций при последующем наблюдении (коэффициент регрессии 0,04 на 1% увеличения доли ФК СН II NYHA,  $p=0,049$  [10]. Регрессионный анализ показал также, что ФВ ЛЖ, а не степень трабекулярности ЛЖ становилась независимым предиктором неблагоприятных событий и исходов у пациентов с НКМП. Наличие фиброза миокарда по данным МРТ было также ассоциировано с плохим исходом у пациентов с НКМП вне зависимости от дилатации ЛЖ [21] или ФВ ЛЖ [11]. В данной когорте пациентов с изолированной НКМП ФВ ЛЖ  $\leq 50\%$  по результатам МРТ сердца была независимым предиктором прогрессирования ХСН (ОР 9,1; 95% ДИ 3,2—26,0,  $p<0,001$ ), что согласуется с результатами предыдущих исследований [10], однако наличие фиброза миокарда не ассоциировано с данным событием.

Важно отметить, что большинство аритмических событий в данной когорте произошли у пациентов, у которых нет соответствующих критериев для имплантации ИКД. В ряде исследований показано, что наличие фиброза миокарда всегда ассоциируется с жизнеугрожающими аритмиями и ВСС при других кардиомиопатиях, таких как ДКМП, ГКМП, даже при отсутствии систолической дисфункции [22, 23]. Однако в наблюдаемой когорте пациентов с изолированной НКМП фиброз миокарда не стал фактором, ассоциированным с прогрессированием ХСН и развитием желудочковых тахикардий, что, по-видимому, связано с небольшим числом пациентов с обнаруженным заместительным фиброзом миокарда (30% пациентов). В данном исследовании мы доказали роль GLS в прогнозировании желудочковых тахикардий с пороговым уровнем значений  $\leq 11\%$  и результаты однофакторного анализа выявили ассоциацию уменьшения GLS  $\leq 11\%$  (ОР 0,79; 95% ДИ 0,66—0,96,  $p<0,018$ ) с риском развития желудочковых тахикардий. До настоящего времени проведено небольшое количество исследований о про-

гностической ценности показателя глобальной продольной деформации у пациентов с НКМП, при этом анализировались небольшие выборки пациентов и обсуждались различные пороговые значения этого показателя для прогнозирования исходов заболевания [24, 25].

Наличие фиброза миокарда показало свою связь с ТЭС (ОР 5,8, 95% ДИ 1,2—29,  $p=0,032$ ), кроме того, с ТЭС также были ассоциированы ФК СН II NYHA при исходном обследовании (ОР 12,7 95% ДИ 1,6—102,  $p=0,017$ ) и наличие ПБЛНПГ (ОР 3,7, 95% ДИ 0,95—14,5,  $p=0,058$ ). По данным когортных [26] исследований, ТЭС в основном возникают у пациентов с НКМП с симптомами ХСН, систолической дисфункцией и наличием ФП, также показано, что около 10—15% пациентов переносят ТЭС [10]. Застой кровотока может появиться в глубоких межтрабекулярных углублениях в зоне некомпактного миокарда, особенно при снижении сократительной функции ЛЖ.

Наше исследование продемонстрировало, что 47,8% пациентов с изолированной НКМП имеет риск развития неблагоприятных событий, в том числе риск прогрессирования ХСН у 24,4%, желудочковых тахикардий у 15,6% и тромбоэмболических событий у 7,8% пациентов. Факторами, ассоциированными с риском развития неблагоприятных событий, являются: наличие при исходном обследовании ФК СН II NYHA, ФВ ЛЖ  $\leq 50\%$ , КДР  $\geq 44$  мм, наличие ЖЭС  $>500$  в сутки, GLS  $\leq 11\%$  по данным 2 Strain, ПБЛНПГ и фиброза миокарда по данным МРТ с отсроченным контрастированием, которые могут быть применены для идентификации пациентов с высоким риском развития неблагоприятных событий.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gati S, Chandra N, Bennett RL, Reed M, Kervio G, Panoulas VF, Ghani S, Sheikh N, Zaidi A, Wilson M, Papadakis M, Carré F, Sharma S. Increased left ventricular trabeculation in highly trained athletes: do we need

more stringent criteria for the diagnosis of left ventricular non-compaction in athletes? *Heart*. 2013;99(6):401-408. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-303418>

2. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113(14):1807-1816. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287>
3. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *European Heart Journal*. 2007;29(2):2700-276. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm342>
4. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kühl U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Lancet*. 2015;386:813-825. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61282-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61282-4)
5. Sandhu R, Finkelhor RS, Gunawardena DR, Bahler RC. Prevalence and Characteristics of Left Ventricular Noncompaction in a Community Hospital Cohort of Patients with Systolic Dysfunction. *Echocardiography*. 2008;25:8-12. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2007.00560.x>
6. Arbustini E, Favalli V, Narula N, Serio A, Grasso M. Left Ventricular Noncompaction: A Distinct Genetic Cardiomyopathy? *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(9):949-966. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.096>
7. Nel S, Khandheria BK, Libhaber E, Peters F, Ferreira Dos Santos C, Matioda H, Grinter S, Maharaj N, Essop MR. Prevalence and significance of isolated left ventricular non-compaction phenotype in normal black Africans using echocardiography. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020;30:100585. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100585>
8. Murphy RT, Thaman R, Blanes JG, Ward D, Sevdalis E, Papra E, Kiotseoglou A, Tome MT, Pellerin D, McKenna WJ, Elliott PM. Natural history and familial characteristics of isolated left ventricular non-compaction. *Eur Heart J*. 2005;26(2):187-192. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi025>
9. Oechslin EN, Attenhofer Jost CH, Rojas JR, Kaufmann PA, Jenni R. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(2):493-500. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)00755-5](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00755-5)
10. Aung N, Doimo S, Ricci F, Sanghvi MM, Pedrosa C, Woodbridge SP, Al-Balah A, Zemrak F, Khanji MY, Munroe PB, Naci H, Petersen SE. Prognostic Significance of Left Ventricular Noncompaction: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020;13(1):e009712. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.119.009712>
11. Grigoratos C, Barison A, Ivanov A, Andreini D, Amzulescu MS, Mazurkiewicz L, De Luca A, Grzybowski J, Masci PG, Marczak M, Heitner JF, Schwitler J, Gerber BL, Emdin M, Aquaro GD. Meta-Analysis of the Prognostic Role of Late Gadolinium Enhancement and Global Systolic Impairment in Left Ventricular Noncompaction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(11 Pt 1):2141-2151. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.12.029>
12. Ritter M, Oechslin E, Sütsch G, Attenhofer C, Schneider J, Jenni R. Isolated noncompaction of the myocardium in adults. *Mayo Clin Proc*. 1997;72(1):26-31. <https://doi.org/10.4065/72.1.26>
13. Ross SB, Jones K, Blanch B, Puranik R, McGeechan K, Barratt A, Semsarian C. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of left ventricular non-compaction in adults. *Eur Heart J*. 2020;41(14):1428-1436. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz317>
14. Jenni R, Oechslin E, Schneider J, Attenhofer Jost C, Kaufmann PA. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart*. 2001;86(6):666-671. <https://doi.org/10.1136/heart.86.6.666>
15. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, Robson MD, Francis JM, Anderson RH, Watkins H, Neubauer S. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(1):101-105. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.03.045>
16. Jacquier A, Thuny F, Jop B, Giorgi R, Cohen F, Gaubert JY, Vidal V, Bartoli JM, Habib G, Moulin G. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *European Heart Journal*. 2010;31(9):1098-1104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp595>
17. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography; European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7(2):79-108. <https://doi.org/10.1016/j.euje.2005.12.014>
18. Chan J, Shiino K, Obonyo NG, Hanna J, Chamberlain R, Small A, Scialia IG, Scialia W, Yamada A, Hamilton-Craig CR, Scialia GM, Zamorano JL. Left Ventricular Global Strain Analysis by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography: The Learning Curve. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(11):1081-1090. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.06.010>
19. Lausen B, Hothorn T, Bretz F, Schumacher M. Assessment of Optimal Selected Prognostic Factors. *Biometrical Journal*. 2004;46(3):364-374. <https://doi.org/10.1002/bimj.200310030>
20. Kalbfleisch JD, Prentice RL. *The statistical analysis of failure time data*. John Wiley & Sons; 2011. <https://doi.org/10.1002/9781118032985>
21. Andreini D, Pontone G, Bogaert J, Roghi A, Barison A, Schwitler J, Mush-taq S, Vovas G, Sormani P, Aquaro GD, Monney P, Segurini C, Guglielmo M, Conte E, Fusini L, Dello Russo A, Lombardi M, Gripari P, Bag-giano A, Fiorentini C, Lombardi F, Bartorelli AL, Pepi M, Masci PG. Long-Term Prognostic Value of Cardiac Magnetic Resonance in Left Ven-tricle Noncompaction: A Prospective Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(20):2166-2181. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.08.053>
22. Di Marco A, Anguera I, Schmitt M, Klem I, Neilan TG, White JA, Sramko M, Masci PG, Barison A, McKenna P, Mordi I, Haugaa KH, Leyva F, Rodriguez Capitán J, Satoh H, Nabeta T, Dallaglio PD, Campbell NG, Sabaté X, Cequier Á. Late gadolinium enhancement and the risk for ventricu-lar arrhythmias or sudden death in dilated cardiomyopathy. *JACC Heart Fail*. 2017;5(1):28-38. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.09.017>
23. Halliday BP, Gulati A, Ali A, Guha K, Newsome S, Arzanauskaitė M, Vas-siliou VS, Lota A, Izgi C, Tayal U, Khalique Z, Stirrat C, Auger D, Pareek N, Ismail TF, Rosen SD, Vazir A, Alpendurada F, Gregson J, Frenneaux MP, Cowie MR, Cleland JGF, Cook SA, Pennell DJ, Prasad SK. Associa-tion between midwall late gadolinium enhancement and sudden cardiac death in patients with dilated cardiomyopathy and mild and moderate left ventricular systolic dysfunction. *Circulation*. 2017;135(22):2106-2115. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026910>
24. Arunamata A, Stringer J, Balasubramanian S, Tacy TA, Silverman NH, Punn R. Cardiac Segmental Strain Analysis in Pediatric Left Ventricular Noncom-paction Cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(6):763-773.e1. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2019.01.014>
25. Huttin O, Venner C, Frikha Z, Voilliot D, Marie PY, Aliot E, Sadoul N, Juillièrre Y, Brembilla-Perrot B, Selton-Suty C. Myocardial deformation pat-tern in left ventricular non-compaction: Comparison with dilated cardiomy-opathy. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2014;5:9-14. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2014.11.001>
26. Stöllberger C, Blazek G, Dobias C, Hanafin A, Wegner C, Finsterer J. Fre-quency of stroke and embolism in left ventricular hypertrabeculation/non-compaction. *Am J Cardiol*. 2011;108(7):1021-1023. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.05.039>

Поступила 14.01.2022

Received 14.01.2022

Принята к печати 27.01.2022

Accepted 27.01.2022

## Ранние и годовые результаты коронарного шунтирования у пациентов с диаметром коронарных артерий менее 1,5 мм и их сравнение с результатами операций у пациентов с более крупными сосудами сердца

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

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Изучить эффективность коронарного шунтирования (КШ) у больных с диаметром коронарных артерий (КА) менее 1,5 мм по сравнению с результатами шунтирования у пациентов с более крупными сосудами.

**Материал и методы.** Проанализированы ранние и годовые результаты КШ в двух псевдорандомизированных группах больных: в исследуемой 1-й группе — 100 пациентов со множественными поражениями КА диаметром менее 1,5 мм в зоне микрохирургических анастомозов и во 2-й группе сравнения, в которой КШ выполнялось с КА диаметром более 1,5 мм (тоже 100 наблюдений). 1-я группа разделена на 2 подгруппы — пациенты с КА  $\leq 1,5$  мм ( $n=61$ ) и с КА  $\leq 1$  мм ( $n=39$ ). Пациентам с подозрением на клинику ишемической болезни сердца при годовом наблюдении были проведены клинические обследования с контрольной мультиспиральной компьютерной томографией или прямой шунтографией.

**Результаты.** При исследовании госпитальных результатов единственный случай периперационного инфаркта миокарда с последующим летальным исходом отмечен в группе с КА  $\leq 1$  мм. Через год зафиксировано 6 (11,3%) случаев рецидива стенокардии выше I функционального класса у пациентов с КА  $\leq 1,5$  мм, 11 (30,6%) случаев с шунтированием КА  $\leq 1$  мм и 8 (9,2%) случаев у больных после шунтирования КА  $> 1,5$  мм. В группе с КА  $\leq 1,5$  мм умерло 2 (3,8%) пациента, в группе с КА  $\leq 1$  мм — 1 (2,7%) пациент, в контрольной группе летальные случаи не зарегистрированы. Частота повторных реваскуляризаций примерно одинаковая и статистически не различалась — по 1 случаю в каждой из исследуемых подгрупп (1,9% у пациентов с КА  $\leq 1,5$  мм и 2,9% — с КА  $\leq 1$  мм соответственно) и 2 (2,3%) случая в группе сравнения. По данным шунтографии в течение года после операции в исследуемой группе было 8 случаев несостоятельных аутовенозных шунтов к КА  $\leq 1,5$  мм и 9 случаев — к КА  $\leq 1$  мм, из которых в 2 наблюдениях выявлено поражение маммарных шунтов. В контрольной группе неудовлетворительные результаты к КА  $> 1,5$  мм зарегистрированы в 7 случаях и 1 случай окклюзии аутовенозного шунта к ветви КА  $\leq 1$  мм.

**Заключение.** Наше исследование свидетельствует о высокой эффективности выполнения полной реваскуляризации миокарда у больных с КА  $\leq 1,5$  мм. В группе с КА  $\leq 1$  мм в госпитальном периоде отмечалась тенденция к развитию периперационного инфаркта миокарда с летальным исходом и большая частота окклюзий шунтов у пациентов через год, в связи с чем необходима дальнейшая разработка техники и тактики шунтирования артерий  $\leq 1$  мм в зоне анастомозов.

**Ключевые слова:** коронарное шунтирование, микрохирургия коронарных артерий, артерии менее 1,5 мм.

### Информация об авторах:

Зайковский В.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-3312-9447>; e-mail: [vzaikovskii@gmail.com](mailto:vzaikovskii@gmail.com)

Ширяев А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-3325-9743>; e-mail: [evsey101@mail.ru](mailto:evsey101@mail.ru)

Акчурин Р.С. — <https://orcid.org/0000-0002-2105-8258>; e-mail: [rsakchurin@list.ru](mailto:rsakchurin@list.ru)

Васильев В.П. — <https://orcid.org/0000-0002-2297-6026>; e-mail: [vladpetrovich@mail.ru](mailto:vladpetrovich@mail.ru)

Галяутдинов Д.М. — <https://orcid.org/0000-0002-0257-1398>; e-mail: [damirmaga@mail.ru](mailto:damirmaga@mail.ru)

Власова Э.Е. — <https://orcid.org/0000-0003-2925-244X>; e-mail: [docelina@yandex.ru](mailto:docelina@yandex.ru)

Андреев А.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7759-049X>; e-mail: [sinalp@bk.ru](mailto:sinalp@bk.ru)

Мукимов Ш.Д. — <https://orcid.org/0000-0001-6191-5210>; e-mail: [shohruhukimov@mail.ru](mailto:shohruhukimov@mail.ru)

**Автор, ответственный за переписку:** Зайковский В.Ю. — e-mail: [vzaikovskii@gmail.com](mailto:vzaikovskii@gmail.com)

### Как цитировать:

Зайковский В.Ю., Ширяев А.А., Акчурин Р.С., Васильев В.П., Галяутдинов Д.М., Власова Э.Е., Андреев А.В., Мукимов Ш.Д. Ранние и годовые результаты коронарного шунтирования у пациентов с диаметром коронарных артерий менее 1,5 мм и их сравнение с результатами операций у пациентов с более крупными сосудами сердца. *Кардиологический вестник*. 2022;17(1):75–83. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221701175>

## Early and annual outcomes of coronary artery bypass grafting in patients with coronary arteries less than 1.5 mm and their comparison with postoperative outcomes in patients with larger coronary arteries

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

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

### Abstract

**Objective.** To compare the early and long-term results of coronary artery bypass grafting (CABG) in patients with coronary artery (CA) diameter less than 1.5 mm compared to those with larger vessels.

**Material and methods.** The results of CABG were studied in 2 groups of patients: the study group ( $n=100$ ) — multiple lesions of CA with a diameter of less than 1.5 mm within the anastomosis site; the control group ( $n=100$ ) — patients with CA diameter  $>1.5$  mm. The main group was divided into 2 subgroups — patients with CA  $\leq 1.5$  mm ( $n=61$ ) and  $\leq 1$  mm ( $n=39$ ). Patients with suspected angina pectoris underwent postoperative CT or angiography.

**Results.** The only perioperative myocardial infarction with lethal outcome was diagnosed in the group with CA  $\leq 1$  mm. A year later, there were 6 cases (11.3%) of recurrent angina pectoris NYHA class  $>I$  in patients with CA  $\leq 1.5$  mm, 11 cases (30.6%) in patients with CA  $\leq 1$  mm and 8 cases in patients with CA  $>1.5$  mm (9.2%). Two (3.8%) patients died in the group with CA  $\leq 1.5$  mm and 1 patient (2.7%) in the group with CA  $\leq 1$  mm. No mortality was observed in the control group. Incidence of repeated revascularizations was similar (1 (1.9%) patient with CA  $\leq 1.5$  mm, 1 (2.9%) patient with CA  $\leq 1$  mm and 2 (2.3%) patients in the control group). According to CT-angiography data, there were 8 cases of unsatisfactory results in patients with CA  $\leq 1.5$  mm and 9 cases — to the CA  $\leq 1$  mm. In the control group, there were 7 cases of autovenous bypasses with unsatisfactory flow to CA  $>1.5$  mm and 1 case of venous graft occlusion to CA  $\leq 1$  mm.

**Conclusion.** Our study demonstrates an efficacy of complete myocardial revascularization in patients with coronary arteries  $\leq 1.5$  mm. At the same time, CABG for lesions of coronary arteries  $\leq 1$  mm showed worse in-hospital results and higher incidence of graft occlusions in postoperative period. Therefore, further development of surgical technique for revascularization of coronary arteries  $\leq 1$  mm is required.

**Keywords:** coronary artery bypass grafting, microsurgery of coronary arteries, arteries less than 1.5 mm.

### Information about the authors:

Zaikovskii V.Y. — <https://orcid.org/0000-0002-3312-9447>; e-mail: [vzaikovskii@gmail.com](mailto:vzaikovskii@gmail.com)

Shiryayev A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3325-9743>; e-mail: [evsey101@mail.ru](mailto:evsey101@mail.ru)

Akchurin R.S. — <https://orcid.org/0000-0002-2105-8258>; e-mail: [rsakchurin@list.ru](mailto:rsakchurin@list.ru)

Vlasova E.E. — <https://orcid.org/0000-0003-2925-244X>; e-mail: [docelina@yandex.ru](mailto:docelina@yandex.ru)

Vasiliev V.P. — <https://orcid.org/0000-0002-2297-6026>; e-mail: [vladpetrovich@mail.ru](mailto:vladpetrovich@mail.ru)

Galyautdinov D.M. — <https://orcid.org/0000-0002-0257-1398>; e-mail: [damirmaga@mail.ru](mailto:damirmaga@mail.ru)

Andreev A.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7759-049X>; e-mail: [sinalp@bk.ru](mailto:sinalp@bk.ru)

Mukimov Sh.D. Ugli — <https://orcid.org/0000-0001-6191-5210>; e-mail: [shohrumukimov@mail.ru](mailto:shohrumukimov@mail.ru)

**Corresponding author:** Zaikovskii V.Y. — e-mail: [vzaikovskii@gmail.com](mailto:vzaikovskii@gmail.com)

### To cite this article:

Zaikovskii VY, Shiryayev AA, Akchurin RS, Vlasova EE, Vasiliev VP, Galyautdinov DM, Andreev AA, Mukimov ShD. Early and annual outcomes of coronary artery bypass grafting in patients with coronary arteries less than 1.5 mm and their comparison with postoperative outcomes in patients with larger coronary arteries. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(1):75–83. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221701175>

## Введение

Диаметр коронарных артерий (КА)  $\leq 1,5$  мм, изначально ассоциированный преимущественно с женским полом и малым размером тела [1], в настоящее время связывают в основном с тяжелыми больными пожилого возраста, имеющими в анамнезе многократное стентирование КА и сахарный диабет. Эти факторы нередко являются причиной отказа пациентам в операции [2, 3]. Ожидаемые прогностически неблагоприятные результаты у таких больных, как правило, становятся следствием более частых стенозов и окклюзий шунтов как в раннем, так и в отдаленном периоде по сравнению с результатами шунтирования артерий большего диаметра [4, 5].

Среди основных причин ранних окклюзий выделяют несовершенство техники наложения анастомоза и худшие условия кровотока в анастомозах с мелкими КА. Решить эти проблемы возможно с использованием микрохирургической техники и тонкого шовного материала, а также назначением пациентам в послеоперационном периоде двойной дезагрегантной терапии для предотвращения закрытия кондуитов [6, 7]. Тем не менее отдаленные результаты у таких пациентов по-прежнему не изучены и представляют научный интерес.

Нами проведено изучение годовичных результатов аортокоронарного шунтирования (АКШ) с целью определения эффективности полной микрохирургической коронарной реваскуляризации у больных с диаметром КА менее 1,5 мм по сравнению с КШ у пациентов с более крупными сосудами.

## Материал и методы

В проспективное исследование вошли 460 больных, оперированных в 2018—2019 гг., которые были разделены на две группы. В исследуемую группу включали больных с множественным поражением 2 и более КА диаметром менее 1,5 мм в области анастомозов (1-я группа,  $n=105$ ). Группа сравнения представлена пациентами с диаметром целевых артерий более 1,5 мм в зоне анастомозов (2-я группа,  $n=355$ ) (табл. 1).

Критерием включения в исследование явилось наличие у пациентов показаний к реваскуляризации миокарда. К критериям исключения относили острый период инфаркта миокарда (ИМ), выраженную дисфункцию клапанов, требующую одномоментной хирургической коррекции, аневризму левого желудочка, низкую фракцию выброса левого желудочка (<35%) и тяжелые сопутствующие заболевания.

Пациенты в исследуемой группе были достоверно старше, наличие стенокардии 3 функционального класса (ФК),

мультифокального атеросклероза (наличие поражений двух и более сосудистых бассейнов >50%) и артериальной гипертензии в анамнезе наблюдалось у них чаще, также отмечены достоверно более высокие международные индексы поражения КА (SYNTAX score) и хирургического риска (STS score). Из-за разнородности групп с целью минимизации систематических ошибок и обеспечения максимальной сопоставимости пациентов выполнено их компьютерное уравнивание методом псевдорандомизации. Это позволило сформировать контрольную группу с минимальным отклонением исходных параметров, которые включены в модель оценки индексов соответствия (propensity score), таким образом материалом исследования послужили результаты лечения и обследования 200 пациентов (по 100 пациентов в каждой группе). По клиническим критериям группы различались незначительно и были сопоставимы (табл. 2).

Для стандартизации техники во всех случаях КШ выполнялось по тактике полной анатомической реваскуляризации

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных до псевдорандомизации

Table 1. Clinical characteristics of patients before propensity score matching

| Характеристика                    | 1-я группа, $n=105$ (%) | 2-я группа, $n=355$ (%) | $p$ -value |
|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------|
| Мужской пол, $n$                  | 81 (77,1)               | 270 (76,1)              | 0,896      |
| Возраст, лет, $M\pm SD$           | 65,0 $\pm$ 9,1          | 62,5 $\pm$ 8,1          | 0,007      |
| Ожирение (ИМТ >30), $n$           | 30 (28,6)               | 130 (36,6)              | 0,132      |
| Стенокардия II ФК, $n$            | 7 (6,7)                 | 24 (6,8)                | 1,000      |
| Стенокардия III ФК, $n$           | 82 (78,1)               | 240 (67,6)              | 0,040      |
| Стенокардия IV ФК, $n$            | 13 (12,4)               | 66 (18,6)               | 0,184      |
| Нестабильная стенокардия, $n$     | 1 (1,0)                 | 2 (0,6)                 | 0,541      |
| Безболевая ишемия, $n$            | 2 (1,9)                 | 23 (6,5)                | 0,086      |
| Артериальная гипертензия, $n$     | 88 (83,8)               | 268 (75,5)              | 0,084      |
| Сахарный диабет, $n$              | 36 (34,3)               | 94 (26,5)               | 0,139      |
| Мультифокальный атеросклероз, $n$ | 47 (44,8)               | 103 (29,0)              | 0,003      |
| ЧКВ, $n$                          | 26 (24,8)               | 92 (25,9)               | 0,899      |
| ФВ левого желудочка, $M\pm SD$    | 60 $\pm$ 5,1            | 60 $\pm$ 7,1            | 1,000      |
| Syntax score >32, $n$             | 85 (81,0)               | 206 (58,0)              | <0,001     |
| STS score, $m\pm SD$              | 0,8 $\pm$ 0,4           | 0,7 $\pm$ 0,3           | 0,006      |

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ФК — функциональный класс; ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства; ФВ — фракция выброса левого желудочка; STS score — шкала операционного риска торакальных хирургов.

Таблица 2. Клинико-демографическая характеристика больных после псевдорандомизации

Table 2. Clinical characteristics of patients after propensity score matching

| Характеристика                    | 1-я группа, $n=100$ (%) | 2-я группа, $n=100$ (%) | $p$ -value |
|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------|
| Мужской пол, $n$                  | 76 (76,0)               | 82 (82,0)               | 0,386      |
| Возраст, лет, $M\pm SD$           | 65 $\pm$ 9,2            | 65 $\pm$ 8,0            | 1,000      |
| Ожирение, ИМТ >30, $n$            | 28 (28,0)               | 33 (33,0)               | 0,539      |
| Стенокардия II ФК, $n$            | 6 (6,0)                 | 8 (8,0)                 | 0,783      |
| Стенокардия III ФК, $n$           | 78 (78,0)               | 69 (69,0)               | 0,200      |
| Стенокардия IV ФК, $n$            | 13 (13,0)               | 15 (15,0)               | 0,839      |
| Нестабильная стенокардия, $n$     | 1 (1,0)                 | 1 (1,0)                 | 1,000      |
| Безболевая ишемия, $n$            | 2 (2,0)                 | 7 (7,0)                 | 0,170      |
| Артериальная гипертензия, $n$     | 84 (84,0)               | 91 (91,0)               | 0,199      |
| Сахарный диабет, $n$              | 33 (33,0)               | 33 (33,0)               | 1,000      |
| Мультифокальный атеросклероз, $n$ | 42 (42,0)               | 44 (44,0)               | 0,887      |
| ЧКВ, $n$                          | 22 (22,0)               | 24 (24,0)               | 0,867      |
| ФВ левого желудочка, $M\pm SD$    | 60 $\pm$ 5,2            | 60 $\pm$ 5,9            | 1,000      |
| Syntax score >32, $n$             | 85 (85,0)               | 76 (76,0)               | 0,153      |
| STS score, $m\pm SD$              | 0,8 $\pm$ 0,4           | 0,7 $\pm$ 0,5           | 0,120      |

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ФК — функциональный класс; ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства; ФВ — фракция выброса левого желудочка; STS score — шкала операционного риска торакальных хирургов.

(реконструкция минимум 1 сосуда в зоне кровоснабжения каждой из 3 основных КА) в условиях искусственного кровообращения (ИК). В качестве материала для кондуитов были использованы маммарные артерии (внутренние грудные артерии, ВГА), большие и малые подкожные вены нижних конечностей, а в случае отсутствия пригодных вен применялись лучевые артерии.

Для получения объективных госпитальных данных нами принято решение выделить из исследуемой группы подгруппу больных с поражением 2 и более КА  $\leq 1$  мм (табл. 3).

Всем пациентам была подобрана оптимальная медикаментозная терапия с контролем показателей липидного профиля и артериальной гипертензии. Больные с шунтированием КА  $\leq 1,5$  мм или в случае выполнения пролонгированных анастомозов получали двойную антиагрегантную терапию аспирином с клопидогрелем, при необходимости эндартерэктомии назначалась терапия аспирином и антикоагулянтная терапия варфарином на 6 мес. Остальным больным назначена стандартная монотерапия аспирином. Минимальный срок наблюдения пациентов составил 1 год после выполнения операции. Средний срок наблюдения —  $18 \pm 5$  мес. Наблюдение осуществлялось с помощью телефонных контактов со сбором информации о состоянии больных и оценкой их качества жизни по модифицированному Сиеглскому опроснику. В случае выявления жалоб пациент приглашался на повторный визит с последующим комплексным обследованием, включавшим электрокардиограмму (ЭКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиографию и нагрузочные пробы, а также при наличии показаний мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) или прямую шунтографию. Конечными точками исследования являлись общая летальность, кардиальная смертность, развитие ишемических событий (инфаркта миокарда, инсульта, рецидива стенокардии), наличие

показаний к проведению или выполнение повторной реваскуляризации миокарда.

Статистическая обработка данных осуществлялась в программе IBM SPSS Statistics 26. Вначале выполнялась проверка количественных данных на нормальность распределения (асимметрия, критерий Колмогорова—Смирнова). В случае распределения близкого к нормальному переменные рассчитывались в виде среднего арифметического  $M$  и среднеквадратичного отклонения  $SD$ . При сравнении двух независимых групп использовали непараметрический критерий Манна—Уитни, для сравнения долей — критерий  $\chi^2$  или точный критерий Фишера. Для изучения корреляционных связей применяли ранговый метод Спирмена. С целью оценки выживаемости и рецидива кардиальных событий применялся метод Каплана—Майера. Значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым.

## Результаты

При исследовании госпитальных результатов единственный случай периоперационного инфаркта миокарда с последующим летальным исходом был диагностирован в группе с КА  $\leq 1$  мм. В группе с КА  $> 1,5$  мм отмечалось большее число пациентов с впервые возникшим пароксизмом фибрилляции предсердий, тем не менее разница не достигала статистической достоверности. Частота других неблагоприятных событий сопоставима между группами (табл. 4).

При анализе годовичных результатов доступными для контакта оказались 53 (86,9%) пациента из группы с КА  $\leq 1,5$  мм, 36 (92,3%) пациентов из группы с КА  $\leq 1$  мм и 87 (87,0%) пациентов из группы сравнения (табл. 5).

За все время наблюдения отмечено 6 (11,3%) случаев рецидива стенокардии выше 1 ФК у пациентов с КА  $\leq 1,5$  мм, 11 (30,6%) — с шунтированием КА  $\leq 1$  мм и 8 (9,2%) —

Таблица 3. Характеристики тактики операций

Table 3. Intraoperative characteristics

| Характеристика  | 1-я группа<br>КА $\leq 1,5$ мм, $n=61$ | 2-я группа<br>КА $\leq 1$ мм, $n=39$ | 3-я группа<br>КА $> 1,5$ мм, $n=100$ | $p$ -value   |
|---|--|--------------------------------------|--------------------------------------|--|
| Использование левой ВГА, $n$ (%)                      | 61 (100,0)                             | 37 (94,9)                            | 99 (99,0)                            | $n/s$  |
| Использование правой ВГА, $n$ (%)                     | 15 (24,2)                              | 2 (5,3)                              | 14 (14,0)                            | $p^{12}=0,026$<br>$p^{13}=0,210$<br>$p^{23}=0,572$     |
| Среднее количество дистальных анастомозов             | $4,0 \pm 1,1$                          | $4,0 \pm 1,1$                        | $4,0 \pm 0,8$                        | $n/s$  |
| Общее число дистальных анастомозов, $n$ шунтов        | 250                                    | 168                                  | 371                                  |  |
| Ишемия миокарда, мин                                  | $65 \pm 21$                            | $65 \pm 45$                          | $57 \pm 16$                          | $p^{12}=n/s$<br>$p^{13}=0,007$<br>$p^{23}=0,123$       |
| Длительность ИК, мин                                  | $95 \pm 28$                            | $95 \pm 78$                          | $86 \pm 24$                          | $p^{12}=n/s$<br>$p^{13}=0,031$<br>$p^{23}=0,302$       |
| Использование донорской эритроцитарной массы, $n$ (%) | 2 (3,2)                                | 12 (31,6)                            | 8 (8,0)                              | $p^{1212} < 0,001$<br>$p^{13}=0,320$<br>$p^{23}=0,001$ |
| Восполняемая кровопотеря, мл                          | $520 \pm 91$                           | $526 \pm 92$                         | $390 \pm 25$                         | $p^{12}=0,751$<br>$p^{13} < 0,001$<br>$p^{23} < 0,001$ |
| Рестернотомия (кровотечения), $n$ (%)                 | 0 (0,0)                                | 0 (0,0)                              | 1 (1,0)                              | $n/s$  |

Примечание. ВГА — внутренняя грудная артерия; ИК — искусственное кровообращение; КА — коронарные артерии.

у больных после шунтирования КА >1,5 мм. При этом случаев развития не фатального ИМ зарегистрировано не было. Нами не обнаружено статистически достоверных различий в летальных случаях: в группе с КА ≤1,5 мм умерли 2 (3,8%) пациента, в группе с КА ≤1 мм — 1 (2,8%) пациент, в группе с КА >1,5 мм летальные случаи не зарегистрированы. При этом кардиальная летальность отсутствовала в каждой из групп. Частота повторных реваскуляризации (стентирования) примерно одинаковая и статистически не различалась — по 1 случаю в каждой из исследуемых групп (1,9% у пациентов с КА ≤1,5 мм и 2,8% — с КА ≤1 мм соответственно) и 2 (2,3%) случая в группе сравнения.

По данным анализа кривых Каплана—Мейера возврат кардиальных событий достоверно чаще наблюдался у пациентов с КА ≤1 мм по сравнению с другими группами ( $p < 0,05$ ). Различий в общей летальности не выявлено (рис. 1, 2).

Нами выполнено 17 контрольных МСКТ-шунтографий в исследуемых группах (6 и 11 в каждой из групп) и 8 — в группе сравнения (рис. 3).

Гемодинамически значимым, в соответствии с общепризнанным определением, было принято считать стеноз шунтов ≥50%, требовавший в дальнейшем выполнения лечебных мероприятий. В связи с чем все шунты делились на две группы: к состоятельным относились шунты, запол-

няющиеся антеградно, без явных изменений и сужений просвета менее 1 мм для ВГА или при наличии стенозов на любом участке кондуитов <50%. К несостоятельными относились шунты с сужением просвета любого участка ≥50%, либо окклюзией шунта, а также шунты из ВГА при диффузном сужении просвета <1 мм по типу string sign (при селективной ангиографии ВГА контрастируется на всем протяжении, однако диаметр ее просвета менее 1 мм).

При анализе проходимости шунтов в зависимости от типа используемых кондуитов лучшие результаты были получены при аутоартериальном шунтировании. Удовлетворительная функция маммарных шунтов выявлена во всех случаях в 1-й и 3-й группах (8 шунтов в 1-й группе и 9 шунтов в 3-й группе, соответственно). Во 2-й группе из 13 маммарных шунтов в 2 (15,4%) случаях выявлена несостоятельность шунта правой ВГА к задней межжелудочковой ветви (ЗМЖВ) и окклюзия диагональной артерии (ДА) 2 порядка в сформированном секвенциальном анастомозе левой ВГА с передней нисходящей артерией (ПНА)+ДА2.

В 1-й и 2-й группах зарегистрировано по одному случаю шунтирования с применением лучевой артерии без значимых стенозов кондуита через год после операции.

В 1-й группе было отмечено 8 случаев несостоятельности аутовенозных шунтов к КА ≤1,5 мм, во 2-й группе — 7 случаев, в 3-й группе зарегистрировано 8 случаев нару-

Таблица 4. Госпитальные результаты

Table 4. In-hospital results

| Характеристика  | 1-я группа<br>КА ≤1,5 мм, n=61 (%) | 2-я группа<br>КА ≤1 мм, n=39 (%) | 3-я группа<br>КА >1,5 мм,<br>n=100 (%) | p-value  |
|---|------------------------------------|----------------------------------|--|--|
| Госпитальная летальность, n                                       | 0 (0,0)                            | 1 (2,6)                          | 0 (0,0)                                | $p^{12}=0,390$<br>$p^{13}=n/s$<br>$p^{23}=0,281$   |
| Периоперационный ИМ, n  | 0 (0,0)                            | 1 (2,6)                          | 0 (0,0)                                | $p^{12}=0,390$<br>$p^{13}=n/s$<br>$p^{23}=0,281$   |
| ОНМК, n   | 0 (0,0)                            | 0 (0,0)                          | 2 (2,0)                                | $p^{12}=n/s$<br>$p^{13}=0,526$<br>$p^{23}=n/s$     |
| Впервые зарегистрированный пароксизм<br>фибрилляции предсердий, n | 7 (11,5)                           | 8 (20,5)                         | 16 (16,0)                              | $p^{12}=0,257$<br>$p^{13}=0,493$<br>$p^{23}=0,618$ |
| Почечная недостаточность (плазмаферез), n                         | 1 (1,6)                            | 0 (0,0)                          | 1 (1,0)                                | n/s  |

Примечание. ИМ — инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; КА — коронарные артерии.

Таблица 5. Клинические результаты коронарного шунтирования через 1 год после операции

Table 5. Long-term outcomes, 1 year after CABG

| Характеристика                | 1-я группа<br>КА ≤1,5 мм,<br>n=53 (%) | 2-я группа<br>КА ≤1 мм,<br>n=36 (%) | 3-я группа<br>КА >1,5 мм,<br>n=87 (%) | p-value  |
|-------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|--|
| Рецидив стенокардии, n        | 6 (11,3)                              | 11 (30,6)                           | 8 (9,2)                               | $p^{12}=0,030$<br>$p^{13}=0,774$<br>$p^{23}=0,005$ |
| «Новый» ИМ, n                 | 0 (0,0)                               | 0 (0,0)                             | 0 (0,0)                               | n/s  |
| Повторная реваскуляризация, n | 1 (1,9)                               | 1 (2,8)                             | 2 (2,3)                               | n/s  |
| Общая летальность, n          | 2 (3,8)                               | 1 (2,8)                             | 0 (0,0)                               | $p^{12}=n/s$<br>$p^{13}=0,142$<br>$p^{23}=0,293$   |
| Кардиальная летальность, n    | 0 (0,0)                               | 0 (0,0)                             | 0 (0,0)                               | n/s  |

Примечание. ИМ — инфаркт миокарда; КА — коронарные артерии.



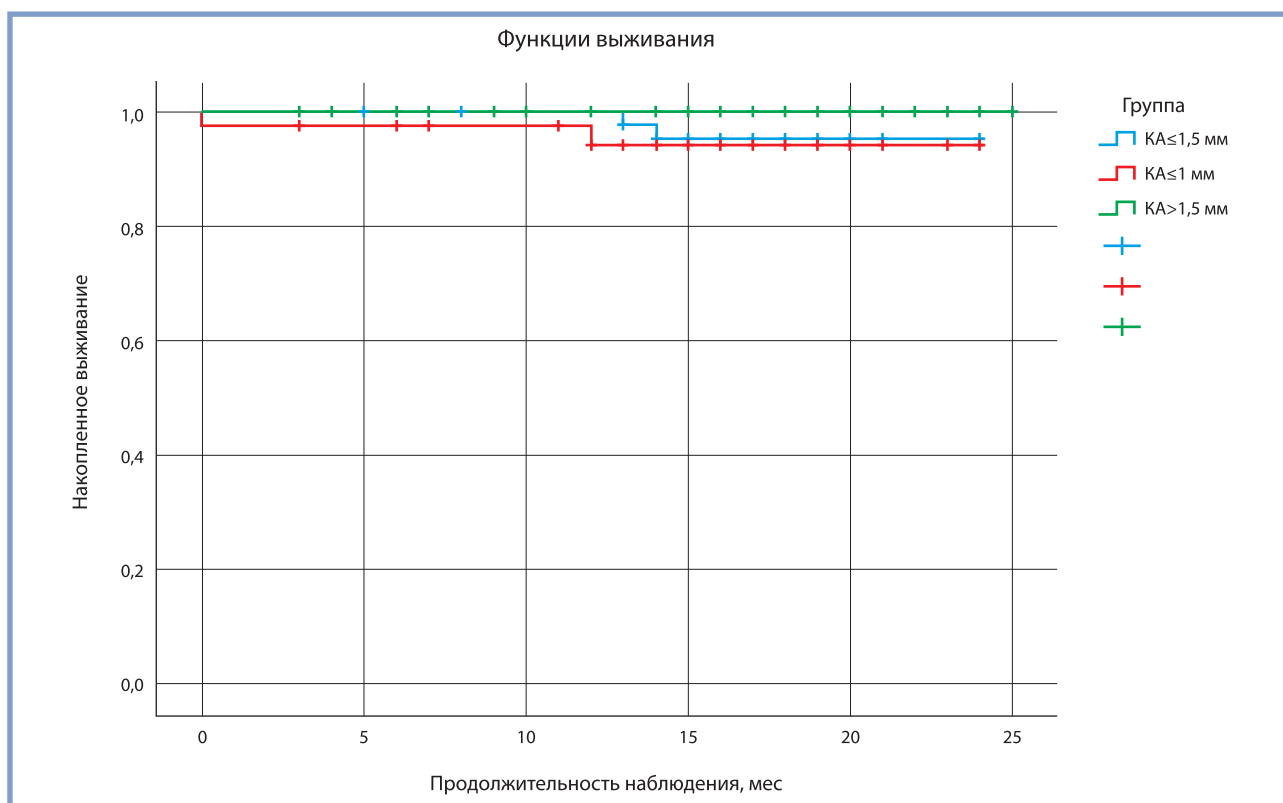


Рис. 1. Кривая Каплана—Мейера по выживаемости

Fig. 1. Kaplan—Meier survival curve.

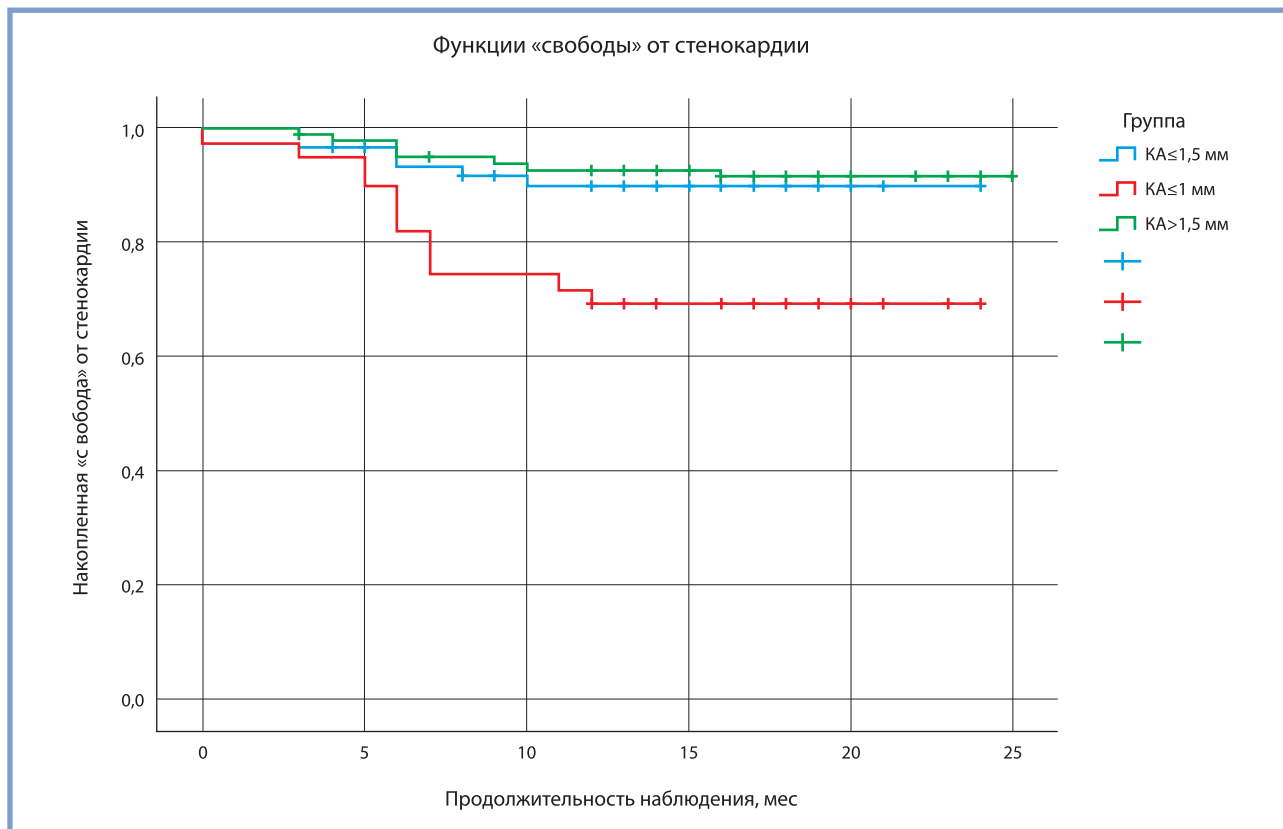


Рис. 2. Кривая Каплана—Мейера по «свободе» от возврата стенокардии.

Fig. 2. Kaplan—Meier freedom from recurrent angina pectoris.

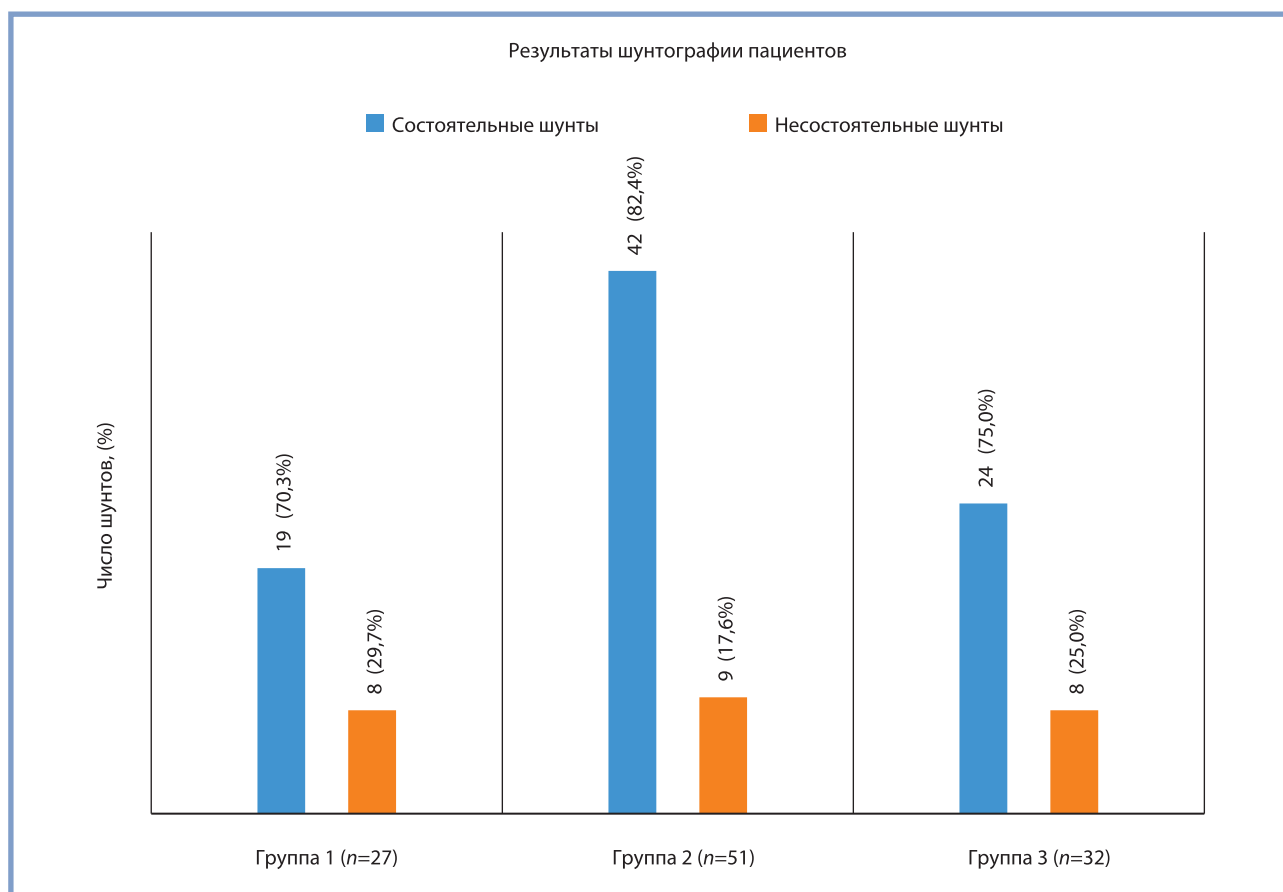


Рис. 3. Результаты шунтографии пациентов.

Fig. 3. Postoperative angiography data.

шения проходимости аутовенозных шунтов к КА, при этом в 1 случае к ЗМЖВ <1 мм.

При анализе причин неудовлетворительной функции венозных шунтов в 1-й группе наиболее частой причиной дисфункции являлась их окклюзия — 5 (62,5%) случаев, выраженный стеноз шунтов >50% встречался в 3 (37,5%) случаях. Во 2-й группе окклюзия и стеноз >50% наблюдались в 6 (85,7%) и 1 (14,3%) случае соответственно. В 3-й группе было окклюзировано 6 (75,0%) шунтов, при этом в 1 случае КА <1 мм, и в 2 (25,0%) случаях был зарегистрирован значимый стеноз, требовавший одномоментного лечения.

Несмотря на лучшую проходимость аутоартериальных шунтов, при сравнительном анализе кондуитов между группами статистически достоверного различия выявлено не было. При оценке проходимости кондуитов в зависимости от бассейна шунтируемой КА достоверных различий также не обнаружено.

## Обсуждение

Одним из наиболее частых хирургических вмешательств в Европе (от 18 до 91 на 100 тыс. жителей) является АКШ. Это связано с повышением качества и увеличением продолжительности жизни у пациентов с поражением ствола левой КА и/или многососудистым поражением КА после КШ по сравнению с другими методами лечения [6]. Тем не менее до сих пор ведутся споры относительно оптимальной техники и тактики выполнения операции.

Еще в 1975 г. J. Assad-Morell и соавт. в своей статье обращали внимание на то, что при полной реваскуляризации излечение стенокардии отмечалось у 80% пациентов; в случае, когда один из сосудов оставался нешунтированным, отсутствие стенокардии фиксировалось только у 63% больных, при двух нешунтированных пораженных сосудах отсутствие рецидива наблюдалось лишь у 16% больных [8]. Согласно рекомендациям ESC от 2018 г. с уровнем доказательности I-V пациентам рекомендуется выполнение полной реваскуляризации миокарда [9].

Однако достижение полной реваскуляризации может быть невозможным из-за исходного наличия у пациентов технических сложностей при диффузном поражении и кальцинозе КА, а также анатомических особенностей — мелкого диаметра КА в зоне возможных анастомозов.

В нашей работе после псевдорандомизации группы значимо не различались по основным характеристикам, что позволило минимизировать влияние всех факторов риска на конечный результат исследования. При выборе трансплантата во время операции большинство хирургов отдают предпочтение аутоартериальным кондуитам, способным функционировать, по данным некоторых работ, более 15 лет, в то время как средняя продолжительность функционирования аутовенозного шунта составляет около 5–6 лет [10, 11]. Выполненная нами в исследуемой группе шунтография показала лучшие результаты у аутоартериальных анастомозов по сравнению с анастомозами с аутовенами, что соответствует данным иностранных исследований [12,

13]. Назначение двойной дезагрегантной терапии в послеоперационном периоде, вероятно, позволяет предотвратить раннее закрытие аутовенозных трансплантатов при технически сложных анастомозах [14, 15].

Среди технических факторов, оказывающих влияние на худший отдаленный прогноз, стоит выделить несовершенство техники наложения коронарного анастомоза и худшие условия кровотока в анастомозах с мелкими КА. Для исключения технических сложностей и погрешностей во время операции нами использованы операционный микроскоп и ультратонкий шовный материал [6, 16].

Влияние диаметра КА на госпитальные и отдаленные результаты КШ до сих пор является дискуссионным вопросом. По данным Р. Shah и соавт. в 2004 г. и Y. Shiono и соавт. в 2016 г., диаметр сосудов не оказывает достоверного влияния на функционирование шунтов, а значительно больший вклад в проходимость кондуитов вносит характер поражения коронарного русла [17, 18].

Ряд авторов, наоборот, выделяют мелкие КА (<1,5 мм) как один из ключевых факторов долгосрочной проходимости шунтов. По наблюдению N. O'Connor и соавт. наличие у больных ПНА диаметром <1,5 мм увеличивало риск внутрибольничной смертности [1]. В исследовании M. Wopaschi (2003 г.) диаметр КА или ВГА <1,5 мм были основными предикторами дисфункции маммарных шунтов наравне с диффузным поражением артерий [19]. S. Goldman и соавт. в 2004 г. при изучении проходимости аутоартериальных шунтов указал, что при диаметре передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) >2,0 мм, проходимость ВГА составила 100%, а при шунтировании ПМЖВ <2,0 мм — 82% [5]. D. Glineur и соавт. (2011 г.) пришли к выводу, что основной причиной окклюзии артериальных шунтов у пациентов после КШ, как правило, являются мелкие артерии диаметром <1,3 мм [20].

В раннем послеоперационном периоде в нашем исследовании худшие показатели были у пациентов с КА ≤1 мм, среди которых зарегистрирован случай послеоперационного ИМ с последующим летальным исходом. В то время как выживаемость и число послеоперационных осложнений

в группах больных с КА менее 1,5, но более 1 мм и в группе с КА >1,5 мм в раннем периоде сопоставимы. При изучении годичных результатов между группами мы видим, что в группе с КА ≤1 мм в процентном соотношении частота рецидивов стенокардии достоверно выше по сравнению с группами пациентов с более крупными КА. По прочим параметрам через год группы сопоставимы между собой.

По результатам проведенной через год шунтографии проходимость аутоартериальных анастомозов у пациентов в 1-й и 3-й группах составляла 100%, в то же время отмечено 2 случая несостоятельности маммарных шунтов к КА ≤1 мм. Окклюзия аутовенозных кондуитов наблюдалась примерно в равном соотношении между группами.

Таким образом, можно сделать вывод об успешности выполнения полной реваскуляризации у пациентов с КА ≤1,5 мм и достижении госпитальных и годичных результатов операций, сопоставимых с результатами у пациентов после АКШ с артериями большего диаметра. В то же время шунтирование КА ≤1 мм несет с собой большие риски, подтверждаемые госпитальными результатами и большую частоту закрытия как аутовенозных, так и аутоартериальных кондуитов по данным шунтографии, поэтому техника и целесообразность шунтирования таких артерий нуждается в дальнейшем изучении.

## Заключение

Наше исследование свидетельствует о высокой эффективности выполнения полной реваскуляризации миокарда у больных с КА ≤1,5 мм. В группе с КА ≤1 мм в госпитальном периоде отмечалась тенденция к развитию периоперационного ИМ с летальным исходом и большая частота окклюзий шунтов у пациентов через год, в связи с чем необходима дальнейшая разработка техники и тактики шунтирования артерий ≤1 мм в зоне анастомозов.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflict of interests.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- O'Connor NJ, Morton JR, Birkmeyer JD, Olmstead EM, O'Connor GT. Effect of Coronary Artery Diameter in Patients Undergoing Coronary Bypass Surgery. *Circulation*. 1996;93:652-655. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.4.652>
- Lozano I, Capin E, de la Hera JM, Llosa JC, Carro A, López-Palop R. Diffuse Coronary Artery Disease Not Amenable to Revascularization: Long-term Prognosis. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2015;68(7):631-633. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2015.02.013>
- Epstein AJ, Polsky D, Yang F, Yang L, Groeneveld PW. Coronary Revascularization Trends in the United States: 2001—2008 MS. *JAMA*. 2011;305(17):1769-1776. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.551>
- Roth JA, Cukingnan RA, Brown BG, Gocka E, Carey JS. Factors influencing patency of saphenous vein grafts. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1979;28:176-183.
- Goldman S, Zadina K, Moritz T, Ovitt T, Sethi G, Copeland JG, Thotapurathu L, Krasnicka B, Ellis N, Anderson RJ, Henderson W. Long-term patency of saphenous vein and left internal mammary artery grafts after coronary artery bypass surgery: results from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(11):2149-2156. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.08.064>
- Tinica G, Chistol RO, Enache M, Constantin MML, Ciocoiu M, Furnica C. Long-term graft patency after coronary artery bypass grafting: Effects of morphological and pathophysiological factors. *The Anatolian Journal of Cardiology*. 2018;20(5):275-282. <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2018.51447>
- Garcia S, Sandoval Y, Roukoz H, Adabag S, Canoniero M, Yannopoulos D, Brilakis ES. Outcomes after complete versus incomplete revascularization of patients with multivessel coronary artery disease: A meta-analysis of 89,883 patients enrolled in randomized clinical trials and observational studies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(16):1421-1431. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.033>
- Assad-Morell JL, Frye RL, Connolly DC, Davis GD, Pluth JR, Wallace RB, Barnhorst DA, Elveback LR, Danielson GK. Aorta-coronary artery saphenous vein bypass surgery. Clinical and angiographic results. *Mayo Clinic Proceedings*. 1975;50:379.
- Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet J-P, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferović PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019;40(2):87-165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>

10. Беленков Ю.Н., Акчурин Р.С., Савченко А.П., Ширяев А.А., Руденко Б.А. Результаты коронарного стентирования и хирургического лечения больных ишемической болезнью сердца с многососудистым поражением коронарного русла. *Кардиология*. 2002;5:42-47. Belenkov YN, Akchurin RS, Savchenko AP, Shiryayev AA, Rudenko BA. Coronary stenting and surgical treatment of patients with ischemic heart disease with multivessel coronary disease. *Cardiology*. 2002;5:42-47. (In Russ.).
11. Rankin JS, Tuttle RH, Wechsler AS, Rankin JS, Tuttle RH, Wechsler AS, Teichmann TL, Glower DD, Califf RM. Techniques and benefit of multiple internal mammary artery bypass at 20 year of follow up. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2007;83:1008-1015. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.10.032>
12. Keraly K, Ozen Y. *Surgical Treatment in Diffuse Coronary Artery Disease*. In book: Coronary Artery Disease — Assessment, Surgery, Prevention. Edition: 1. Publisher: In Tech Editors: Kaan Kirali. 2015;179-198. <https://doi.org/10.5772/61514>
13. Yangwu S, Fei X, Junzhe D, Jiqiang Z, Wei F. Coronary endarterectomy with coronary artery bypass graft decreases graft patency compared with isolated coronary artery bypass graft: a meta-analysis. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2017;25(1):30-36. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivx045>
14. Solo K, Lavi S, Kabali C, Levine GN, Kulik A, John-Baptiste AA, Fremes SE, Martin J, Eikelboom JW, Ruel M, Huitema AA, Choudhury T, Bhatt DL, Tzemos N, Mamas MA, Bagur I R. Antithrombotic treatment after coronary artery bypass graft surgery: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2019;367:15476. <https://doi.org/10.1136/bmj.15476>
15. Hesterberg K, Rawal A, Khan S, Rashid A, Jones D, Siddiqui T, Khader TA, Nayyar M, Shah R. A Meta-Analysis Comparing Aspirin Alone Versus Dual Antiplatelet Therapy for the Prevention of Venous Graft Failure Following Coronary Artery Bypass Surgery. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2020;21(6):792-796. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2019.10.022>
16. Акчурин Р.С., Ширяев А.А. *Микрохирургия коронарных артерий*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. Akchurin RS, Shiryayev AA. *Microsurgery of the coronary arteries*. М.: GEOTAR-Media; 2012. (In Russ).
17. Shah PJ, Manoj D, Ian G, Fuller J, Rosalion A, Seevanayagam S, Tattoulis J, Buxton BF. Factors affecting patency of internal thoracic artery graft: clinical and angiographic study in 1434 symptomatic patients operated between 1982 and 2002. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2004;26(1):118-124. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2004.02.037>
18. Shiono Y, Kubo T, Honda K, Katayama Y, Aoki H, Satogami K, Kashi-yama K, Taruya A, Nishiguchi T, Kuroi A, Orii M, Kameyama T, Yamano T, Yamaguchi T, Matsuo Y, Ino Y, Tanaka A, Hozumi T, Nishimura Y, Okamura Y, Akasaka T. Impact of functional focal versus diffuse coronary artery disease on bypass graft patency. *International Journal of Cardiology*. 2016;222:16-21. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.052>
19. Bonacchi M, Prifti E, Battaglia F, Frati G, Sani G, Popoff G. In situ retrocaval skeletonized right internal thoracic artery anastomosed to the circumflex system via transverse sinus: technical aspects and postoperative outcome. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2003;126(5):1302-1313. [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(03\)01277-7](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(03)01277-7)
20. Glineur D, D'hoore W, de Kerchove L, Noirhomme P, Price J, Hanet C, Khoury GE. Angiographic predictors of 3-year patency of bypass grafts implanted on the right coronary artery system: a prospective randomized comparison of gastroepiploic artery, saphenous vein, and right internal thoracic artery grafts. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2011;142(5):980-988. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.07.017>

Поступила 17.01.2022

Received 17.01.2022

Принята к печати 26.01.2022

Accepted 26.01.2022

## Рабдомиолиз — редкое осложнение при лечении статинами. Клиническое наблюдение и обзор литературы

© А.Б. СУМАРОКОВ, У.В. ЧУБЫКИНА, М.В. ЕЖОВ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

### Резюме

Статины широко используются при лечении дислипидемии, сопровождающей сердечно-сосудистые заболевания, способствуют улучшению прогноза. Серьезные побочные явления статинов, требующие отмены препарата, встречаются нечасто. К побочным действиям статинов, вызывающим мышечные нарушения, относят статин-ассоциированные мышечные симптомы и рабдомиолиз. Последний считается редким и жизнеугрожающим осложнением. В статье приводятся клиническое наблюдение случая рабдомиолиза на фоне терапии статинами и обзор литературы по данному вопросу, включивший новейшие и исторически важные первоисточники.

**Ключевые слова:** липидснижающая терапия, статины, побочные явления, рабдомиолиз.

### Информация об авторах

Сумароков А.Б. — <https://orcid.org/0000-0001-8115-851X>

Чубыкина У.В. — <https://orcid.org/0000-0003-2760-2792>

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

**Автор, ответственный за переписку:** Сумароков А.Б. — e-mail: [vokoramus@mail.ru](mailto:vokoramus@mail.ru)

### Как цитировать:

Сумароков А.Б., Чубыкина У.В., Ежов М.В. Рабдомиолиз — редкое осложнение при лечении статинами. Клиническое наблюдение и обзор литературы. *Кардиологический вестник*. 2022;17(1):84–92. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221701184>

## Rhabdomyolysis is a rare complication of statin therapy. Case report and literature review

© А.В. SUMAROKOV, U.V. CHUBYKINA, M.V. EZHOV

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

### Abstract

Statins are worldwide medicines for the treatment dyslipidemia accompanying cardiovascular diseases. These drugs are capable to improve cardiovascular prognosis. Serious side effects of statins requiring discontinuation of therapy are rare. Serious side effects of statins include statin-associated muscle symptoms and rhabdomyolysis. The last one is a rare and life-threatening complication. The authors present a patient with statin-induced rhabdomyolysis and modern literature review devoted to this issue.

**Keywords:** lipid lowering therapy, statins, side effects, rhabdomyolysis.

### Information about the authors:

Sumarokov A.B. — <https://orcid.org/0000-0001-8115-851X>

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

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

**Corresponding author:** Sumarokov A.B. — e-mail: [vokoramus@mail.ru](mailto:vokoramus@mail.ru)

### To cite this article:

Sumarokov AB, Chubykina UV, Ezhov MV. Rhabdomyolysis is a rare complication of statin therapy. Case report and literature review. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(1):84–92. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221701184>

## Введение

Статины сегодня играют основную роль в лечении дислипидемии — ведущей причины атеросклеротического поражения сосудистой системы и его последствий. Снижение концентрации в плазме липопротеидов низкой плотности с помощью статинов позволяет затормозить течение атеросклеротического процесса, предотвратить развитие осложнений, снизить их риск. Лечение статинами характеризуется хорошей переносимостью, а мышечные боли — проявление миотоксичности статинов — самый распространенный побочный эффект этих препаратов, большинством больных переносится достаточно легко, хотя нередко эти побочные эффекты приводят к отказу от лечения. Мышечные боли отмечаются у 7—29% больных [1]. Спектр миотоксичности статинов широк — от легких болевых ощущений и слабости в мышцах конечностей до некроза и дегенерации мышечной ткани при рабдомиолизе (РБД). Продолжительное время в вопросе о частоте статин-ассоциированных мышечных симптомов и РБД эксперты ориентировались на данные контролируемых клинических исследований, в которых их частота лишь незначительно превышала таковую при приеме плацебо [2]. В настоящее время статин-ассоциированные мышечные симптомы и РБД рассматриваются как стадии одного процесса. Наблюдательные и более поздние проспективные исследования свидетельствуют, что частота миалгий выше и составляют среди лечившихся статинами 9,6% [3], 10,5% [4], 12,7% [5], 10,3% [6], 22% [7], 25% [8]. Поражение поперечнополосатых мышц с дегенерацией и некрозом мышечных волокон — РБД — является наиболее выраженной степенью проявления миотоксичности статинов [1, 4, 5, 9—11]. Из-за своей спорадичности РБД при приеме статинов продолжает фигурировать в медицинских публикациях преимущественно в виде описаний единичных клинических наблюдений и в обобщающих обзорных работах [12, 13]. Особенности сбора информации о редком осложнении объясняют существенные различия частоты выявленных нежелательных эффектов статинов

в контролируемых клинических и наблюдательных исследованиях, неоднородность данных [5, 14].

### Клинический случай

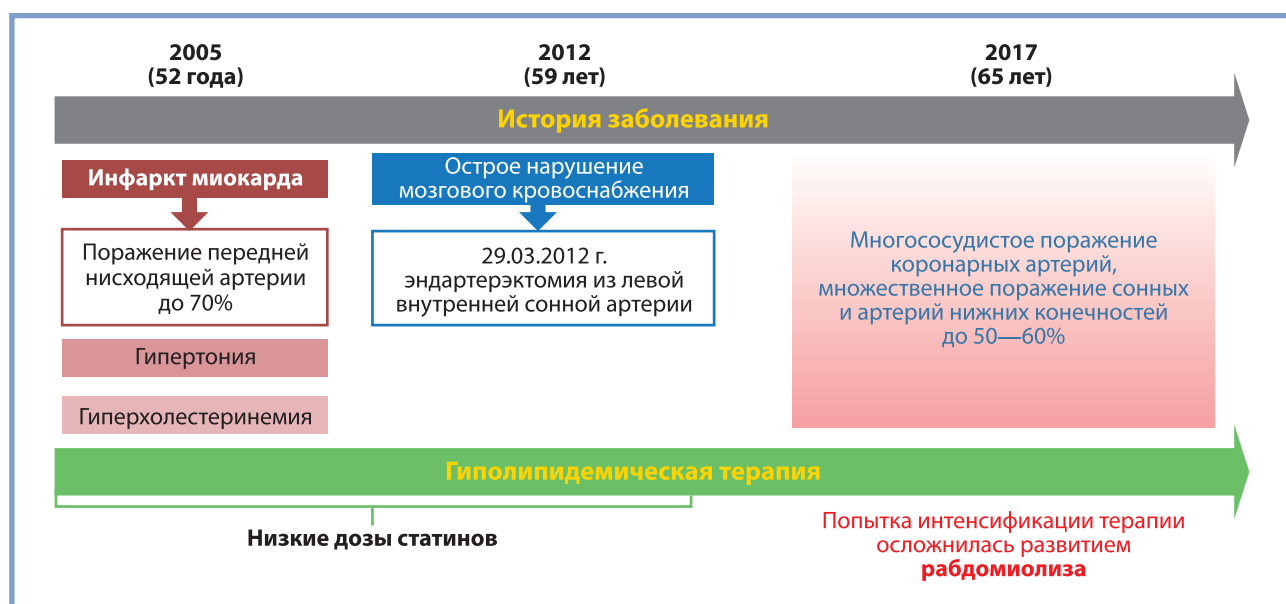
Больная К., 69 лет, родилась и выросла в Москве. Имеет отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, а именно фатальный инфаркт миокарда у брата в возрасте 50 лет. Вредных привычек нет.

С 2000 г. выявлен сахарный диабет 2-го типа, с 2004 г. инициирована инсулинотерапия в базис-болюсном режиме. Течение сахарного диабета осложнилось развитием хронической болезни почек, диабетической микро- и макроангиопатии, пролиферативной ретинопатии и дистальной полинейропатии.

История сердечно-сосудистых заболеваний и гиполипидемической терапии представлена на **рисунке**.

В 2005 г., когда больная перенесла инфаркт миокарда в возрасте 52 лет, впервые выявлена гипертония и гиперхолестеринемия с повышением уровня общего холестерина до 6 ммоль/л (**таблица**). Выбран консервативный путь лечения и инициирована антиангинальная терапия нитратами, гипотензивная терапия ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, бета-блокаторами и гиполипидемическая терапия в режиме низкой интенсивности (аторвастатин 10 мг или симвастатин 10—20 мг) с положительным эффектом. В 2012 г. развилось острое нарушение мозгового кровоснабжения ишемического генеза, обусловленное стенозирующим атеросклерозом левой внутренней сонной артерии. С 2015 г. без смены режима гиполипидемической терапии больная отметила появление болей во всей скелетной мускулатуре с нивелированием болевого синдрома при отсутствии приема статинов. Выбран их альтернирующий прием (2—3 раза в неделю), что привело к регрессии болевого синдрома.

В 2017 г. в связи прогрессированием клиники стенокардии напряжения проведено обследование, в ходе которого диагностировано прогрессирование атеросклеротического поражения в коронарных, сонных и артериях нижних



История заболевания и гиполипидемическая терапия.  
Case history and lipid-lowering therapy.

Динамика лабораторных исследований в зависимости от гиполипидемической терапии

Laboratory data depending on lipid-lowering therapy

| Параметр   | 2005        | 2006          | 2017         | 2017          | 2021          |
|--|-------------|---------------|--------------|---------------|---------------|
| Гиполипидемическая терапия                                 | Без терапии | Аторва* 10 мг | Симва* 20 мг | Аторва* 40 мг | Эвола* 140 мг |
| Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,7 м <sup>2</sup> | 100         | 56            | 43           | 42            | 44            |
| Креатинкиназа, Ед/л  | 89          | 193           | —            | >56000        | 153           |
| АЛТ, Ед/л  | 53          | 47            | 21           | 416           | 22            |
| АСТ, Ед/л  | 33          | 50            | 25           | 1141          | 18            |
| Липидный профиль   |             |               |              |               |               |
| Общий холестерин, ммоль/л                                  | 6,0         | 4,4           | 4,2          | —             | 3,8           |
| ХС ЛВП, ммоль/л  | —           | —             | 1,2          | —             | 1,6           |
| Триглицериды, ммоль/л                                      | 1,1         | 1,0           | 1,9          | —             | 1,5           |
| ХС ЛНП, ммоль/л  | —           | —             | 2,2          | —             | 1,3           |

*Примечание.* АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности. \* Аторвастатин, Симвастатин, Эволокумаб. Жирным шрифтом выделены параметры, выходящие за рамки референсных значений.

конечностей (см. рисунок). Рекомендована консультация сердечно-сосудистого хирурга и в рамках госпитализации в стационар проведена коррекция терапии, включающая интенсификацию гиполипидемической терапии с увеличением дозы аторвастатина до 40 мг, что осложнилось появлением острого болевого синдрома во всех группах мышц, потемнением мочи и повышением уровней креатинкиназы в 316 раз, аспаратаминотрансферазы — в 39 и аланинаминотрансферазы — в 11 раз (см. таблицу). Состояние было расценено как РБД и инициирована гидратационная, мочегонная, гепатопротекторная терапия, прекращен прием статинов до стабилизации состояния. Учитывая мультифокальный стенозирующий атеросклероз, раннюю манифестацию ишемической болезни сердца, гипертонию, гиперлипидемию, сахарный диабет, переносимость статинов в виде развития РБД, очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений, с 2018 г. инициирована терапия препаратами из группы ингибиторов пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9 типа по жизненным показаниям. Отмечена их удовлетворительная переносимость с достижением целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (см. таблицу). В настоящее время на терапии нитратами, бета-блокаторами, сартанами, гиполипидемической терапии эволокумабом 140 мг подкожно 1 раз в 2 недели, состояние пациентки стабилизировалось.

Клинический случай наглядно показывает трудности проведения гиполипидемической терапии у больных с полиморбидной патологией и повышенным риском миотоксичности. Наше наблюдение демонстрирует классическую картину лекарственного РБД среднетяжелого течения у больной с очень высоким сердечно-сосудистым риском, показывает трудности лечения в ситуации, требующей активной липидснижающей терапии при повышенном риске лекарственных осложнений лечения.

## Обсуждение и обзор литературы

Вызванный медикаментами РБД — лекарственный рабдомиолиз (ЛРБД) — является одним из частных вариантов поражения ткани мышц, которое встречается при многих состояниях: травме и синдроме длительного раздавливания, значительных динамических или статических нагрузках, длительной иммобилизации, сепсисе, инфекциях, электролитных нарушениях и др. [15—17]. ЛРБД при лечении ста-

тинами составляет примерно 2,5—3,1% от всех случаев РБД различного происхождения [18]. ЛРБД при лечении дислипидемии отмечен не только при приеме статинов, но и других гиполипидемических средств (фибраты, никотиновая кислота, комбинации липидснижающих средств) [19].

ЛРБД на терапии статинами встречается редко. Например, в исследовании JUPITER (The Justification for Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) среди 2878 больных, принимавших статины, был зафиксирован только 1 случай (0,035%) возникновения ЛРБД [20]. По данным R. Collins, обнаруживаются 2—3 случая РБД за год среди 100 тыс. лечившихся [14]. В работе В. Taylor и соавт. частота РБД составила 2 случая на 10 тыс. человеколет приема препарата; при этом во всех рассмотренных наблюдениях имелась вовлеченность в процесс почек и были строго исключены другие возможные причины их повреждения [5].

Предрасполагающими факторами к развитию у больного миотоксичности статинов считаются нарушения гормонального обмена (диабет, гипотиреоз, гиперальдостеронизм), сопутствующие заболевания почек и печени, легких, лекарственные взаимодействия, другие факторы (вынужденная обездвиженность, тяжело протекающие бактериальные и вирусные инфекции, чрезмерная физическая нагрузка). Вероятность клинических проявлений миотоксичности статинов увеличивается после применения высоких доз статинов, ассоциируется с недавним началом приема препарата, зависит от возраста и пола, от класса препарата (липофильность/гидрофильность), растет при указаниях на патологию мышц у больного в анамнезе или у прямых родственников, от накопления суммы факторов риска миопатии [4, 5, 21, 22]. В качестве провоцирующего фактора первого проявления миотоксичности часто может выступить непривычно высокая физическая нагрузка, прием нового лекарства, повышение дозы статина, переохлаждение, обездвиженность. Наличие у больного генетической предрасположенности (полиморфизмы генов, определяющих активность ферментов, регулирующих метаболизм липидов и фармакокинетику лекарств, ряд врожденных заболеваний, связанных с недостаточностью некоторых ферментов) лежит в основе многих тонких механизмов РБД. Анализ наиболее значимых сопутствующих заболеваний, при которых в наибольшей степени повышен риск РБД при лечении статинами, указал на влияние диабета (относительный риск

(ОР) 1,96; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,79—2,15), заболеваний почек: ОР 2,37 (95% ДИ 2,38—2,38) и повышенного уровня креатинфосфокиназы (КФК) в плазме: ОР 21,63 (95% ДИ 7,43—62,94), а также наличие сердечно-сосудистого заболевания и подагры [23]. К предрасполагающим факторам развития РБД некоторые авторы относят возраст, малую массу тела, «хрупкость», женский пол [21, 24—26]. Опубликованы описания клинических наблюдений РБД у больных COVID-19, в том числе получавших терапию статинами [27]. При ряде таких заболеваний, как синдром Guillain—Barre, болезнь McArdle, болезнь Tarui, терапия статинами противопоказана именно из-за серьезного повышения риска миопатии [26].

Статин-ассоциированные мышечные симптомы (один из признаков миотоксичности) имеют чрезвычайно широкий спектр проявлений от незначительных легко переносимых и впоследствии бесследно исчезающих болевых ощущений до назойливых мучительных болей и выраженной слабости в мышцах конечностей, до присоединения почечных симптомов и некроза мышц. РБД — наиболее выраженная степень миотоксичности характеризуется развитием дегенеративных изменений поперечнополосатой мышечной ткани конечностей и корпуса, которую больной ощущает по нарастанию мышечной слабости, по появлению бурой окраски мочи из-за миоглобинемии и миоглобинурии, по повышению температуры, иногда гриппоподобному состоянию, сопровождающемуся подъемом КФК крови [15, 25]. Воздействие на кардиомиоциты не описано. Ключевыми признаками, разделяющими клиническую степень выраженности статин-индуцированных мышечных симптомов (боль и слабость симметричных крупных групп мышц конечностей) от стадии РБД, являются значительное повышение уровня КФК в плазме (свыше 10 верхних границ нормы), развитие миоглобинемии и признаков вовлечения в процесс почек (изменение цвета мочи и появление миоглобинурии). Однако почти у половины больных клиническая картина может быть размытой, проявляться гриппоподобным синдромом, слабостью, вялостью, повышенной температурой, тошнотой, рвотой, одышкой, припухлостью мышц [1, 15, 17, 28]. Поэтому больной, впервые получающий терапию статинами, должен быть проинформирован о необходимости безотлагательной консультации в случае развития быстро нарастающей мышечной слабости, изменения цвета мочи.

Нелеченый статин-индуцированный РБД может быть фатальным: смертность от ЛРБД при приеме статинов составляет 0,3/100 000 человеко-лет наблюдения [29], по данным P.D. Thompson и соавт., 7,8% от числа больных с этим осложнением [30]. Вероятно, этот показатель в настоящее время несколько ниже, так как цитируемые работы основаны на обобщенных материалах, подготовленных в период использования церивастатина, комбинации симвастатина и гемфиброзила, не применяемых в настоящее время. Риск летального исхода при ЛРБД, развившимся на терапии статинами, следует относить к группе низкого, он составляет около 5% [18, 29, 30]. Редкость этого осложнения не должна ослаблять внимания врача, наблюдающего больного с дислипидемией и впервые назначающего ему статины, поскольку нелеченый РБД может быть фатальным: РБД опасен высокой вероятностью развития острой почечной недостаточности с ее серьезным прогнозом [31, 32]. При своевременном правильном лечении исход индуцированного приемом статинов осложнения в большин-

стве случаев вполне благоприятен. Необходимо учесть, что информация о симптомах РБД не должна пугать и подталкивать пациента к отказу от рекомендованного врачом лечения статинами, способствовать снижению приверженности к лечению. Частота возникновения, статин-индуцированного РБД в зависимости от используемого препарата примерно одинаковая, немного чаще упоминается симвастатин, доза которого не должна превышать 40 мг в сут [33]. Большее значение имеют повышенные дозы, так как влияние статинов на вероятность возникновения миопатии имеет дозозависимый характер. Повышенная частота РБД явилась причиной изъятия из производства препарата церивастатин.

#### **Клиническая и лабораторная диагностика при подозрении на статин-индуцированный рабдомиолиз**

Характерными внешними признаками РБД является сочетание нарастающей боли в мышцах, слабости и коричневатого-красного окрашивания мочи. При этом в анализе мочи не обнаруживается большого количества эритроцитов, что наблюдается при гематурии. Клиническая картина РБД варьирует от бессимптомного течения, гриппоподобного синдрома до тяжелой почечной недостаточности и летальных исходов [17]. При подозрении на ЛРБД статины (или другие гиполипидемические препараты) сразу отменяются до стабилизации больного; в последующем предстоит подбор нового варианта гиполипидемической терапии, возвращение к статинам не рекомендовано из-за опасности рецидивов. После отмены статина или снижения дозы полное прекращение болевых статин-индуцированных мышечных симптомов происходит в течение 4—6 недель [31]; по данным К.Е. Hansen, в среднем они проходят через 2—3 мес [32]. ЛРБД при терапии статинами чаще развивается в первые месяцы приема препарата [4, 33]. Частота новых случаев ЛРБД в первые 6 мес приема составила 0,7/10 000 человеко-лет наблюдения (ДИ 0,3—1,6) и в дальнейшем снижалась [33]. Обычно встречаются проявления миотоксичности статинов в форме статин-индуцированной миалгии, которые часто проходят через некоторое время при продолжении лечения; затем, после возобновления терапии, они даже могут не беспокоить больного. Для мышечной патологии, связанной с приемом статинов, характерно появление клинических симптомов уже в первые три месяца приема препаратов, в среднем через месяц [4, 34]. После прекращения приема препарата обычно симптоматика мышечных болей исчезает. Продолжение болей после 2—3 мес от прекращения терапии статинами требует уточнения природы болей [25]. При появившейся на протяжении нескольких дней первого месяца лечения симптоматики миалгий нельзя забывать об возможной угрозе РБД. Иногда симптоматика РБД может развиваться быстро, на протяжении нескольких дней первого месяца лечения. Несмотря на очень низкую частоту этого побочного эффекта, гарантированно его избежать никто из больных не имеет. В то же время бездоказательное завышение риска терапии не должно доминировать над врачом и пациентом, но информированность поможет остережиться необоснованной задержки лечения при появлении редких осложнений [31].

Наиболее значимые для прогноза РБД сопутствующие заболевания у больных, получающих лечение статинами, включали диабет (ОР 1,96; 95% ДИ 1,79—2,15); заболевания почек (ОР 2,37; 95% ДИ 2,38—2,38) и повышенный уровень



КФК в плазме (ОР 21,63; 95% ДИ 7,43—62,94), а также наличие сердечно-сосудистого заболевания и подагры [23].

#### **Подтверждение диагноза статин-индуцированного рабдомиолиза**

Диагностика ЛРБД при лечении статинами подразумевает подтверждение и уточнение степени статин-индуцированной миопатии с определением вовлеченности в процесс почек. Помимо клинических симптомов, диагноз в значительной мере опирается на величину подъема уровня КФК [19, 25]. Высказываются разные мнения о пороговой величине КФК, позволяющей говорить о подозреваемом РБД при наличии свыше 4 верхних границ нормы (европейские эксперты) и свыше 10 верхних границ нормы (американские эксперты); по степени подъема концентрации КФК судить о тяжести миопатии, но эта закономерность не абсолютна. В ряде случаев уровень КФК повышается и в отсутствие статинов, например, при физической нагрузке, в случае идиопатического подъема КФК — при гипотиреозе [25]. С другой стороны, в редких случаях РБД может не наблюдаться подъем КФК, что не исключает диагноза тяжелой миопатии. Другим важным лабораторным признаком служит появление миоглобинемии и миоглобинурии, свидетельствующие о процессе распада мышечной ткани [1, 9, 10, 25]. При рассмотрении причины развития РБД, возникшего вне очевидных внешних способствующих факторов (например, прием лекарств), выделяют 4 группы мышечной патологии врожденного характера: нарушения метаболизма гликогена (Glicogen storage disorders), врожденные нарушения метаболизма жирных кислот, митохондриальная миопатия, структурные заболевания мышечной ткани [35]. Такие проблемы могут проявиться у больного при субклиническом состоянии ферментных нарушений, в педиатрической практике. Триггером, вызывающим начало клинических проявлений РБД при этих вариантах патологии, обычно служит эпизод повышенной физической нагрузки.

Помимо биохимической диагностики в сложных случаях могут быть использованы магнитно-резонансная томография, особенно полезная при дифференциальном диагнозе причин слабости мышц головы и шеи, или оценке дегенеративных изменений крупных мышц нижних конечностей, миография для исключения нарушений нейромышечной передачи импульса, патоморфологические методы (биопсия). Сонографическая оценка неспецифических изменений эластических свойств мышечной ткани, вероятно, более соответствует применению метода в тяжелых протекающих случаях, например, при РБД после травмы. Методы лучевой диагностики не имеют большого влияния на постановку диагноза, а биопсия неудобна ввиду отсроченного получения результата. Эти данные могут быть полезны в качестве уточняющего метода диагностики при сомнениях в связи природы заболевания с приемом статинов. Проведенная на ранней стадии патологии проба с нагрузкой, выявившая быстрое появление или усиление слабости проксимальных мышц конечностей, может служить аргументом в пользу предположения о статин-индуцированной миопатии.

#### **Биохимические механизмы развития статин-индуцированной миотоксичности**

Биохимические механизмы развития миопатии и ЛРБД при статинотерапии продолжают оставаться во многом не раскрытыми, так как тонкие механизмы миотоксичности

пока остаются сформулированными в виде гипотез, проходящих проверку [22, 35—38]. Наибольшее внимание привлекают теория нарушений метаболизма статинов, возникших под влиянием вариативности имеющихся генов и дефектов ферментов, определяющих фармакокинетику препаратов. На протяжении ряда лет продолжает обсуждаться влияние дисфункции митохондрий [37, 39, 40]. Большие надежды возлагались при лечении статин-индуцированных мышечных болей на восполнение нехватки в организме коэнзима Q10 у больных с мышечными болями на фоне терапии статинами, что основывалось на обнаружении его нехватки при ряде заболеваний [41]. Это подкрепляется постепенным некоторым улучшением состояния при добавлении к восстановительной терапии коэнзима Q10 [42]. В то же время при приеме симвастатина в дозе 20 мг/д и коэнзима Q10 в дозе 600 мг в сутки больные, имевшие статин-индуцированные миалгии, не показали улучшения показателей ручной динамометрии (handgrip test) на фоне высокого насыщения плазмы препаратом коэнзима Q10. Не было отмечено различий между опытной группой и группой плацебо по количеству больных, у которых появились боли на приеме статина, по показателям времени возобновления мышечных болей и их выраженности [43]. Интенсивность клинических исследований в этом направлении в настоящее время уменьшилась. Уточняется в экспериментальных исследованиях роль в патогенезе миотоксичности сниженной экспрессии пальмитилтрансферазы-2 [37]. Выдвинута гипотеза о роли белка Атрогин-1, который выявил увеличение экспрессии на фоне приема статинов [44]. Этот белок индуцирует протеолиз и способствует атрофии мышечной ткани [36]. Для статин-индуцированной миопатии установлены собственные иммунные механизмы статиновой миотоксичности, связанные с образованием аутоантител к HMG-CoA-редуктазе [45]. Таким образом, не наблюдается явно доминирующее мнение экспертов о механизмах развития статиновой миопатии, при этом значительное внимание последнее время уделяется изучению роли генетических факторов.

#### **Значение генетического фактора и пути реализации эффектов статинов в механизмах миотоксичности**

Исследования роли генетического фактора в развитии статинового РБД в последнее время привлекает значительное внимание, что нашло отражение в оригинальных работах и обзорах [21, 22, 35, 46—55]. Влияние генетического фактора может сказаться как на метаболических путях превращения статинов, прежде всего на фармакокинетику и абсорбции препарата, так и вне их при непосредственном влиянии на клетки мышечной ткани, на нейромышечную передачу импульса, на иммунные составляющие обмена липидов. Метаболизм статинов определяется функциональным состоянием 4 цитохромов системы CYP450 — CYP3A4, CYP3A5, CYP2D6, CYP2C9. С первыми двумя группами цитохромных ферментов связан метаболизм большинства существующих статинов, а CYP2C9 преимущественно участвует в метаболизме флувастатина [48]. Нарушения фармакокинетики статинов из-за измененной активности ферментов цитохромов вследствие полиморфизмов кодирующих генов способствует развитию статиновой миотоксичности. В литературе широко обсуждается влияние полиморфизмов генов, кодирующих синтез белков-транспортеров из семейства транспортеров органических анионов, осуществляющих трансмембранный транспорт лекарств

в синусах печени (SCLO1B1, SCLO1B3, SCLO2B1); поломки синтеза транспортеров семейства ABC — ABCB1 и ABCG2; ген глицин амидинотрансферазы (GATM) — фермента, участвующего в синтезе креатина; роль белка P-glycoprotein [56], участвующего в выведении статинов с желчью; нарушения синтеза аполипопротеина Е и липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А [22, 35, 37, 46, 48, 49, 53, 57—60]. Активность ферментных систем цитохрома P450 определяет скорость реакций, выделяющих среди больных группы быстрых и медленных метаболизаторов лекарств. CYP P450 выявлены не только в клетках печени, но и в тонком кишечнике, поджелудочной железе, легких, мозге, надпочечниках и почках, коже, костном мозге, ткани яичников и яичек [59]. На долю ферментов цитохрома CYP3A5 приходится до 50% активности ферментов CYP3A. Так, CYP 3A5 отвечает за метаболизм липофильных статинов [48, 60].

Полиморфизм CYP3A5\*3 повышает отношение риска побочных явлений терапии статинами, в том числе миопатии до 1,30 (95% ДИ 0,96—1,75) [56]. Миотоксичность статинов возрастает при нарушениях метаболизма ингибиторов HMG-CoA-редуктазы также в связи с нарушением активности глюкоранозилтрансфераз (UGT) — ферментов, ответственных за подготовку к экскреции метаболитов статинов [51]. Лекарственные взаимодействия с препаратами, метаболизируемыми на цитохроме CYP3A4, ответственны за 60% случаев ЛРБД, развившегося при терапии аторвастатином, правастатином или симвастатином [58].

Наиболее исследованными генетическими вариантами, ассоциированными со статин-индуцированной миопатией, являются полиморфизмы генов, кодирующие белковые транспортеры: растворимый органический анион транспортер SLCO1B1 и близкие к нему молекулы [46, 49, 51, 53—55, 61]. Исследование состояния анионного транспортера SLCO1B1 помогло установить роль полиморфизмов генов, кодирующих синтез полипептидов: SLCOB1B1\*5, SLCOB1\*B1, SLCO1B1\*15. Последние два полиморфизма ассоциируются с повышением риска побочных реакций, а в отношении SLCOB1\*B3, SLCOB2\*B1 установлено снижение эффективности препаратов статинов. СС-генотип, несущий две аллели со сниженной функцией, может серьезно повысить вероятность (ОР=16,9) развития миотоксичности на фоне приема повышенных доз симвастатина 80 мг, как и СТ-генотип, имеющий один измененный аллель [49, 61]. У российских больных генотип СТ был отмечен у 32—33%, а генотип СС — у 4—6% больных с дислипидемией [62, 63].

Тестирование функционального состояния анионного транспортера SLCO1B1\*5 у лиц с непереносимостью статинов и высоким риском выраженной миотоксичности может помочь в индивидуальном выборе безопасного статина для длительной терапии [47, 54, 64]. Однако из-за недостаточной чувствительности и специфичности этого показателя в изоляции от учета других параметров возможности широкого применения в клинических условиях подвергаются сомнению, необходимо дальнейшее накопление информации [50].

Генотипирование показано в сложных случаях миопатии для исключения иной природы заболевания мышц, не связанного с терапией статинами, например, в случае сохранения симптомов мышечных болей на протяжении полугода после отмены препарата, при наличии мышечной патологии у прямых родственников [1], в спортивной

медицине. Генотипирование может быть полезным при организации контролируемых клинических исследований с использованием различных гипополипидемических препаратов для трактовки окончательных полученных результатов. Для пациента безусловным преимуществом данных генетического анализа является их однократный пожизненный результат. Для более широкого применения теста с целью выявления лиц, склонных к РБД, необходимы экономические предпосылки по причине редкости осложнений [64]. Органические анионные транспортеры осуществляют перемещение лекарственных препаратов внутрь клетки гепатоцита в синусах печени. Подавление активности транспортных белков сказывается на показателях фармакокинетики посредством влияния на рецепторы, транспортеры, метаболические энзимы; фармакодинамика также может быть подвержена влиянию через прямое воздействие на ферменты мышц [22]. Продолжают изучаться биохимические пути реализации миотоксических влияний, во многом имеющие геннодетерминированную природу. Они весьма сложны и включают полиморфизмы или мутации ферментов CYP450, коэнзима Q, миофосфоорилазы, гуанин амидинотрансферазы, влияющей на синтез креатина, глюкуроносультрансферазы, пальмитилтрансферазы-2, регулирующей бета-окисление ацил-CoA на матриксе митохондрий, миоадезилат деаминазы, АТФ-связывающего кассетного протеина субсемейства В, полилекарственных транспортеров 1 и 2 [22, 37, 53]. Миотоксичность может быть не связана напрямую с путями метаболических превращений статинов. Установлено, что статины способны вызывать дисфункцию митохондрий и угнетать клеточное дыхание [36, 37, 39, 40]. В результате понижается выработка АТФ и увеличивается накопление продуктов перекисного окисления, что, в свою очередь, вызывает нарушение проницаемости внутриклеточных мембран с нарушением белкового синтеза и последующей деградацией белков скелетных мышц. На протяжении ряда лет продолжает обсуждаться влияние дисфункции митохондрий [35, 39, 40]. Уточняется роль в происхождении миотоксичности статинов дефицита пальмитилтрансферазы-2 [37]. Изучается роль иммунных факторов в механизме развития статин-индуцированной миопатии, что может быть связано с действием человеческого лейкоцитарного антигена и иммуноподобного лейкоцитарного антигена подсемейства В5 — LILRB5. Обнаружены примеры мышечных побочных эффектов статинов, в основе которых лежит синергизм влияний генетически детерминированных вариантов белков ABCB1 и LILRB5 [53, 65]. Предполагается участие в механизме возникновения статин-индуцированной миопатии одновременно нескольких звеньев, из числа многих, участвующих в транспорте и метаболизме, регуляции энергетического состояния мышцы, в механизмах восприятия боли, в обмене убихинона, участии кальциевых внутриклеточных каналов [66].

При рассмотрении причины развития РБД, возникшего вне очевидных внешних способствующих факторов (например, прием лекарств), выделяют 4 группы мышечной патологии врожденного характера: нарушения метаболизма гликогена (Glycogen storage disorders), врожденные нарушения метаболизма жирных кислот, митохондриальная миопатия, структурные заболевания мышечной ткани [35]. Такие проблемы могут появиться у больного при субклиническом состоянии ферментных нарушений, в педиатрической практике. Триггером, вызывающим начало клинических прояв-

лений РБД при этих вариантах патологии обычно служит эпизод повышенной физической нагрузки.

### Роль лекарственных взаимодействий при статин-индуцированной миопатии

Лекарственные взаимодействия, способные индуцировать или ингибировать активность ферментных систем, особенно при синергичности эффектов препаратов на фоне скомпроментированного полиморфизмами синтеза ферментов в организме больного, являются важным фактором в происхождении миотоксических медикаментозных реакций. Список межлекарственных взаимодействий с участием гипохолестеремических средств довольно велик и требует от врача высокого профессионализма при выборе терапии у больных с риском миотоксических реакций. Внимание к исключению возможных лекарственных взаимодействий, происходящих при участии ферментных систем цитохрома P450, позволит избежать одновременного назначения ингибиторов и стимуляторов изоэнзимов CYP 3A4 [21, 58, 59]. У пациента, перенесшего РБД, недопустим формальный подход к выбору проводимой в дальнейшем терапии как в отношении дислипидемии, так и сопутствующей патологии. Необходимо обратить внимание на возможность лекарственных взаимодействий, нужно избегать применение ингибиторов CYP3A4; высоких доз статинов. Риск лекарственных взаимодействий возрастает при фибрилляции предсердий: таким

больным недопустимо назначение симвастатина в дозе свыше 40 мг/сут, необходима осторожность при применении верапамила, амиодарона, варфарина совместно со статинами. Больным, перенесшим тяжелую лекарственную миопатию, профилактически следует избегать также значительных физических нагрузок.

### Заключение

Статины — одни из самых изученных, безопасных и эффективных фармакологических препаратов, снижающих концентрацию атерогенных липопротеидов и сердечно-сосудистый риск. Основные нежелательные явления основаны на их миотоксичности и варьируют от появления миопатий до развития редко встречающегося РБД. Поражение печени, нарушение почечной функции, сахарный диабет, гипотиреоз, многокомпонентная лекарственная терапия, факторы генетической предрасположенности — все это может повышать риск развития и тяжесть миопатии. Эти факторы необходимо учитывать при инициации и коррекции гипохолестеремической терапии. Раннее выявление статин-индуцированной миопатии имеет решающее значение для предотвращения серьезных последствий.

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

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, Roden M, Stein E, Tokgözoğlu L, Nordestgaard BG, Bruckert E, De Backer G, Krauss RM, Laufs U, Santos RD, Hegele RA, Hovingh GK, Leiter LA, Mach F, März W, Newman CB, Wiklund O, Jacobson TA, Catapano AL, Chapman MJ, Ginsberg H. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *European Heart Journal*. 2015;36(17):1012-1022. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv043>
- Newman CB, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL 2nd, Goldstein LB, Chin C, Tannock LR, Miller M, Raghuvver G, Duell PB, Brinton EA, Pollak A, Braun LT, Welty FK; American Heart Association Clinical Lipidology, Lipoprotein, Metabolism and Thrombosis Committee, a Joint Committee of the Council on Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; and Stroke Council. Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2019;39(2):38-81. <https://doi.org/10.1161/ATV.0000000000000073>
- Casula M, Gazzotti M, Bonaiti F, Olmastroni E, Arca M, Averna M, Zambon A, Catapano AL; PROSISA Study Group. Reported muscle symptoms during statin treatment amongst Italian dyslipidaemic patients in the real-life setting: the PROSISA Study. *Journal of Internal Medicine*. 2021;290(1):116-128. <https://doi.org/10.1111/joim.13219>
- Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2005;19(6):403-414. <https://doi.org/10.1007/s10557-005-5686-z>
- Taylor BA, Thompson PD. Statin-Associated Muscle Disease: Advances in Diagnosis and Management. *Neurotherapeutics*. 2018;15(4):1006-1017. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0670-z>
- Zhang H, Plutzky J, Shubina M, Turchin A. Continued Statin Prescriptions After Adverse Reactions and Patient Outcomes: A Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*. 2017;167(4):221-227. <https://doi.org/10.7326/M16-0838>
- Buettner C, Davis RB, Leveille SG, Mittleman MA, Mukamal KJ. Prevalence of musculoskeletal pain and statin use. *Journal of General Internal Medicine*. 2008;23(8):1182-1186. <https://doi.org/10.1007/s11606-008-0636-7>
- Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *Journal of Clinical Lipidology*. 2012;6(3):208-215. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2012.03.003>
- Selva-O'Callaghan A, Alvarado-Cardenas M, Pinal-Fernández I, Tralero-Araguás E, Milisenda JC, Martínez MÁ, Marín A, Labrador-Horrillo M, Juárez C, Grau-Junyent JM. Statin-induced myalgia and myositis: an update on pathogenesis and clinical recommendations. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2018;14(3):215-224. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2018.1440206>
- Alfirevic A, Neely D, Armitage J, Chinoy H, Cooper RG, Laaksonen R, Carr DF, Bloch KM, Fahy J, Hanson A, Yue QY, Wadelius M, Maitland-van Der Zee AH, Voora D, Psaty BM, Palmer CN, Pirmohamed M. Phenotype standardization for statin-induced myotoxicity. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2014;96(4):470-476. <https://doi.org/10.1038/clpt.2014.121>
- Thompson PD, Clarkson PM, Rosenson RS; National Lipid Association Statin Safety Task Force Muscle Safety Expert Panel. An assessment of statin safety by muscle experts. *American Journal of Cardiology*. 2006;97(8A):69C-76C. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.12.013>
- Цыганкова О.В., Евдокимова Н.Е., Байрамова С.С., Сусеков А.В. Статин-ассоциированный рабдомиолиз у женщины 60 лет с декомпенсированным сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):4471. <https://doi.org/10.1007/s10557-005-5686-z>
- Tsygankova OV, Evdokimova NE, Bayramova SS, Susekov AV. Statin-induced rhabdomyolysis in a 60-year-old woman with decompensated type 2 diabetes: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4471. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4471>
- Ezad S, Cheema H, Collins N. Statin-induced rhabdomyolysis: a complication of a commonly overlooked drug interaction. *Oxford Medical Case Reports*. 2018;2018(3):omx104. <https://doi.org/10.1093/omcr/omx104>

14. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, Blumenthal R, Danesh J, Smith GD, DeMets D, Evans S, Law M, MacMahon S, Martin S, Neal B, Poulter N, Preiss D, Ridker P, Roberts I, Rodgers A, Sandercock P, Schulz K, Sever P, Simes J, Smeeth L, Wald N, Yusuf S, Peto R. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;388(10059):2532-2561. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31357-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31357-5)
15. Torres PA, Helmstetter JA, Kaye AM, Kaye AD. Rhabdomyolysis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Ochsner Journal*. 2015;15(1):58-69.
16. Taylor BA, Thompson PD. Statin-Associated Muscle Disease: Advances in Diagnosis and Management. *Neurotherapeutics*. 2018;15(4):1006-1017. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0670-z>
17. Федорова А.А., Кутепов Д.Е., Зубарев А.В., Пасечник И.Н., Хабарина Н.В. Рабдомиолиз: что нового в диагностике и лечении? *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2020;2:102-109. Fedorova AA, Kutepov DE, Zubarev AV, Pasechnik IN, Khabarina NV. Phabdomyolysis: what's new in diagnostic and treatment? *Kremliovskaya Meditsina. Klinicheskiy vestnik*. 2020;2:102-109. (In Russ.). <https://doi.org/10.26269/4n94-0746>
18. McMahon GM, Zeng X, Waikar SS. A risk prediction score for kidney failure or mortality in rhabdomyolysis. *JAMA Internal Medicine*. 2013;173(19):1821-1828. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.9774>
19. Mancini GB, Tashakkor AY, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, Gupta M, Hegele RA, Ng DS, Pearson GJ, Pope J. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Working Group Consensus update. *Can J Cardiol*. 2013;29(12):1553-1568. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2013.09.023>
20. Hsia J, MacFadyen JG, Monyak J, Ridker PM. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol <50 mg/dl with rosuvastatin. The JUPITER trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(16):1666-1675. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.09.082>
21. Ahmad Z. Statin intolerance. *American Journal of Cardiology*. 2014;113(10):1765-1771. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.02.033>
22. Ward NC, Watts CF, Eckel RH. Statin Toxicity/Mechanistic Insights and Clinical Implications. *Circulation Research*. 2019;124:328-350. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312782>
23. Nguyen KA, Li L, Lu D, Yazdanparast A, Wang L, Kreutz RP, Whipple EC, Schleyer TK. A comprehensive review and meta-analysis of risk factors for statin-induced myopathy. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2018;74(9):1099-1109. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2482-9>
24. Schech S, Graham D, Staffa J, Andrade SE, La Grenade L, Burgess M, Blough D, Stergachis A, Chan KA, Platt R, Shatin D. Risk factors for statin-associated rhabdomyolysis. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2007;16(3):352-358. <https://doi.org/10.1002/pds.1287>
25. Thompson PD, Panza G, Zaleski A, Taylor B. Statin-Associated Side Effects. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(20):2395-2410. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.071>
26. Camerino GM, Tarantino N, Canfora I, De Bellis M, Musumeci O, Pierno S. Statin-Induced Myopathy: Translational Studies from Preclinical to Clinical Evidence. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(4):2070. <https://doi.org/10.3390/ijms22042070>
27. Byler J, Harrison R, Fell LL. Rhabdomyolysis Following Recovery from Severe COVID-19: A Case Report. *American Journal of Case Reports*. 2021;22:e931616. <https://doi.org/10.12659/AJCR.931616>
28. Mendes P, Robles PG, Mathur S. Statin-induced rhabdomyolysis: a comprehensive review of case reports. *Physiotherapy Canada*. 2014;66(2):124-132. <https://doi.org/10.3138/ptc.2012-65>
29. Guyton JR. Benefit versus risk in statin treatment. *American Journal of Cardiology*. 2006;97(8A):95C-97C. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.12.016>
30. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA*. 2003;289(13):1681-1690. <https://doi.org/10.1001/jama.289.13.1681>
31. Бунова М.Г. Нежелательные эффекты терапии статинами: реальные доказательства. *Cardiosomatica*. 2019;10(1):51-61.
- Bubnova M.G. Adverse effects of statin therapy: real evidence. *Cardiosomatics*. 2019;10(1): 51-61. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/22217185.2019.1.190264>
32. Hansen KE, Hildebrand JP, Ferguson EE, Stein JH. Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy. *JAMA Internal Medicine*. 2005;165(22):2671-2676. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.22.2671>
33. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, Gurwitz JH, Chan KA, Goodman MJ, Platt R. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA*. 2004;292(21):2585-2590. <https://doi.org/10.1001/jama.292.21.2585>
34. Coste J, Billionnet C, Rudnichi A, Pouchot J, Dray-Spira R, Giral P, Zureik M. Statins for primary prevention and rhabdomyolysis: A nationwide cohort study in France. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019;26(5):512-521. <https://doi.org/10.1177/2047487318776831>
35. Nance JR, Mammen AL. Diagnostic evaluation of rhabdomyolysis. *Muscle Nerve*. 2015;51(6):793-810. <https://doi.org/10.1002/mus.24606>
36. Vinci P, Panizon E, Tosoni LM, Cerrato C, Pellicori F, Mearelli F, Biasinuto C, Fiotti N, Di Girolamo FG, Biolo G. Statin-Associated Myopathy: Emphasis on Mechanisms and Targeted Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(21):11687. <https://doi.org/10.3390/ijms222111687>
37. Mollazadeh H, Tavana E, Fanni G, Bo S, Banach M, Pirro M, von Haehling S, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Effects of statins on mitochondrial pathways. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2021;12(2):237-251. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12654>
38. Lotteau S, Ivarsson N, Yang Z, Restagno D, Colyer J, Hopkins P, Weightman A, Himori K, Yamada T, Bruton J, Steele D, Westerblad H, Calaghan S. A Mechanism for Statin-Induced Susceptibility to Myopathy. *JACC: Basic to Translational Science*. 2019;4(4):509-523. <https://doi.org/10.1016/j.jaccbts.2019.03.012>
39. Bouitbir J, Sanvee GM, Panajatovic MV, Singh F, Krähenbühl S. Mechanisms of statin-associated skeletal muscle-associated symptoms. *Pharmacological Research*. 2020;154:104201. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.03.010>
40. Ramachandran R, Wierzbicki AS. Statins, Muscle Disease and Mitochondria. *Journal of Clinical Medicine*. 2017;6(8):75. <https://doi.org/10.3390/jcm6080075>
41. Roten L, Schoenenberger RA, Krähenbühl S, Schlienger RG. Rhabdomyolysis in association with simvastatin and amiodarone. *Annals of Pharmacotherapy*. 2004;38(6):978-981. <https://doi.org/10.1345/aph.1D498>
42. Rabanal-Ruiz Y, Llanos-González E, Alcain FJ. The Use of Coenzyme Q10 in Cardiovascular Diseases. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(5):755. <https://doi.org/10.3390/antiox10050755>
43. Taylor BA, Lorson L, White CM, Thompson PD. A randomized trial of coenzyme Q10 in patients with confirmed statin myopathy. *Atherosclerosis*. 2015;238(2):329-335. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.016>
44. Buettner C, Lecker SH. Molecular basis for statin-induced muscle toxicity: implications and possibilities. *Pharmacogenomics*. 2008;9(8):1133-1142. <https://doi.org/10.2217/14622416.9.8.1133>
45. Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, Rosen P, Rosen A, Doering KR, Casciola-Rosen LA. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum*. 2011;63(3):713-721. <https://doi.org/10.1002/art.30156>
46. Pasanen MK, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Niemi M. SLCO1B1 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of simvastatin acid. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2006;16(12):873-879. <https://doi.org/10.1097/01.fpc.0000230416.82349.90>
47. Ramsey LB, Johnson SG, Caudle KE, Haidar CE, Voora D, Wilke RA, Maxwell WD, McLeod HL, Krauss RM, Roden DM, Feng Q, Cooper-DeHoff RM, Gong L, Klein TE, Wadelius M, Niemi M. The clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy: 2014 update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2014;96(4):423-428. <https://doi.org/10.1038/clpt.2014.125>
48. Arrighoni E, Del Re M, Fidilio L, Fogli S, Danesi R, Di Paolo A. Pharmacogenetic Foundations of Therapeutic Efficacy and Adverse Events of Statins. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(1):104. <https://doi.org/10.3390/ijms18010104>

49. Леонова М.В., Гайсенков О.В., Леонов А.С. Фармакогенетика статинов: роль полиморфизмов метаболизирующих ферментов и транспортеров. *Consilium Medicum*. 2018;20(10):20-28. Leonova MV, Gaysenok OV, Leonov AS. Statins pharmacogenetics: metabolizing enzymes and transporters polymorphisms role. *Consilium Medicum*. 2018;20(10):20-28. (In Russ.). [https://doi.org/10.26442/2075-1753\\_2018.10.20-28](https://doi.org/10.26442/2075-1753_2018.10.20-28)
50. Brunham LR, Baker S, Mammen A, Mancini GBJ, Rosenson RS. Role of genetics in the prediction of statin-associated muscle symptoms and optimization of statin use and adherence. *Cardiovascular Research*. 2018;114(8):1073-1081. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy119>
51. Turner RM, Pirmohamed M. Statin-Related Myotoxicity: A Comprehensive Review of Pharmacokinetic, Pharmacogenomic and Muscle Components. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;9(1):22. <https://doi.org/10.3389/jcm9010022>
52. Ochs-Balcom HM, Nguyen LM, Ma C, Isackson PJ, Luzum JA, Kitzmiller JP, Tarnopolsky M, Weisman M, Christopher-Stine L, Peltier W, Wortmann RL, Vladutiu GD. Clinical features related to statin-associated muscle symptoms. *Muscle Nerve*. 2019;59(5):537-543. <https://doi.org/10.1002/mus.26397>
53. Kee PS, Chin PKL, Kennedy MA, Maggo SDS. Pharmacogenetics of Statin-Induced Myotoxicity. *Front Genet*. 2020;11:575678. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.575678>
54. Румянцев Н.А., Кукес В.Г., Казаков Р.Е., Румянцев А.А., Сычев Д.А. Использование фармакогенетического тестирования для предотвращения нежелательных лекарственных реакций при терапии статинами. *Терапевтический архив*. 2017;89(1):82-87. Rumyantsev NA, Kukes VG, Kazakov RE, Rumyantsev AA, Sychev DA. Use of pharmacogenetic testing to prevent adverse drug reactions during statin therapy. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(1):82-87. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/terarkh201789182-87>
55. Казаков Р.Е., Евтеев В.А., Муслимова О.В., Мазеркина И.А., Демченкова Е.Ю. Значение генетических факторов в прогнозировании побочного действия статинов. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;8:691-698. Kazakov RE, Evteev VA. Significance of genetic factors in predicting the side effects of statins. *International journal of applied and fundamental research*. 2016;8:691-698. (In Russ.).
56. Шулькин А.В., Якушева Е.Н., Попова Н.М. роль гликопротеина-р в рациональной фармакотерапии в кардиологии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2013;9(6):701-707. Shulkin AV, Yakusheva EN, Popova NM. The role of p-glycoprotein in rational pharmacotherapy in cardiology. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(6):701-707. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2013-9-6-701-707>
57. Fiegenbaum M, da Silveira FR, Van der Sand CR, Van der Sand LC, Ferreira ME, Pires RC, Hutz MH. The role of common variants of ABCB1, CYP3A4, and CYP3A5 genes in lipid-lowering efficacy and safety of simvastatin treatment. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2005;78(5):551-558. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2005.08.003>
58. Hirota T, Teiri I. Drug-drug interactions that interfere with statin metabolism. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2015;11(9):1435-1447. <https://doi.org/10.1517/17425255.2015.1056149>
59. Anitha N, Nandagopal A, Unnisa SV, Shireen B, Taslee S. Cytochrome P450 — Role in Drug Metabolism and Genetic Polymorphism. *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018;05(04):2979-2989. <https://doi.org/10.5281/zenodo.1231058>
60. Yee J, Kim H, Heo Y, Yoon HY, Song G, Gwak HS. Association between CYP3A5 Polymorphism and Statin-Induced Adverse Events: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Journal of Personalized Medicine*. 2021;11(7):677. <https://doi.org/10.3390/jpm11070677>
61. SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, Gut I, Lathrop M, Collins R. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy — a genome wide study. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(8):789-799. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801936>
62. Шуев Г.Н., Сычев Д.А., Грачев А.В. Полиморфизм гена SLCO1B1 предрасполагающий к развитию миопатии при применении статинов у российских пациентов с гиперлипидемиями. *Креативная кардиология*. 2015;9(4):40-45. Shuev GN, Sychev DA, Grachev AV. Gene polymorphism SLCO1B1, associated with the development of myopathy in Russian patients with hyperlipidemia using statins. *Creative cardiology*. 2015;9(4):40-45. (In Russ.). <https://doi.org/10.15275/kreatkard.2015.04.05>
63. Сироткина А.М., Хохлов А.Л., Воронина Е.А., Могутов М.С., Дряженкова И.В., Царева И.Н. и др. Распространенность полиморфного маркера гена SLCO1B1 у пациентов с дислипидемией и системным атеросклерозом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013;22. Sirotkina AM, Khokhlov AL, Voronina EA, Mogutov MS, Dryazhenkova IV, Tsareva IN. et al. Prevalence of the polymorphic marker of the SLCO1B1 gene in patients with dyslipidemia and systemic atherosclerosis. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2013;22. (In Russ.).
64. Vassy JL, Chun S, Advani S, Ludin SA, Smith JG, Alligood EC. Impact of SLCO1B1 Pharmacogenetic Testing on Patient and Healthcare Outcomes: A Systematic Review. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2019;106(2):360-373. <https://doi.org/10.1002/cpt.1223>
65. Melhem AL, Chourasia MK, Bigossi M, Maroteau C, Taylor A, Pola R, Dawed AY, Tornio A, Palmer CNA, Siddiqui MK. Common Statin Intolerance Variants in ABCB1 and LILRB5 Show Synergistic Effects on Statin Response: An Observational Study Using Electronic Health Records. *Frontiers in Genetics*. 2021;12:713181. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.713181>
66. Elam MB, Majumdar G, Mozhui K, Gerling IC, Vera SR, Fish-Trotter H, Williams RW, Childress RD, Raghov R. Patients experiencing statin-induced myalgia exhibit a unique program of skeletal muscle gene expression following statin re-challenge. *PLoS One*. 2017;12(8):e0181308. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181308>

Поступила 21.01.2022

Received 21.01.2022

Принята к печати 03.02.2022

Accepted 03.02.2022

## К 75-летию со дня рождения академика Юрия Леонидовича Шевченко

To the 75<sup>th</sup> anniversary to Yu.L. Schevchenko



Президент Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, д.м.н., проф., академик РАН — Юрий Леонидович Шевченко

Юрий Леонидович Шевченко родился 7 апреля 1947 г. в Якутске. В 1976 г. окончил Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова и прошел в ее стенах путь от ординатора до начальника прославленного вуза.

Ю.Л. Шевченко — основоположник нового направления клинической медицины — гнойно-септической кардиохирургии. Проведенные под его руководством комплексные морфологические и бактериологические исследования позволили сделать вывод, что кальциевые депозиты

в сердце — очаг хронической внутрисердечной инфекции. В 2000 г. за цикл работ по проблеме инфекционного эндокардита Ю.Л. Шевченко был удостоен Государственной премии РФ.

В 1999 г. Ю.Л. Шевченко был назначен на должность Министра здравоохранения РФ. Он стал автором концепции здравоохранения России как системы жизнеобеспечения, фактора национальной безопасности, главного приоритета государства. Большое внимание он уделял развитию системы здравоохранения регионов. По его инициативе в Совете Безопасности РФ был рассмотрен вопрос «О законодательной деятельности по решению проблемы национальной безопасности в области охраны здоровья граждан Российской Федерации».

С 2000 г. Ю.Л. Шевченко — заведующий кафедрой факультетской хирургии ММА им. И.М. Сеченова, одновременно — директор НИИ грудной хирургии на ее базе. В 2002 г. Ю.Л. Шевченко организовал Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова Минздрава России. В его клиниках Ю.Л. Шевченко выполняет наиболее сложные операции пациентам с пороками сердца, ишемической болезнью сердца, заболеваниями легких и средостения, последствиями и осложнениями ранений и травм.

Под руководством Ю.Л. Шевченко защищено более 90 докторских и кандидатских диссертаций. Им опубликовано более 900 научных и учебно-методических работ, в том числе 34 монографии.

Ю.Л. Шевченко — доктор медицинских наук, доктор богословия, профессор, академик РАН, генерал-полковник медицинской службы, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, лауреат Государственной премии РФ (2000). Юрий Леонидович — член координационного комитета Научного совета РАН по физиологическим наукам, член президиума Российского общества врачей, член правления Российской ассоциации сердечно-сосудистых хирургов, Хирургического общества Н.И. Пирогова (Санкт-Петербург), член Европейской ассоциации сердечно-сосудистых хирургов, ассоциации торакальных хирургов США.

Редакционная коллегия журнала «Кардиологический вестник» от всего сердца поздравляет юбиляра и желает ему крепкого здоровья, долголетия, творческих успехов и свершений.

# ПРАВИЛА

## ПОДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ЖУРНАЛЕ «КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК»

Полную версию правил для авторов с примерами оформления списка литературы можно найти по адресу:  
<https://www.cochrane.ru/>

Журнал «Кардиологический вестник» входит в Перечень ведущих российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, а также в международные информационные системы и базы данных, в соответствии с требованиями которых авторы должны соблюдать следующие правила:

**1. Редакционная этика и конфликт интересов.** Оригинальная статья должна иметь визу руководителя и сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа.

Статья должна быть подписана всеми авторами. Нельзя направлять в редакцию работы, опубликованные или ранее направленные для публикации в иных изданиях.

При представлении рукописи авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу.

При наличии спонсоров авторы должны указать их роль в определении структуры исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, а также принятии решения опубликовать полученные результаты. Если источники финансирования отсутствуют, это также следует отметить в прилагаемом бланке направления.

**Информированное согласие.** Запрещается публиковать любую информацию, по которой можно распознать больного (указывать его имя, инициалы, номера историй болезни на фотографиях при составлении письменных описаний и родословных), за исключением тех случаев, когда она представляет большую научную ценность и больной (его родители или опекуны) дал (дали) на это информированное письменное согласие. При получении согласия об этом следует сообщить в публикуемой статье.

**Права человека и животных.** Если в статье имеется описание экспериментов на человеке, необходимо указать, соответствовали ли они этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке (входящего в состав учреждения, в котором выполнялась работа, или регионального) или Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г.

При проведении экспериментов на животных следует указать, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

**Автор несет ответственность за правильность библиографических данных.**

**2. Редакция оставляет за собой право** сокращать и редактировать принятые работы. Датой регистрации статьи считается день поступления окончательного (переработанного в соответствии с замечаниями редколлегии или рецензента) варианта статьи.

**3. Плата за публикацию рукописей не взимается.**

**4. Отправка статей** осуществляется через сайт электронной редакции <https://www.cochrane.ru>. Для отправки статьи через электронную редакцию требуется подготовить следующие файлы:

— весь текстовый материал статьи (рисунки и таблицы с подписями, сведения о каждом авторе, участие авторов) одним файлом в формате Microsoft Word (файл doc, docx, rtf);

— рисунки отдельными файлами (все рисунки одной архивной папкой zip или rar);

— отсканированную форму направления с визой руководителя (файл pdf).

Перед отправкой статьи в связи с необходимостью сбора полных и корректных метаданных:

1) **обязательно** указывать идентификатор **ORCID** для автора, который подает статью, и желательно — для каждого автора статьи.

2) верификация англоязычных названий учреждений. Для корректности предоставляемых сведений рекомендуем авторам проверять англоязычное написание названия учреждения на сайте <https://grid.ac>

**5. Требования к рисункам.** Иллюстрации в тексте должны быть пронумерованы и иметь подрисовочные подписи. В тексте на рисунки должны быть ссылки. Нумерация рисунков сквозная. Рисунки прикладываются отдельными файлами в формате TIFF, JPEG или PNG. Иллюстрации, созданные или обработанные средствами Microsoft Office (в программах WORD, POWER POINT), прикладываются файлом соответствующего формата (файлы doc, docx, ppt). Каждый файл назван по номеру рисунка (например: Рис. 1, Рис. 2а, Рис. 2б и т.д.). Для отправки через систему электронной редакции все файлы рисунков объединяются в одну архивную папку **zip** или **rar**.

Кроме этого, подписи к рисункам и фотографиям группируются вместе в конце статьи. **Каждый рисунок** должен иметь общий заголовок и расшифровку всех сокращений. Недопустимо нанесение средствами MS WORD каких-либо элементов поверх вставленного в файл рукописи рисунка (стрелки, подписи) ввиду большого риска их потери на этапах редактирования и верстки. В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения, приводятся пояснения по каждой кривой. В подписях к микрофотографиям указываются метод окраски и увеличение. Все иллюстрации должны быть высокого качества. Фотографии должны иметь достаточное разрешение (>300 dpi), а цифровые и буквенные обозначения должны хорошо читаться при том размере, в котором иллюстрация будет напечатана в журнале. Если в рукописи приводятся рисунки, ранее опубликованные в других изданиях (даже если их элементы переведены с иностранного на русский язык), автор обязан предоставить в редакцию разрешение правообладателя на публикацию данного изображения в журнале «Кардиологический вестник», в противном случае это будет считаться плагиатом.

**6. Требования к тексту статьи.** Статья должна быть напечатана шрифтом Times New Roman, размер шрифта 14, с 1,5 интервалом между строками, все поля, кроме левого, шириной 2 см, левое поле — 3 см. Все страницы должны быть пронумерованы. Автоматический перенос слов использовать нельзя.

**Объем** статей не должен превышать 18 страниц (включая иллюстрации, таблицы, резюме и список литературы), рецензий и информационных сообщений — 3 страниц.

**Титульный лист** должен содержать 1) название статьи; 2) инициалы и фамилии авторов; 3) полное наименование учреждения, в котором работает автор, в именительном падеже с обязательным указанием статуса организации (аббревиатура перед названием) и ведомственной принадлежности; 4) полный адрес учреждения, город, почтовый индекс, страну; 5) колонтитул (сокращенный заголовок) для помещения сверху страниц в журнале.

Данный блок информации должен быть представлен как на русском, так и на английском языках. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях, или по системе BSI (British Standards Institution). На отдельной странице указываются дополнительные сведения о каждом авторе, необходимые для обработки журнала в Российском индексе научного цитирования: Ф.И.О. полностью на русском языке и в транслитерации, e-mail, почтовый адрес организации для контактов с авторами статьи (можно один на всех авторов). Для **корреспонденции** указать координаты ответственного автора (звание, должность, место работы, адрес электронной почты; номер мобильного телефона для редакции).

Дальнейший **план построения** оригинальных статей должен быть следующим: 1) резюме (250—300 слов, на русском и английском языках); 2) ключевые слова (3—10 слов, на русском и английском языках); 3) краткое введение, отражающее состояние вопроса к моменту написания статьи; 4) цель настоящего исследования; 5) материал и методы; 6) результаты; 7) обсуждение; 8) выводы по пунктам или заключение; 9) список литературы. Рукопись может сопровождать словарь терминов (несных, способных вызвать у читателя затруднения при прочтении).

Помимо общепринятых сокращений единиц измерения, физических, химических и математических величин и терминов (например, ДНК) допускаются аббревиатуры словосочетаний, часто повторяющихся в тексте. Все вводимые автором буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть расшифрованы в тексте при их первом упоминании. Не допускаются сокращения простых слов, даже если они часто повторяются. Дозы лекарственных средств, единицы измерения и другие численные величины должны быть указаны в системе СИ.

**7. Оформление таблиц:** необходимо обозначить номер таблицы и ее название. Сокращения слов в таблицах не допускаются. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте и обязательно должны быть обработаны статистически. Таблицы можно давать в тексте, не вынося на отдельные страницы.

**8. Библиографические списки** составляются с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (Uniform Requirements for Manuscripts Sub-

#### Пример:

Статьи:

1. Медведев Б.И., Сюндюкова Е.Г., Сашенков С.Л. Плацентарная экспрессия эритропоэтина при преэклампсии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;15(1):4-8. Medvedev BI, Syundyukova EG, Sashenkov SL. Placental expression of erythropoietin in preeclampsia. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2015;15(1):4-8. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush20151514-8>

mitted 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 названия статьи.

По новым правилам, учитывающим требования таких международных систем цитирования, как Web of Science и Scopus, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и соответственно должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Англоязычная часть библиографического описания ссылки должна находиться непосредственно после русскоязычной части. В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают DOI статьи, если таковой имеется. В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации.

Все ссылки на журнальные публикации должны содержать DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Проверять наличие DOI статьи следует на сайте <http://search.crossref.org/> или <https://www.citethisforme.com>.

**Единственно правильное оформление ссылки DOI:** <https://doi.org/10.5468/ogs.2016.59.1.1>

**Правила подготовки библиографических описаний (References) русскоязычных источников для выгрузки в международные индексы цитирования**

**Журнальные статьи:** фамилии и инициалы всех авторов в транслитерации (транслитерация — передача русского слова буквами латинского алфавита), а название статьи на английском языке следует приводить так, как оно дано в оригинальной публикации. Далее следует название русскоязычного журнала в транслитерации в стандарте BSI (автоматически транслитерация в стандарте BSI производится на странице <http://ru.translit.net/?account=bsi>), далее следуют выходные данные — год, том, номер, страницы. В круглые скобки помещают язык публикации (In Russ.). В конце библиографического описания помещают DOI статьи, если таковой имеется.

**Не следует ссылаться на журнальные статьи, публикации которых не содержат перевода названия на английский язык.**

Книги:

1. Гиляревский С.Р. *Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению*. М.: Медиа Сфера; 2008. Gilyarevskii SR. *Miocardity: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu*. М.: Media Sfera; 2008. (In Russ.).

Часть книги:

1. *Инфекции, передаваемые половым путем*. Под ред. Аковбяна В.А., Прохоренкова В.И., Соколовского Е.В. М.: Медиа Сфера; 2007:11-33. *Infektsii, peredavaemye polovym putem*. Pod red. Akovbyana VA, Prokhorenkova VI, Sokolovskogo EV. М.: Media Sfera; 2007:11-33. (In Russ.).



## Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «КАРДИОЛОГИЯ НА МАРШЕ 2022» и 62-й сессии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. Конференция состоится 7-9 июня 2022 г. в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А).

На Конференции будут представлены фундаментальные аспекты кардиологии, самые последние научные достижения и клинические подходы в области профилактики, диагностики, лечения и реабилитации сердечно-сосудистых и коморбидных заболеваний, в том числе в условиях пандемии COVID-19. Участниками Конференции станут ведущие ученые, клиницисты и организаторы здравоохранения из России и зарубежных стран.

Конференция будет проводиться при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, Департамента здравоохранения города Москвы, Национального медицинского общества профилактической кардиологии, Российского кардиологического общества, Российского научного медицинского общества терапевтов.

Часть мероприятий Конференции будет аккредитована в соответствии с требованиями к образовательным мероприятиям и рекомендациями Координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования (НМО) Минздрава России.

Ожидаемое число участников Конференции 2 000 человек.

### Основные научно-практические направления

- Фундаментальные аспекты кардиологии
- Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Организационные подходы к лечению сердечно-сосудистых заболеваний
- Новая коронавирусная инфекция COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания
- Ведение пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска
- Артериальная гипертензия
- Легочная артериальная гипертензия
- Дислипидемии
- Острые коронарные синдромы
- Атеротромбоз
- Кардиореанимация
- Кардиохирургия: открытая, гибридная, микрохирургия
- Интервенционные методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Визуализация в кардиологии
- Хронические коронарные синдромы
- Фибрилляция предсердий и другие нарушения ритма и проводимости сердца
- Сердечная недостаточность
- Проблема приверженности кардиологических пациентов к лечению
- Ожирение, сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания
- Профилактика мозговых инсультов
- Вопросы коморбидности заболеваний: лечить пациента, а не болезнь
- Кардиоонкология
- Психическая дезадаптация у кардиологических больных
- Сердечно-сосудистые заболевания и здоровье женщин
- Сердечно-сосудистая система и проблемы старения
- Кардиореабилитация
- Медико-социальная реабилитация кардиологических больных
- Социальные сети и сердечно-сосудистая патология
- Телемедицинские технологии в кардиологии
- Социально-экономические аспекты сердечно-сосудистых заболеваний

Научная программа Конференции будет размещена на сайтах:  
[www.cardioweb.ru](http://www.cardioweb.ru), [www.cardioprevent.ru](http://www.cardioprevent.ru) и [www.scardio.ru](http://www.scardio.ru) 1 мая 2022 г.

**Заместители председателя научно-организационного комитета Конференции:**

Погосова Нана Вачиковна, [nanapogosova@gmail.com](mailto:nanapogosova@gmail.com). Палеев Филипп Николаевич, [filipp@paleev.ru](mailto:filipp@paleev.ru)

**Ответственный секретарь Конференции:** Аушева Аза Камбулатовна, [azaausheva3011@gmail.com](mailto:azaausheva3011@gmail.com); тел.: +7 495 414 61 18

**Адрес Оргкомитета:** ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А, [conference@cardio.ru](mailto:conference@cardio.ru)



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

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

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 et al. Thromb Haemostasis 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.

#Среди лекарственных препаратов в Государственном реестре лекарственных средств по состоянию на 18.11.2021, доступном по ссылке: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.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

### Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Прадакса® (PRADAXA)

**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 неклапанной фибрилляцией предсердий и одним или более факторами риска, такими как перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА), возраст  $\geq 75$  лет, хроническая сердечная недостаточность ( $\geq$  II функционального класса по классификации NYHA), сахарный диабет, артериальная гипертензия, сосудистое заболевание (перенесенный инфаркт миокарда, заболевание периферических артерий или атеросклеротическая бляшка в аорте); лечение и профилактика рецидивов острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов 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 изъязвления ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутричерепное кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно-расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутрипочечные или внутрипочечные сосудистые аномалии; одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе, нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производных гепарина (фондапаринукс и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксан, апиксабан 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 катетерной абляции при фибрилляции предсердий; одновременное назначение мощных ингибиторов P-гликопротеина: кетоконазола для системного применения, циклоспорина, итраконазола, такролимуса и др.; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие протезированного клапана сердца, требующего назначения антикоагулянтной терапии; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** капсулы следует принимать внутрь независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу. *Особые указания при изъятии капсул из блистера:* - оторвите один индивидуальный блистер от блистер-упаковки по линии перфорации; - выньте капсулу из блистера, отставив фольгу; - не выдавливайте капсулы через фольгу. **Побочное действие:** Часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$  случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, кожный геморрагический синдром, урогенитальные кровотечения, в т.ч. гематурия. *Перечень всех побочных эффектов приведен в инструкции по медицинскому применению.* **Особые указания.** *Риск развития кровотечения.* Применение препарата ПРАДАКСА, также как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечения. 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 Праксбайнд® (идаруцизумаб). *Тщательное клиническое наблюдение.* 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 таблетницы и организаторы для лекарств, за исключением тех, в которых они могут оставаться в оригинальной упаковке (блистере). Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. *Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.*

### Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Праксбайнд®

**Регистрационный номер:** ЛП-005017. **Международное 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 устранение 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 часов 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 случаях: возобновление клинически значимого кровотечения вместе с увеличением времени свертывания, или если потенциальное повторное кровотечение будет угрожать жизни и наблюдается длительное время свертывания крови, или пациент нуждается во второй неотложной операции/срочной процедуре при увеличении времени свертывания. Соответствующие параметры коагуляции – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), разведенное тромбоиновое время (ТТВ) и экариновое время свертывания (ЭВС). 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 разрешено.** 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 антиромботической терапии.* Применение препарата ПРАДАКСА может быть возобновлено через 24 ч после введения препарата ПРАКСБАЙНД при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Другие антиромботические препараты (например, низкомолекулярные гепарины) могут назначаться во время приема препарата ПРАДАКСА, а также у 224 здоровых добровольцев в исследованиях I фазы. Кроме того, 359 пациентов были включены в глобальную программу наблюдения за применением идаруцизумаба для сбора данных о моделях его применения в реальных условиях. Один педиатрический пациент проходил лечение в рамках исследования детской безопасности. 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.*