



Евразийский кардиологический журнал

EURASIAN HEART JOURNAL

2/2023

КАТЕТЕРНАЯ АБЛАЦИЯ ФП У ПАЦИЕНТОВ С ХСН:
РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЯ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ
ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ
В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ
ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО
И КОЛЕННОГО СУСТАВОВ

ОЦЕНКА СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МИОКАРДА ЛП
ПО ДАННЫМ МРТ С КОНТРАСТИРОВАНИЕМ
ДО И ПОСЛЕ БАЛЛОННОЙ КРИОАБЛАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ
С ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФП

CATHETER ABLATION OF AF IN PATIENTS WITH CHF:
FOLLOW-UP RESULTS

PREVENTION OF THROMBOTIC COMPLICATIONS
IN PATIENTS IN THE POSTOPERATIVE PERIOD
OF TOTAL HIP AND KNEE ARTHROPLASTY:
EFFICACY AND SAFETY

ASSESSMENT OF STRUCTURAL CHANGES
IN THE LA MYOCARDIUM ACCORDING TO CARDIAC
MAGNETIC RESONANCE WITH CONTRAST BEFORE
AND AFTER BALLOON CRYOABLATION
IN PATIENTS WITH PERSISTENT AF

EURASIAN
HEART JOURNAL

ISSN 2225-1685



9 772225 168001



EURASIAN HEART JOURNAL

Евразийский кардиологический журнал

2/2023

Evrazijskij kardiologicheskij zhurnal

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

«Евразийский кардиологический журнал» – издание, важнейшие задачи которого направлены на обобщение научных и практических достижений в области кардиологии и смежных с нею специальностей с целью повышения научной и практической квалификации врачей здравоохранения евразийского региона, внедрения современных подходов к организации и повышению качества оказания медицинской помощи населению, диагностике и лечению социально-значимых заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Основная направленность издания — научные статьи, краткие сообщения, заметки из практики, лекции, обзоры, посвященные оригинальным и экспериментальным исследованиям в области кардиологии и смежных специальностей, вопросам профилактики и фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Научная концепция издания предполагает публикацию современных достижений в области кардиологии, результатов научных исследований, результатов национальных и международных клинических исследований.

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал
Издается с 2011 г.

Префикс DOI: 10.38109

Распространяется бесплатно в медицинских учреждениях
и на образовательных специализированных мероприятиях
и выставках

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций 28.12.2010 г.

Регистрационный номер ПИ № ФС 77-43372

Журнал включен в Перечень
ведущих научных журналов и изданий ВАК

Российский индекс научного цитирования:
Импакт-фактор (2021) 1,244

Периодичность: 4 номера в год
Установочный тираж – 5 000 экз.

Все статьи печатаются в оригинальном авторском виде.
Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов.

Правила публикации и подача рукописей: www.heartj.asia

Архив номеров: www.heartj.asia, на сайте Научной электронной
библиотеки https://elibrary.ru/title_about_new.asp?id=37999

Подписной индекс “Пресса “России” – 34137
Рекомендуемая стоимость по подписке 200 рублей.

Ответственность за достоверность рекламных публикаций
несет рекламодатель

Отдел рекламы, размещение дополнительных материалов:
reclame@heartj.asia

Выпускающий редактор: Гончарова Е.А.
Ответственный секретарь: Аксёнова А.В.

Верстка: ИП Егорычева Екатерина Валерьевна

Отпечатано: ООО «МедиаКолор»
127273, Россия, г. Москва, Сигнальный проезд, 19

Подписано в печать: 16.05.2023
Дата выхода: 25.05.2023

Распространяется на условиях «открытого доступа»
под лицензией CC BY-NC-SA 4.0

FOCUS AND SCOPE

The Eurasian Heart Journal is an international journal dealing with cardiovascular medicine. It is an official journal of the Eurasian association of cardiologists. The Eurasian Heart Journal aims to publish the highest quality materials and achievements, both clinical and scientific, on all aspects of cardiovascular medicine and related medical areas. It helps to improve the skills of physicians, researchers and other medical officers of the Eurasian countries. These activities are the important step to improve the management and treatment of cardiovascular diseases.

The main focus of the publication is scientific articles and materials, brief reports, notes from practice, lectures, reviews on original and experimental research in the field of cardiology, as well as doctors of other specialties.

The scientific concept of publication does the publication of modern achievements in the field of cardiology, the results of research, national and international clinical trials.

Scientific peer-reviewed medical journal
Published since 2011

DOI Prefix: 10.38109

The journal is distributed free of charge
in medical institutions and at specialized educational
events and exhibitions.

Registered by the Federal Service for Supervision
of Communications, Information Technology and Mass
Communications December 28,2010
Mass media registration certificate № ФС 77-43372

The Journal is in the List of the leading scientific journals and
publications of the Supreme Examination Board (VAK)

Russian Citation Index:
Impact-factor (2021) 1,244

Periodicity – 4 issues per year
Circulation – 5 000 copies

All articles are printed in the original copyright form. Editorial opinion
may be different from those of the authors.

Article submission and guidelines: www.heartj.asia

Archive: www.heartj.asia, web-site of Scientific Electronic Library
https://elibrary.ru/title_about_new.asp?id=37999

Index “Press” Russia” – 34137
Recommended subscription price 200 rubles

The mention of trade names, commercial products or organizations,
and the inclusion of advertisements in the journal do not imply
endorsement by editors, editorial board or publisher

Advertising department: reclame@heartj.asia

Editor of the issue: Goncharova E.A.
Executive Secretary: Aksénova A.V.

Journal layout: Individual Entrepreneur
Egorycheva Ekaterina Valer'evna

Printing house: LLC MediaKolor
127273, Russia, Moscow, Signal passage, 19

Signed to print: 16.05.2023
Published date: 25.05.2023

This is an Open Access content distributed
under the license CC BY-NC-SA 4.0

Главный редактор

Чазова И.Е. (Москва, Россия) Академик РАН, профессор, д.м.н., заместитель генерального директора по научно-экспертной работе, руководитель отдела гипертонии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России

Заместители главного редактора

Курбанов Р.Д. (Ташкент, Узбекистан), Академик АН РУз, профессор, д.м.н., руководитель отделения аритмии сердца, Республиканский специализированный кардиологический центр МЗ Руз; председатель ассоциации кардиологов Республики Узбекистан Республиканского специализированного кардиологического центра МЗ Руз

Наконечников С.Н. (Москва, Россия) Профессор, д.м.н., профессор кафедры кардиологии дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; директор Евразийской ассоциации кардиологов

Сарыбаев А.Ш. (Бишкек, Киргизия) Профессор, д.м.н., директор, Национальный центр кардиологии и терапии им. М.М. Миррахимова при МЗ КР; руководитель научно-исследовательской лаборатории горной медицины и отделения лёгочных гипертензий и горной медицины

Редакционная коллегия

Азизов В.А. (Баку, Азербайджан) Профессор, д.м.н., заведующий кафедрой внутренних болезней, Азербайджанский медицинский университет

Барбараш О.Л. (Кемерово, Россия) Академик РАН, профессор, д.м.н., директор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

Дадабаев М.Х. (Бишкек, Кыргызстан) Профессор, д.м.н., заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения сердца и сосудов, Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова при МЗ КР

Зелвеян П.А. (Ереван, Армения) Профессор, д.м.н., директор, Центр превентивной Кардиологии

Мартынюк Т.В. (Москва, Россия) Д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний миокарда, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России

Магчин Ю.Г. (Москва, Россия) Д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России

Миронова О.Ю. (Москва, Россия) Д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №1, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

Митьковская Н.П. (Минск, Белоруссия) Профессор, д.м.н., директор, Республиканский научно-практический центр «Кардиология»; заведующая кафедрой кардиологии и внутренних болезней, БГМУ; председатель, Белорусское общество кардиологов и терапевтов

Островский Ю.П. (Минск, Беларусь) Академик НАН РБ, профессор, д.м.н., заместитель директора по инновационному развитию и высоким технологиям, заведующий лабораторией хирургии сердца, Республиканский научно-практический центр «Кардиология»

Понасенко А.В. (Кемерово, Россия) К.м.н., заведующая лабораторией геномной медицины, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

Попович М.И. (Кишинев, Молдова) Академик АН РМ, профессор, д.м.н., директор, Национальный центр кардиологии и терапии Республики Молдова

Рахимов З.Я. (Душанбе, Таджикистан) Профессор, д.м.н., почетный профессор кафедры кардиологии с курсом клинической фармакологии, Институт последиplomного образования в сфере здравоохранения; председатель Ассоциации кардиологов РТ

Самко А.Н. (Москва, Россия) Профессор, д.м.н., руководитель отдела рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России

Собенин И.А. (Москва, Россия) Д.м.н., руководитель лаборатории медицинской генетики, Институт Экспериментальной Кардиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. Е.И. Чазова» Минздрава России

Терновой С.К. (Москва, Россия) Академик РАН, профессор, д.м.н., главный научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России

Фаворова О.О. (Москва, Россия) Д.б.н., профессор, руководитель лаборатории функциональной геномики сердечно-сосудистых заболеваний, Институт Экспериментальной Кардиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. Е.И. Чазова» Минздрава России

Чернявский А.М. (Новосибирск, Россия) Академик РАН, профессор, д.м.н., директор, Центр хирургии аорты, коронарных артерий и периферических артерий, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина»

Шария М.А. (Москва, Россия) Д.м.н., ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России

Шек А.Б. (Ташкент, Узбекистан) Профессор, д.м.н., руководитель лаборатории ишемической болезни сердца, Республиканский специализированный кардиологический центр МЗ РУз

Шляхто Е.В. (Санкт-Петербург, Россия) Академик РАН, профессор, д.м.н., генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России

Фозилов Х.Г. (Ташкент, Узбекистан) К.м.н., директор, Республиканский специализированный кардиологический центр МЗ Республики Узбекистан

Редакционный совет

Ананиязова С.А. (Ашхабад, Туркмения) Д.м.н., генеральный директор, Дирекция международного медицинского центра им. С.А. Ниязова Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Туркменистана

Балахонова Т.В. (Москва, Россия) Д.м.н., профессор, руководитель лаборатории ультразвуковых методов исследования сосудов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России

Бекбосынова М.С. (Астана, Казахстан) Д.м.н., первый заместитель председателя правления, АО «Национальный научный кардиохирургический центр» НМХ Назарбаев Университета

Жернакова Ю.В. (Москва, Россия) Профессор, д.м.н., ученый секретарь института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России

Миррахимов Э.М. (Бишкек, Киргизия) Профессор, д.м.н., заведующий кафедрой факультетской терапии имени М.Е. Вольского – М.М. Миррахимова, Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева

Мураталиев Т.М. (Бишкек, Киргизия) Профессор, д.м.н., заведующий отделением коронарной болезни сердца, Национальный Центр кардиологии и терапии им. М.М. Миррахимова при МЗ КР

Стукалова О.В. (Москва, Россия) К.м.н., старший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России

Часнойть А.Р. (Минск, Беларусь) К.м.н., заведующий лабораторией нарушения сердечного ритма, Республиканский научно-практический центр «Кардиология»

Ответственный секретарь

Аксёнова А.В. (Москва, Россия) К.м.н., старший научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва

Chief Editor	
Chazova I.Ye. (Moscow, Russia)	Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director General for Research and expert work, Head of the Department of Hypertension, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology
Deputy Chief Editors	
Kurbanov R.D. (Tashkent, Uzbekistan)	Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of Cardiac Arrhythmia Department, Republican Specialized Scientific And Practical Medical Center of Cardiology; Chairman of the Association of Cardiologists of the Republic of Uzbekistan
Nakonetchnikov S.N. (Moscow, Russia)	Professor, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Cardiology of Further Professional Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Director of the Eurasian Association of Cardiology
Sarybaev A.Sh. (Bishkek, Kyrgyzstan)	Professor, Dr. of Sci. (Med.), Director, M.M. Mirrahimov National Center for Cardiology and Therapy at the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic; Head of the Research Laboratory of Mining Medicine and the Department of Pulmonary Hypertension and Mining Medicine
Associate editors	
Azizov V.A. (Baku, Azerbaijan)	Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Chair of Internal Medicine, The Azerbaijan Medical University
Barbarash O.L. (Kemerovo, Russia)	Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Director, Kuzbass Cardiology Center Ponasenko A.V. (Kemerovo, Russia), Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Genomic Medicine, Kuzbass Cardiology Center
Dadabaev M.Kh. (Bishkek, Kyrgyzstan)	Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of the department of X-ray diagnostic methods and treatment of heart and blood vessels, M. Mirrahimov National Center for Cardiology and Therapy
Zelveian P.A. (Yerevan, Armenia)	Professor, Dr. of Sci. (Med.), Director, The Center of Preventive Cardiology
Martynyuk T.V. (Moscow, Russia)	Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pulmonary Hypertension and Myocardial Diseases, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology
Matchin Yu.G. (Moscow, Russia)	Dr. of Sci. (Med.), Chief Researcher, Head of the Laboratory of X-ray Endovascular Methods of Diagnosis and Treatment on an outpatient basis, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology
Mironova O.Yu. (Moscow, Russia)	Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy No. 1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Mitkovskaya N.P. (Minsk, Belarus)	Professor, Dr. of Sci. (Med.), Director, Republican Scientific and Practical Center «Cardiology»; Head of the Department of Cardiology and Internal Diseases, Belarusian State Medical University; Chairman, Belarusian Society of Cardiologists and Therapists
Ostrovsky Yu.P. (Minsk, Belarus)	Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Belarus, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director for Innovative Development and High Technologies, Head of the Laboratory of Heart Surgery, Responsible Consultant of the 2 nd Cardiac Surgery Department, Republican Scientific and Practical Center «Cardiology»
Ponassenko A.V. (Kemerovo, Russia)	Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Genomic Medicine, Kuzbass Cardiology Center
Popovitch M.I. (Kishinev, Moldova)	Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Moldova, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Director, The National Center of Cardiology and therapy of the Republic of Moldova
Rakhimov Z.Y. (Dushanbe, Tajikistan)	Professor, Dr. of Sci. (Med.), Honorary Professor of the Department of Cardiology with a course of clinical pharmacology, Institute of Postgraduate Education in Healthcare; Chairman of the Association of Cardiologists of the Republic of Tajikistan
Samko A.N. (Moscow, Russia)	Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of the department of endovascular diagnostic and treatment methods, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology
Sobenin I.A. (Moscow, Russia)	Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Medical Genetics, Institute of Experimental Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology
Ternovoi S.K. (Moscow, Russia)	Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Chief researcher, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology
Favorova O.O. (Moscow, Russia)	Dr. of Sci. (Biol.), Professor, Head of the Laboratory of Functional Genomics of Cardiovascular Diseases, Institute of Experimental Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology
Chernyavsky A.M. (Novosibirsk, Russia)	Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Director, Center for Surgery of the Aorta, Coronary Arteries and Peripheral Arteries, E.N. Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulatory Pathology
Sharia M.A. (Moscow, Russia)	Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology
Shek A.B. (Tashkent, Uzbekistan)	Professor, Dr. of Sci. (Med.), head of the Department of Coronary Heart Disease, Republican Specialized Scientific And Practical Medical Center Of Cardiology
Shlyakhto E.V. (St., Petersburg, Russia)	Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Dr. Sci. (Med.), General Director, Almazov National Medical Research Centre of Health of Russia
Fozilov Kh.G. (Tashkent, Uzbekistan)	Cand. of Sci. (Med.), Director, Republican Specialized Scientific And Practical Medical Center Of Cardiology
Editorial board	
Annaniyazova S.A. (Ashgabat, Turkmenistan)	Dr. of Sci. (Med.), General Director, The International Medical Center named after S.A. Niyazov Ministry of Health and Medical Industry of Turkmenistan
Balakhonova T.V. (Moscow, Russia)	Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Ultrasound Methods for Investigating Vessels, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology
Bekbosynova M.S. (Astana, Kazakhstan)	Dr. of Sci. (Med.), First Deputy Chairman of Management Board, National Scientific cardiosurgical Center of the JSC «National Medical Holding» Nazarbayev University
Zhernakova Yu.V. (Moscow, Russia)	Professor, Dr. of Sci. (Med.), Scientific Secretary, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology
Mirrahimov E.M. (Bishkek, Kyrgyzstan)	Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of M.E. Volsky – M.M. Mirrahimov Faculty Therapy, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy
Murataliev T.M. (Bishkek, Kyrgyzstan)	Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Coronary Heart Disease, M.M. Mirrahimov National Center for Cardiology and Therapy
Stukalova O.V. (Moscow, Russia)	Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology
Chasnoit A.R. (Minsk, Belarus)	Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Heart Rhythm Disturbances, Republican Scientific and Practical Center «Cardiology»
Executive Secretary	
Aksenova A.V. (Moscow, Russia)	Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology

Содержание

Оригинальные статьи

- | | | |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 1. | <i>Серебренников И.И., Копылов Ф.Ю., Комаров Р.Н., Муканова М.Б., Исмаилбаев А.М., Гафуров Ф.С.</i>
ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА, СОЧЕТАЮЩЕГОСЯ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (SARS-COV-2) | 6-11 |
| 2. | <i>Ардус Д.Ф., Ускач Т.М., Сапельников О.В., Макеев М.И., Терещенко С.Н., Акчурин Р.С.</i>
КАТЕТЕРНАЯ АБЛАЦИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В СРАВНЕНИИ С АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА | 12-18 |
| 3. | <i>Джафаров Р.И., Байрамова Г.Э., Багиров М.М., Алиева Х.А., Рахманов З.К., Гаджиев А.Б.</i>
СОСТОЯНИЕ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ | 20-25 |
| 4. | <i>Вайханская Т.Г., Свицкая Л.Н., Курушко Т.В., Левданский О.Д., Даниленко Н.Г.</i>
ГЕНЕТИЧЕСКИЙ СПЕКТР СЕМЕЙНОЙ И СПОРАДИЧЕСКОЙ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ: АРИТМИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С МУТАЦИЯМИ В ГЕНЕ ЛАМИНА А/С (LMNA) | 26-37 |
| 5. | <i>Стукалова О.В., Кирилова В.С., Апарина О.П., Майков Е.Б.</i>
ОЦЕНКА СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МИОКАРДА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ ПО ДАННЫМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ С КОНТРАСТИРОВАНИЕМ ДО И ПОСЛЕ БАЛЛОННОЙ КРИОАБЛАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ | 38-46 |
| 6. | <i>Резухина Е.А., Зубова М.А., Родненков О.В., Мартынюк Т.В.</i>
ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ УСТАНОВЛЕННОЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ: ВЗГЛЯД КАРДИОЛОГА | 48-55 |

Обзор

- | | | |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 7. | <i>Ушанова А.М., Окишева Е.А., Миронова О.Ю.</i>
ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО И КОЛЕННОГО СУСТАВОВ | 56-63 |
| 8. | <i>Миронова О.Ю., Бердышева М.В., Елфимова Е.М.</i>
МикроРНК: ВЗГЛЯД КЛИНИЦИСТА НА СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ. ЧАСТЬ 2. МикроРНК В КАЧЕСТВЕ БИОМАРКЕРА | 64-71 |

Наглядная кардиология

- | | | |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 9. | <i>Андросов Н.А., Шамрина Н.С., Ширяев А.А., Ширкин А.В., Матчин Ю.Г.</i>
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: АНОМАЛЬНОЕ ОТХОЖДЕНИЕ ЛЕВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ ОТ СТВОЛА ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ (СИНДРОМ BLAND-WHITE-GARLAND) У ВЗРОСЛОГО ПАЦИЕНТА | 72-75 |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|

Хроника, информация, календарь проведения научных мероприятий

- | | | |
|-----|--------------------------------------|----|
| 10. | КАЛЕНДАРЬ НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ | 76 |
|-----|--------------------------------------|----|

Правила для авторов

- | | |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 11. | Правила направления, рецензирования и опубликования статей, направляемых в журнал «Евразийский кардиологический журнал» (редакция правил от октября 2021 г.): https://www.heartj.asia/jour/about/submissions#authorGuidelines |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Редакция: Евразийская ассоциация кардиологов
Адрес: 121552, Россия, г. Москва, ул. Оршанская, д. 5
Тел.: +7 (495) 414-61-86
e-mail: editor@heartj.asia
www.cardio-eur.asia

Издательство: ООО «ИнтерМедсервис»
121069, Россия, г. Москва, Столовый пер., д. 6
e-mail: og@intermed.services

Table of contents

Original articles

- | | | |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 1. | <i>Igor I. Serebrennikov, Philip Yu. Kopylov, Roman N. Komarov, Maruar B. Mukanova, Alisher M. Ismailbaev, Furkatjon S. Gafurov</i>
ORGANIZATIONAL AND CLINICAL ASPECTS OF ACUTE CORONARY SYNDROME COMBINED WITH A NEW CORONAVIRUS INFECTION (SARS-COV-2) | 6-11 |
| 2. | <i>Darin F. Ardus, Tatiana M. Uskach, Oleg V. Sapelnikov, Maksim I. Makeev, Sergey N. Tereschenko, Renat S. Akchurin</i>
CATHETER ABLATION OF ATRIAL FIBRILLATION VERSUS ANTIARRHYTHMIC THERAPY IN PATIENTS WITH LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC DYSFUNCTION | 12-18 |
| 3. | <i>Rasim I. Jafarov, Gulnara E. Bayramova, Mahir M. Bagirov, Khuraman A. Alieva, Zair K. Rakhmanov, Azad B. Hajiev</i>
CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE IN DIFFERENT AGE GROUPS | 20-25 |
| 4. | <i>Tat'yana G. Vaikhanskaya, Larysa N. Sivitskaya, Tatsyana V. Kurushka, Aleg D. Liaudanski, Nina G. Danilenko</i>
GENETIC SPECTRUM OF FAMILIAL AND SPORADIC DILATED CARDIOMYOPATHY: ARRHYTHMIC PHENOTYPES ASSOCIATED WITH MUTATIONS IN THE LAMIN A/C (LMNA) GENE | 26-37 |
| 5. | <i>Olga V. Stukalova, Valentina S. Kirilova, Olga P. Aparina, Evgeniy B. Maykov</i>
ASSESSMENT OF STRUCTURAL CHANGES IN THE LEFT ATRIUM MYOCARDIUM ACCORDING TO CARDIAC MAGNETIC RESONANCE WITH CONTRAST BEFORE AND AFTER BALLOON CRYOABLATION IN PATIENTS WITH PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION | 38-46 |
| 6. | <i>Elizaveta A. Rezukhina, Maria A. Zubova, Oleg V. Rodnenkov, Tamila V. Martynyuk</i>
THE CLINICAL PROFILE OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION IN NEWLY DIAGNOSED PATIENTS WITH CONNECTIVE TISSUE DISEASE FROM THE POINT OF VIEW OF THE CARDIOLOGIST | 48-55 |

Review

- | | | |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 7. | <i>Alina M. Ushanova, Elena A. Okisheva, Olga Iu. Mironova</i>
PREVENTION OF THROMBOTIC COMPLICATIONS IN PATIENTS IN THE POSTOPERATIVE PERIOD OF TOTAL HIP AND KNEE ARTHROPLASTY: EFFICACY AND SAFETY | 56-63 |
| 8. | <i>Olga Iu. Mironova, Mariia V. Berdysheva, Eugenia M. Elfimova</i>
MicroRNA: A CLINICIAN'S VIEW OF THE STATE OF THE PROBLEM. PART 2. MicroRNA AS A BIOMARKER | 64-71 |

Visual cardiology

- | | | |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 9. | <i>Nikolai A. Androsov, Nataliya S. Shamrina, Andrey A. Shiryaev, Andrey V. Shirkin, Yuriy G. Matchin</i>
CASE REPORT: ANOMALOUS LEFT CORONARY ARTERY FROM THE PULMONARY ARTERY (BLAND-WHITE-GARLAND SYNDROME) IN AN ADULT PATIENT | 72-75 |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|

Current events, information, schedule of scientific activities

- | | | |
|-----|------------------------------------------|----|
| 10. | SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES | 76 |
|-----|------------------------------------------|----|

Author Guidelines

- | | |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 11. | Guidelines for submission, peer review and publishing of manuscripts in the "Eurasian Heart Journal" (edition of Guidelines - October, 2021): https://www.heartj.asia/jour/about/submissions#authorGuidelines |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Editorial: Eurasian Association of Cardiology
Address: 121552, Russia, Moscow, Orshanskaya Str., Bldg. 5
Tel: +7 (495) 414-61-86
e-mail: editor@heartj.asia
www.cardio-eur.asia

Publishing house LLC «InterMedservis»
121069, Russia, Moscow,
Stolovy lane, 6
e-mail: og@intermed.services



*Серебренников И.И.¹, Копылов Ф.Ю.², Комаров Р.Н.²,
Муканова М.Б.¹, Исмаилбаев А.М.², Гафуров Ф.С.³

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА, СОЧЕТАЮЩЕГОСЯ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (SARS-COV-2)

¹ГБУЗ МО «Московская областная станция скорой медицинской помощи»,
Знаменская улица, д. 3, г. Красногорск 143400, Московская область, Российская Федерация
²ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет),
Большая Пироговская улица 2, стр.4, г. Москва 119435, Российская Федерация
³ГБУЗ МО «Егорьевская центральная районная больница»,
улица Жукова Гора, д. 19, г. Егорьевск 140301, Московская область, Российская Федерация

***Ответственный автор:** Серебренников Игорь Иванович, заместитель главного врача по медицинской части, ГБУЗ МО «Московская областная станция скорой медицинской помощи», центральный филиал, Знаменская улица, д. 3, г. Красногорск 143400, Московская область, Российская Федерация, ii.serebro@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5969-2617>

Копылов Филипп Юрьевич, д.м.н., профессор, директор института персонализированной кардиологии, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация, kopylov_f_yu@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5124-6383>

Комаров Роман Николаевич, д.м.н., заведующий кафедрой факультетской хирургии № 1, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация, komarovroman@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3904-6415>

Муканова Маруар Батыровна, руководитель, ГБУЗ МО «Московская областная станция скорой медицинской помощи», центральный филиал, Балашиха, Московская область, Российская Федерация, mmaruara@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3895-0832>

Исмаилбаев Алишер Маккамджанович, к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии № 1, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация, alisher77786@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8545-3276>

Гафуров Фуркатджон Собирджанович, к.м.н., руководитель регионального сосудистого центра, ГБУЗ МО «Егорьевская центральная районная больница», г. Егорьевск, Московская область, Российская Федерация, furik_med@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6226-2984>

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценка организационных и клинических аспектов острого коронарного синдрома, сочетающегося с новой коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2).

Материал и методы. Это ретроспективное исследование, где 60 пациентов были разделены на следующие группы: группа 1 – пациенты с острым коронарным синдромом (ОКС) и новой коронавирусной инфекцией, госпитализированные в «красную» зону после выявления инфекции на догоспитальном этапе (n=29); группа 2 – неинфицированные коронавирусной инфекцией пациенты с ОКС (n=31). Первичными точками послужили летальность в стационаре и среднеотдаленные сроки (до 2 месяцев) после ОКС, частота развития острой сердечной недостаточности, частота развития ОКС с подъемом сегмента ST, частота острых окклюзий коронарных артерий.

Результаты. Анализ госпитальной летальности выявил более высокий ее уровень в группе ОКС и COVID-19 (группа 1) (p=0,009). Летальность в течение 2 месяцев также оказалась выше в группе 1

(p=0,017). Группы не отличались в отношении количества пациентов с ОКС и подъемом сегмента ST и острыми окклюзиями коронарных артерий. Анализ частоты развития ОНЧ при поступлении выявил статистически значимую разницу (p=0,05) в группе 2 (n=12, 38,7%) по сравнению с группой 1 (n=5, 17,2%).

Выводы. Пациенты с ОКС и COVID-19 характеризуются более высокой исходной тяжестью, склонностью к развитию ОКС с подъемом сегмента ST, высокими показателями госпитальной и 60-дневной смертности. Разделение потоков инфицированных и неинфицированных пациентов позволяет улучшить эпидемиологическую ситуацию в неинфекционных стационарах, однако приводит к задержке госпитализации больных с ОКС и COVID-19, что потенциально увеличивает риск летальных осложнений в этой когорте.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, COVID-19, клинические исходы.

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование статьи. Работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.

✉ II.SEREBRO@MAIL.RU

Для цитирования: Серебренников И.И., Копылов Ф.Ю., Комаров Р.Н., Муканова М.Б., Исмаилбаев А.М., Гафуров Ф.С. Организационные и клинические аспекты острого коронарного синдрома, сочетающегося с новой коронавирусной инфекцией (SARS-COV-2). Евразийский кардиологический журнал. 2023;(2):6-11, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-2-6-11>

Рукопись получена: 13.02.2023 | Рецензия получена: 17.02.2023 | Принята к публикации: 20.02.2023

© Серебренников И.И., Копылов Ф.Ю., Комаров Р.Н., Муканова М.Б., Исмаилбаев А.М., Гафуров Ф.С., 2023

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



*Igor I. Serebrennikov¹, Philip Yu. Kopylov², Roman N. Komarov², Maruar B. Mukanova¹,
Alisher M. Ismailbaev², Furkatjon S. Gafurov³

ORGANIZATIONAL AND CLINICAL ASPECTS OF ACUTE CORONARY SYNDROME COMBINED WITH A NEW CORONAVIRUS INFECTION (SARS-COV-2)

¹MOSCOW REGIONAL AMBULANCE STATION,
ZNAMENSKAYA STREET 3, KRASNOGORSK 143400, MOSCOW REGION, RUSSIAN FEDERATION
²I.M. SECHENOV FIRST MOSCOW STATE MEDICAL UNIVERSITY (SECHENOV UNIVERSITY),
BOLSHAYA PIROGOVSKAYA STREET 2/4, MOSCOW 119435, RUSSIAN FEDERATION,
³EGOR'EVSK CENTRAL REGIONAL HOSPITAL,
ZHUKOVA GORA STREET 19, YEGORYEVSK 140301, MOSCOW REGION, RUSSIAN FEDERATION

*Corresponding author: Igor I. Serebrennikov, Deputy Chief Medical Officer, Moscow Regional Ambulance Station, Znamenskaya Street 3, Krasnogorsk 143400, Moscow Region, Russian Federation, ii.serebro@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5969-2617>

Philip Yu. Kopylov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Institute of Personalized Cardiology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation, kopylov_f_yu@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5124-6383>

Roman N. Komarov, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Faculty Surgery No. 1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation, komarovroman@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3904-6415>

Maruar B. Mukanova, head of the institution, Moscow Regional Ambulance Station, Krasnogorsk, Russian Federation, mmaruar@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3895-0832>

Alisher M. Ismailbaev, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Surgery No. 1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation, alisher77786@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8545-3276>

Furkatjon S. Gafurov, Cand. of Sci. (Med.), head of the regional vascular center, Egor'evsk Central Regional Hospital, Yegoryevsk, Russian Federation, furik_med@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6226-2984>

SUMMARY

Objective. Assessment of organizational and clinical aspects of acute coronary syndrome combined with a new coronavirus infection (SARS-CoV-2).

Materials and methods. This is a retrospective study where 60 patients were divided into the following groups: group 1 patients with acute coronary syndrome (ACS) and a new coronavirus infection hospitalized in the «red» zone after infection was detected at the prehospital stage (n=29); group 2 – uninfected coronavirus infection patients with ACS (n=31). The primary points were mortality in the hospital and the average time (up to 2 months) after ACS, the incidence of acute heart failure, the incidence of ACS with ST segment elevation, the frequency of acute coronary artery occlusions.

Results. The analysis of hospital mortality revealed its higher level in the ACS group and COVID-19 (group 1) (p=0.009). Mortality within 2 months was also higher in group 1 (p=0.017). The groups did not differ in the

number of patients with ACS and ST segment elevation and acute coronary artery occlusions. Analysis of the incidence of OSN at admission revealed a statistically significant difference (p=0.05) in group 2 (n=12, 38.7%) compared with group 1 (n=5, 17.2%).

Conclusions. Patients with ACS and COVID-19 are characterized by a higher initial severity, a tendency to develop ACS with ST segment elevation, high rates of hospital and 60-day mortality. Separating the flows of infected and uninfected patients makes it possible to improve the epidemiological situation in non-infectious hospitals, however, it leads to a delay in hospitalization of patients with ACS and COVID-19, which potentially increases the risk of fatal complications in this cohort.

Key words: acute coronary syndrome, COVID-19, clinical outcomes.

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing of the article: no.

✉ II.SEREBRO@MAIL.RU

For citation: Igor I. Serebrennikov, Philip Yu. Kopylov, Roman N. Komarov, Maruar B. Mukanova, Alisher M. Ismailbaev, Furkatjon S. Gafurov. Organizational and clinical aspects of acute coronary syndrome combined with a new coronavirus infection (SARS-COV-2). Eurasian heart journal. 2023;(2):6-11 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-2-6-11>

Received: 13.02.2023 | **Revision Received:** 17.02.2023 | **Accepted:** 20.02.2023

© Igor I. Serebrennikov, Philip Yu. Kopylov, Roman N. Komarov, Maruar B. Mukanova, Alisher M. Ismailbaev, Furkatjon S. Gafurov, 2023
This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная тяжелым острым респираторным коронавирусом-2 (SARS-CoV-2), затронула более 541 миллиона человек и привела почти к 7 млн. смертей во всем мире (данные на июнь 2022 г.) [1]. Несмотря на превалирующий респираторный синдром, сообщается также о различных внелегочных проявлениях COVID-19, включая тромботические события, коронарное поражение и ишемию миокарда, острое повреждение почек и сердечные аритмии [2]. Высокий риск развития острого коронарного синдрома (ОКС), ассоциированный с COVID-19, может быть связан с разрывом атеросклеротической бляшки, вызванным повреждением эндотелиальных клеток, цитокиновым «штормом» и воспалительным статусом пациента [3]. Следует отметить, что госпитализация с ОКС во время пандемии COVID-19 создает условия для внутрибольничной передачи инфекции в группе пациентов высокого риска [2]. Таким образом, ведение пациентов с ОКС в эпоху пандемии новой коронавирусной инфекции остается сложной задачей.

Цель исследования. Оценка организационных и клинических аспектов острого коронарного синдрома, сочетающегося с новой коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Представленное исследование включило ретроспективный анализ данных 60 пациентов, поступивших с диагнозом острый коронарный синдром и/или COVID-19 в региональные сосудистые центры ГБУЗ МО «Егорьевская центральная районная больница» и ГБУЗ МО «Сергиево-Посадская районная больница» в период с апреля 2020 г. по июль 2021 г. Включенные в исследование пациенты (n=60) разделены на следующие группы: группа 1 (госпитализация в специализированный инфекционный ЧКВ-центр) – пациенты с ОКС с или без подъема сегмента ST и новой коронавирусной инфекцией, госпитализированные в «красную» зону после выявления инфекции на догоспитальном этапе (n=29); группа 2 (ОКС) (контрольная

группа) – неинфицированные коронавирусной инфекцией пациенты с ОКС с или без подъема сегмента ST (n=31); **Критерии включения:** пациенты с подтвержденным острым коронарным синдромом и подтвержденной по результатам экспресс-теста для выявления антигена SARS-CoV-2 или компьютерной томографии органов грудной клетки COVID-19 или пневмонии вирусной этиологии. **Критерии исключения:** – пациенты со значимой клапанной патологией сердца на фоне органического поражения створок; – пациенты с пневмонией бактериального генеза (по результатам КТ, бактериальных посевов мокроты в первые сутки после поступления в стационар); – пациенты с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью на фоне интактных коронарных артерий; – пациенты, перенесшие успешную тромболитическую терапию на догоспитальном этапе. **Первичные точки:** – госпитальная летальность; – летальность в среднеотдаленные сроки (до 2 месяцев) после ОКС; – частота развития острой сердечной недостаточности (кардиогенный отек легких, кардиогенный шок, нестабильная гемодинамика с зависимостью от кардиотонических препаратов (КТП)); – частота развития ОКС с подъемом сегмента ST; – частота острых окклюзий коронарных артерий. **Вторичные точки:** – временной интервал «звонок БСМП-рентгеноперационная»; – частота выявления многососудистого/однососудистого поражения коронарных артерий; – длительность пребывания в ОРИТ; – длительность процедуры ЧКВ; – длительность госпитализации; – потребность в КТП; – потребность в искусственной вентиляции легких; – ФК стенокардии и сердечной недостаточности в течение 2 месяцев после ОКС; – частота выявления «интактных» коронарных артерий.

Для проведения экспресс-диагностики COVID-19 нами использовался иммунохроматографический экспресс-тест для качественного выявления антигена SARS-CoV-2 в назофарингеальных мазках человека (Covid-Ag-экспресс) (ООО «Экспресс-Мануфактура, РФ). Чрескожные коронарные вмешательства выполнялись на ангиографах GE Optima IGS 330 (США). Компьютерная томография органов грудной клетки выполнялась на

Таблица 1. Сравнение исходных клинических данных пациентов
Table 1. Comparison of initial clinical data of patients

Параметр	Группа 1 (n=29)	Группа 2 (n=31)	p
Возраст (лет) M±SD	64,5±11,6	62,9±9,9	0,547
Вес (кг) M±SD	84,7±14,1	83,2±8,4	0,617
Мужской пол n (%)	17(58,6)	20(64,5%)	
SPO ₂ % M±SD	94,2±2,2	95,5±1,7	0,308
ДН 2 ст. при поступлении n (%)	8(27,6)	1(3,22)	0,051
Макс. тропонин Т (нг/мл) M±SD	11,5±7,53	2,97±1,6	0,032
ОИМ в анамнезе n (%)	6(20,7)	3(9,7)	0,236
ОНМК в анамнезе n (%)	2(6,9)	1(3,2)	0,514
Сахарный диабет n (%)	9(31)	3(9,7)	0,038
МФА n (%)	8(27,6)	4(12,9)	0,157
ЧКВ в анамнезе n (%)	2(6,9)	4(12,9)	0,435
ФП n (%)	5(17,2)	1(3,2)	0,075
С-реактивный белок при поступлении (мг/мл) Me (Q25%;Q75%)	29,97(2;153)	5,3(1;22,1)	0,007

Примечание/Note: ДН – дыхательная недостаточность/respiratory failure, МФА – мультифокальный атеросклероз/multifocal atherosclerosis, ОИМ – острый инфаркт миокарда/acute myocardial infarction, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения/acute cerebrovascular accident, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство/percutaneous coronary intervention, ФП – фибрилляция предсердий/atrial fibrillation

аппарате Canon Aquilion Prime SP (Toshiba, Япония). Протоколы лечения пациентов с ОКС соответствовали современным клиническим рекомендациям, тогда как для пациентов с выявленной SARS-CoV-2, помимо двойной дезагрегантной терапии обязательно назначались низкомолекулярные гепарины (в стационаре) и новые антикоагулянты (при выписке) [4,5]. Статистические данные анализированы при помощи программы Statistica Version 10. Проверка распределения показателей на нормальность проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. В том случае если количественные признаки не имели неправильное распределение, они были описаны при помощи медианы и интерквартильного размаха [25 %...75 %], т. е. интервала между 25 и 75 процентилями. Сравнение количественных переменных проводилось при помощи критерия Манна – Уитни (между группами) и Вилкоксона (в динамике). Сравнительная оценка качественных величин в тех же группах проводилась при помощи критерия Фишера. С целью определения взаимосвязи между показателями использовали корреляционный анализ Спирмена (R) или Пирсона (r) Значимыми р-значения (p-value) считались при получении результата менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнение исходных клинических данных пациентов не выявило статистически достоверной разницы между группами в отношении возраста, веса, сатурации капиллярной крови, наличия острого инфаркта миокарда и нарушений мозгового кровообращения в анамнезе, предшествующих ЧКВ и частоты мультифокального атеросклероза. В группе 1 отмечена более частая встречаемость тяжелой дыхательной недостаточности, СД и ФП, а также сравнительно высокие максимальные значения тропонина Т и С-реактивного белка (табл. 1). Следует отметить, что вирусная пневмония при поступлении в стационар выявлена у 20(68,7%) пациентов 1 группы, а в течение наблюдения в стационаре – еще у 8(27,6%) больных. Таким образом, у 28(96,6%) пациентов 1 группы диагностирована внебольничная пневмония со средним поражением легочной ткани 31,9±19,93%. В свою очередь, в течение пребывания в стационаре пневмония вирусного генеза выявлена у 2(6,4%) больных 2 группы.

Первичные точки контроля. Анализ госпитальной летальности выявил более высокий ее уровень в группе ОКС и COVID-19 (группа 1) – 10 (34,5%) по сравнению с группой 2 (неинфицированных больных) – 2 (6,5%) (p=0,009). Анализ причин летальности показал, что в группе 2 все случаи (n=2), были

связаны с развитием ОЧН, тогда как в группе ОКС и COVID-19 данное осложнение послужило причиной смерти лишь 3 пациентов. При этом в 7 случаях летальных исходов группы ОКС и COVID-19 смерть наступила по причине прогрессирующей дыхательной недостаточности, развившейся на фоне значимого поражения легочной ткани и цитокинового «шторма». После выписки из стационара мы наблюдали за исследуемыми пациентами в течение 2 месяцев, проанализировав, в том числе, выживаемость за данный период. При этом в группе 2 летальных случаев не зафиксировано, тогда как в группе 1 умерло 4 (21,1%) пациента (рис. 1) (p=0,017). Причина смерти 1 больного неизвестна, в свою очередь, у 2 пациентов развился повторный ОИМ, а у 1 – ОНМК (данные аутопсий). Таким образом, 2-месячная выживаемость пациентов с COVID, перенесших ОКС, составила 51,7%.

В группе 1 отмечена тенденция к большему количеству пациентов, поступивших с ОКС и подъемом сегмента ST, по сравнению с исследуемыми группы 2, однако статистически достоверной разницы не выявлено (p=0,082). Анализ частоты развития ОЧН при поступлении выявил статистически значимую разницу (p=0,05) в группе 2 (n=12, 38,7%) по сравнению с группой 1 (n=5, 17,2%). Исследуемые группы не отличались в отношении частоты развития острых окклюзий коронарных артерий: 15 (51,7%) в группе 1 против 16 (51,6%) в группе 2 (p=0,986).

Вторичные точки контроля. Особенности маршрутизации пациентов, направленной на разделение потоков инфицированных и неинфицированных лиц, привело к увеличению временного интервала «звонок БСМП-рентгеноперационная»: 252±93,4 мин (группа 1) против 141±79 мин (группа 2) (p=0,009). Следует отметить, что 19 больных группы 1 поступили в рентгеноперационную «красной» зоны после диагностированной COVID-19 в других сосудистых центрах, относившихся к «чистой» зоне, и лишь 10 пациентов были доставлены непосредственно из дома. При анализе пациентов групп на предмет частоты встречаемости однососудистого/многососудистого поражения коронарных артерий, статистически достоверной разницы не выявлено. Сравнение длительности пребывания в ОПИТ выявило значимое увеличение в группе 1 – 2 дня (1;48) против 1 (0;5;4) в группе 2 (p=0,055) (рис. 3). Сравнение длительности пребывания в стационаре также выявило значимое увеличение в группе 1 – 9,6±5,6 дней против 6,6±1,24 дней в группе 2 (p=0,038) (рис. 2). Сравнение длительности процедуры ЧКВ оказалась выше в группе 1: 59,07±25,7 мин против 45,1±15,2 мин (p=0,013).

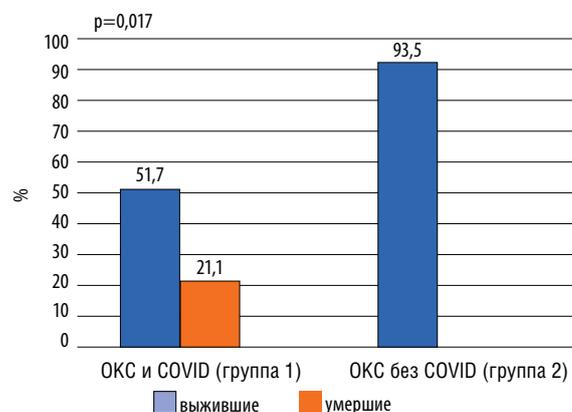


Рисунок 1. Суммарная выживаемость и летальность в течение 2 месяцев после выписки из стационара

Picture 1. Total survival and mortality within 2 months after discharge from the hospital

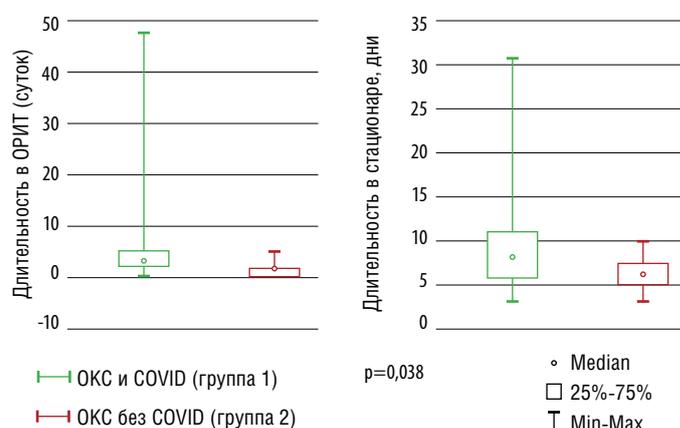


Рисунок 2. Длительность пребывания в ОПИТ и стационаре

Picture 1. Duration of stay in the ICU and hospital

Исследуемые группы не различались в отношении количества пациентов, нуждавшихся в КТП: 14 (48,3%) в группе 1 против 12 (38,7%) в группе 2 ($p=0,183$). Сравнение количества пациентов, нуждавшихся в ИВЛ, выявило значимое их увеличение в группе 1: 10 (34,5%) против 2 (6,5%) ($p=0,009$). Анализ ФК стенокардии и сердечной недостаточности в течение 2 месяцев после ОКС не выявил статистически достоверной разницы между группами в отношении количества пациентов, относящихся к II-III ФК стенокардии ($p=0,224$) и III-IV класса ХСН ($p=0,289$). Следует отметить, что всем пациентам ($n=60$) выполнялась диагностическая коронарография, при этом у 2 (6,9%) больных группы 1 не выявлено поражений коронарных артерий, тогда как в группе 2 таких случаев не отмечено, тем не менее, статистически достоверной разницы не обнаружено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное исследование является одной из первых Российских работ, посвященных клиническим и, частично, организационным аспектам проблемы ОКС у пациентов, инфицированных COVID-19. Мы провели объективную оценку первично принятой логики госпитализации больных с ОКС на пике пандемии COVID-19 на примере лечебных учреждений Московской области. Следует отметить, что «первая волна» пандемии характеризовалась резким снижением количества госпитализаций пациентов с ОКС [6]. Описанный протокол госпитализации был направлен на разделение потоков инфицированных и неинфицированных пациентов с целью организации «чистых» и «красных» зон и разрыва цепи передачи инфекции. Исходя из результатов нашего исследования, эта цель была достигнута – в группе ОКС без COVID-19 в течение пребывания в стационаре выявлено всего 2(6,4%) случаев инфицирования с развитием пневмонии вирусного генеза. Тем не менее, дополнительное дообследование пациентов в объеме КТ и ИХА экспресс-теста для качественного выявления антигена SARS-CoV-2, значимо пролонгировало временной интервал «симптом-рентгеноперационная» у пациентов, нуждающихся в госпитализации в «красную» зону, что, по всей видимости, еще более повысило их летальный риск.

Анализируя исходные клинические характеристики пациентов, мы отметили, что группа ОКС и COVID-19 характеризовалась более частой встречаемостью СД и ФП, а также более высокими значениями тропонина Т и С-реактивного белка. Полученные нами данные сопоставимы с результатами недавнего крупного многоцентрового отчета из Англии, где продемонстрировано, что пациенты с ОКС и COVID-19 имели больше сопутствующих заболеваний, а также высокий класс Киллипа, концентрацию тропонина и креатинина, а также частую встречаемость систолической дисфункции ЛЖ [2].

В литературе существует значительный пробел в знаниях о заболеваемости и профиле пациентов с ОКС и COVID-19, а также связанных с этим сочетанием клинических исходах. Предыдущие отчеты из Китая и США указывают на высокую степень повреждения миокарда в когорте COVID-19 [7,8]. Высокая концентрация тропонина и более частая встречаемость ОКС с подъемом сегмента ST в исследованной нами когорте подтверждает эту гипотезу. Вместе с тем, в более ранних небольших отчетах из США и Италии указывается на прямую корреляцию между COVID-19 и ухудшением ангиографической картины, в том числе, острой окклюзией коронарных артерий [9,10,11]. В нашем исследовании ангиографические характеристики, такие как количество пораженных сосудов и острая окклюзия коронарных артерий, не отличались между группами.

Ведение пациентов с ОКС основано на экспертных клинических рекомендациях, в которых отсутствует консенсус по оптимальным стратегиям лечения во время вспышки COVID-19 [4,5,12]. Так, рекомендации Китайского кардиологического общества постулируют приоритетное выполнение тромболизиса при ОКС с подъемом ST и медикаментозное лечение при ОКС без подъема сегмента ST во время пандемии COVID-19 [12]. В свою очередь, Британское сердечно-сосудистое общество рекомендует первичное ЧКВ как метод выбора для всех пациентов с ОКС (за исключением необычных обстоятельств) [13]. Наблюдая за ситуацией с ОКС во время «первой волны» COVID-19 в Московской области мы отметили минимизацию использования тромболизиса.

В нашем исследовании мы продемонстрировали катастрофические показатели госпитальной летальности в когорте ОКС и COVID-19 – 34,5%, кроме того, отмечена высокая 60-дневная смертность – 21,1%. Таким образом, кумулятивная 60-дневная выживаемость составила лишь 51,7%. В недавнем Английском многоцентровом исследовании, основанном на анализе 12 958 пациентов, в том числе, 517 положительных на COVID-19, показана 24,2% госпитальная летальность и 41,9% 30-дневная смертность инфицированных больных с ОКС [2]. Несомненно, что подобный высокий летальный риск этих пациентов связан не только с респираторными осложнениями, но и с высокими значениями кардиоспецифического тропонина. Остается неясным, является ли повышение сердечных биомаркеров следствием вирусного миокардита, разрыва бляшки, вызванной воспалительной реакцией, или ОИМ 1 типа [14,15,16,17]. Учитывая небольшое количество пациентов, включенных в исследование, нам не удалось провести полноценный корреляционный анализ для определения факторов риска в когорте ОКС и COVID-19, однако в недавнем крупном многоцентровом отчете указывается на следующие переменные: высокий креатинин и пиковый тропонин, частота сердечных сокращений, систолическая дисфункция левого желудочка и использование ингибиторов АПФ [9].

ОГРАНИЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенное исследование является ретроспективным, основано на небольшом количестве пациентов, лечившихся в ограниченный временной промежуток. Учитывая более высокую исходную тяжесть и коморбидность пациентов с ОКС и COVID-19, наблюдается сомнительная сопоставимость групп. Оценка клинических исходов затрудняется также задержкой госпитализации инфицированных больных, что, в принципе, может ухудшить прогноз пациента с ОКС.

ВЫВОДЫ

Пациенты с ОКС и COVID-19 характеризуются более высокой исходной тяжестью, склонностью к развитию ОКС с подъемом сегмента ST, высокими показателями госпитальной и 60-дневной смертности. Разделение потоков инфицированных и неинфицированных пациентов позволяет улучшить эпидемиологическую ситуацию в неинфекционных стационарах, однако приводит к задержке госпитализации больных с ОКС и COVID-19, что потенциально увеличивает риск летальных осложнений в этой когорте.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES:

1. Ritchie H., Ortiz-Ospina E., Beltekian D. et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19). Published online at OurWorldInData.org. 2020. <https://ourworldindata.org/coronavirus>
2. Rashid M., Wu J., Timmis A. et al. Outcomes of COVID-19-positive acute coronary syndrome patients: A multisource electronic healthcare records study from England. *J Intern Med.* 2021;29(1):88-100. <https://doi.org/10.1111/joim.13246>

3. Montone RA, Iannaccone G, Meucci MC et al. Myocardial and Microvascular Injury Due to Coronavirus Disease 2019. *Eur Cardiol.* 2020;15:e52. <https://doi.org/10.15420/ecr.2020.22>
4. Староверов И.И., Шахнович Р.М., Гиляров М.Ю. и соавт. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСПСТ) (2020). *Евразийский Кардиологический Журнал.* 2020;(1):4-77. [Staroverov I.I., Shakhnovich R.M., Gilyarov M.Yu. et al. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of acute coronary syndrome with st segment elevation (STEMI). *Eurasian heart journal.* 2020;(1):4-77 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-4-77>
5. Han Y., Zeng H., Jiang H. et al. CSC Expert Consensus on Principles of Clinical Management of Patients With Severe Emergent Cardiovascular Diseases During the COVID-19 Epidemic. *Circulation.* 2020;141(20):e810-e816. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047011>
6. Cameli M., Pastore M., Mandoli G. et al. COVID-19 and Acute Coronary Syndromes: Current Data and Future Implications. *Front Cardiovasc Med.* 2021;7:593496. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.593496>
7. Shi S., Qin M., Shen B. et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802-810. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
8. Lala A., Johnson KW., Januzzi JL. et al. Mount Sinai COVID Informatics Center. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(5):533-546. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.007>
9. Bangalore S., Sharma A., Slotwiner A. et al. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 - A Case Series. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2478-2480. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009020>
10. Stefanini GG., Montorfano M., Trabattoni D. et al. ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients With COVID-19: Clinical and Angiographic Outcomes. *Circulation.* 2020;141(25):2113-2116. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047525>
11. Hamadeh A., Aldujeli A., Briedis K. et al. Characteristics and Outcomes in Patients Presenting With COVID-19 and ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2020;131:1-6. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.06.063>
12. Wood DA., Sathananthan J., Gin K. et al. Precautions and Procedures for Coronary and Structural Cardiac Interventions During the COVID-19 Pandemic: Guidance from Canadian Association of Interventional Cardiology. *Can J Cardiol.* 2020;36(5):780-783. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.03.027>
13. Curzen N, Ray S. Cardiology services during the COVID-19 pandemic. <https://www.bcis.org.uk/news/cardiology-services-during-the-covid-19-pandemic..>
14. Zeng JH., Liu YX., Yuan J. et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection.* 2020;48(5):773-777. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01424-5>
15. Inciardi RM., Lupi L., Zaccone G. et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):819-824. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>
16. Cappuccio FP., Siani A. Covid-19 and cardiovascular risk: Susceptibility to infection to SARS-CoV-2, severity and prognosis of Covid-19 and blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system. An evidence-based viewpoint. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020;30(8):1227-1235. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.05.013>
17. Marchetti M. COVID-19-driven endothelial damage: complement, HIF-1, and ABL2 are potential pathways of damage and targets for cure. *Ann Hematol.* 2020;99(8):1701-1707. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04138-8>

*Ардус Д.Ф.¹, Ускач Т.М.^{1,2}, Сапельников О.В.¹, Макеев М.И.¹,
Терещенко С.Н.¹, Акчури Р.С.¹

КАТЕТЕРНАЯ АБЛАЦИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В СРАВНЕНИИ С АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

¹ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова»
Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва 125993, Российская Федерация.

***Ответственный автор:** Ардус Дарин Фаресовна, аспирант, лаборант-исследователь лаборатории хирургических и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца отдела сердечно-сосудистой хирургии, ФГБУ «НМИЦ им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация, Email: darina.ardus@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8305-1855

Ускач Татьяна Марковна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ФГБУ «НМИЦ им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России; профессор кафедры кардиологии, ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, Email: tuskach@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4318-0315

Сапельников Олег Валерьевич, д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории хирургических и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца отдела сердечно-сосудистой хирургии, ФГБУ «НМИЦ им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, Email: sapelnikovov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5186-2474.

Макеев Максим Игоревич, врач ультразвуковой диагностики отделения функциональной диагностики, ФГБУ «НМИЦ им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-4779-5088

Терещенко Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной, ФГБУ «НМИЦ им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0001-9234-6129

Акчури Ренат Сулейманович, академик РАН, профессор, д.м.н., заместитель генерального директора по хирургии, ФГБУ «НМИЦ им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-6726-4612

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить эффективность проведения катетерной абляции (КА) фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка и влияние вмешательства на течение хронической сердечной недостаточности (ХСН) по сравнению с применением антиаритмической терапии (ААТ).

Материалы и методы. В исследование включены пациенты (n=80) с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 50% и ФП, которые были последовательно распределены на 2 группы: 1-ой группе (n=40) выполнена операция КА, 2-ую группу (сравнения) составили пациенты на ААТ. Исходно и через 6 месяцев наблюдения выполнены трансторакальная эхокардиография, определение концентрации NT-proBNP, тест 6-минутной ходьбы и оценка качества жизни по данным Миннесотского опросника.

Результаты. Через 6 месяцев наблюдения отсутствие документированных пароксизмов ФП наблюдалось у 80% в группе КА против 45% в группе антиаритмической терапии (p=0,001). В динамике в группах КА и ААТ выявлен значимый прирост ФВ ЛЖ, однако в группе сравнения он был меньшим (57% [50,5; 60] в группе КА против 46% [40;

50] в группе ААТ (p=0,0001)). Получено снижение КСР левого желудочка и размеров и объемов левого предсердия в группе КА, тогда как в группе ААТ динамики данных показателей в течение полугода не произошло (p=0,0001). На фоне восстановления и удержания синусового ритма наблюдалось улучшение клинического течения ХСН: в группах КА и ААТ через 6 месяцев уровень NT-proBNP составлял 196,6 [116,5; 327,1] и 540,5 [382,8; 861,2] пг/мл (0,0001), дистанция теста 6-минутной ходьбы увеличилась до 470 [400; 500] и 368 [330; 400] м (p=0,0001), соответственно, снижение ФК до 1,15±0,67 и 2,05±0,55 (p=0,0001) и улучшение качества жизни (p=0,0001).

Заключение. КА является эффективным методом лечения ФП у пациентов с ХСН. Применение КА ФП у пациентов с ХСН способствует обратному ремоделированию камер сердца, снижению уровня NT-proBNP, а также улучшению качества жизни и повышению толерантности к физической нагрузке.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, катетерная абляция, антиаритмическая терапия.

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Финансирование статьи. Работа выполнена без задействования гран-

тов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ DARINA.ARDUS@GMAIL.COM

Для цитирования: Ардус Д.Ф., Ускач Т.М., Сапельников О.В., Макеев М.И., Терещенко С.Н., Акчури Р.С. Катетерная абляция фибрилляции предсердий в сравнении с антиаритмической терапией у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка. Евразийский кардиологический журнал. 2023;(2):12-18. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-2-12-18>

Рукопись получена: 03.03.2023 | **Рецензия получена:** 10.03.2023 | **Принята к публикации:** 22.03.2023

© Ардус Д.Ф., Ускач Т.М., Сапельников О.В., Макеев М.И., Терещенко С.Н., Акчури Р.С., 2023

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike») / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



*Darin F. Ardus¹, Tatiana M. Uskach^{1,2}, Oleg V. Sapelnikov¹, Maksim I. Makeev¹,
Sergey N. Tereschenko¹, Renat S. Akchurin¹

CATHETER ABLATION OF ATRIAL FIBRILLATION VERSUS ANTIARRHYTHMIC THERAPY IN PATIENTS WITH LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC DYSFUNCTION

¹E.I. CHAZOV NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTRE OF CARDIOLOGY, ST. ACADEMICIAN CHAZOVA, 15 A, MOSCOW 121552, RUSSIAN FEDERATION;

²RUSSIAN MEDICAL ACADEMY OF CONTINUOUS PROFESSIONAL EDUCATION, ST. BARRIKADNAYA, 2/1, BUILDING 1, MOSCOW 125993, RUSSIAN FEDERATION.

*Corresponding author: Darin F. Ardus, Postgraduate Student, laboratory researcher, the Laboratory of Surgical and X-ray Surgical Methods for the Treatment of Cardiac Arrhythmias, Department of Cardiovascular Surgery, E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, st. Academician Chazova, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation, Email: darina.ardus@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8305-1855

Tatiana M. Uskach, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, the Department of Myocardial Diseases and Heart Failure, E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology; Professor of the Department of Cardiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation, Email: tuskach@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4318-0315

Oleg V. Sapelnikov, Dr. of Sci. (Med.), Chief Researcher, the Laboratory of Surgical and X-Ray Surgical Methods for the Treatment of Cardiac Arrhythmias, Department of Cardiovascular Surgery, E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russian Federation, Email: sapelnikovov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5186-2474

Maksim I. Makeev, Physician of Ultrasound Diagnostics, Department of Functional Diagnostics, E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-4779-5088

Sergey N. Tereschenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, the Department of Myocardial and Cardiac Diseases, E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-9234-6129

Renat S. Akchurin, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Deputy General Director for Surgery, E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-6726-4612

SUMMARY

Aim. To evaluate the efficacy of catheter ablation (CA) of atrial fibrillation (AF) in patients with left ventricular systolic dysfunction and the effect of the procedure on the course of chronic heart failure (CHF) compared with the use of antiarrhythmic therapy (AAT).

Materials and methods. The study included patients (n=80) with left ventricular ejection fraction (LVEF) less than 50% and AF, who were divided into 2 groups: the first group (n=40) underwent CA, the second group included patients on AAT. At baseline and after 6 months of follow-up, transthoracic echocardiography, determination of NT-proBNP concentration, 6-minute walk test and The Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire were performed.

Results. After 6 months of follow-up, the absence of documented AF paroxysms was observed in 80% in the CA group versus 45% in the AAT group (p=0,001). A significant increase in LV EF was revealed in both groups, however, in CA group it was more significant (57% [50,5; 60] in

the CA group versus 46% [40; 50] in the AAT group (p=0,0001)). There was a decrease in the left ventricle ESD and the left atrial size and volume in the CA group, while in the AAT group the dynamics of these parameters did not change within six months (p=0.0001). An improvement in the clinical course of CHF was observed in both groups: the level of NT-proBNP was 196,6 [116,5; 327,1] pg/ml and 540.5 [382,8; 861,2] pg/ml (0,0001), the 6-minute walk distance increased to 470 m [400; 500] and 368 [330; 400] m (p=0,0001), respectively, the improvement of the functional class (1,15±0,67 and 2,05±0,55 (p=0,0001)) and the quality of life (p=0,0001) were observed.

Conclusion. CA is an effective method for patients with AF and CHF. The use of CA in patients with CHF promotes reverse remodeling, a decrease in the level of NT-proBNP, as well as an improvement in the quality of life and an increase in exercise tolerance.

Key words: chronic heart failure, atrial fibrillation, catheter ablation.

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of Interest. No conflict of interest to declare.

Funding for the article. None.

✉ DARINA.ARDUS@GMAIL.COM

For citation: Darin F. Ardus, Tatiana M. Uskach, Oleg V. Sapelnikov, Maksim I. Makeev, Sergey N. Tereschenko, Renat S. Akchurin. Catheter ablation of atrial fibrillation versus antiarrhythmic therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction. Eurasian heart journal. 2023;(2):12-18 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-2-12-18>

Received: 03.03.2023 | **Revision Received:** 10.03.2023 | **Accepted:** 22.03.2023

© Darin F. Ardus, Tatiana M. Uskach, Oleg V. Sapelnikov, Maksim I. Makeev, Sergey N. Tereschenko, Renat S. Akchurin, 2023

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и фибрилляция предсердий (ФП) – одни из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, которые зачастую существуют в современной популяции. Потенцируя развитие друг друга, они увеличивают риск госпитализаций по причине декомпенсации ХСН, а также смертность [1, 2]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов лечение ФП должно иметь комплексный подход и важной его составляющей является воздействие на сопутствующие заболевания, а также факторы риска [3]. Это особенно значимо для пациентов с ХСН, поскольку ФП отрицательно влияет на прогноз данной категории больных.

В настоящее время опубликован ряд работ, посвященных раннему контролю ритма у пациентов с ФП, наиболее крупной из которых является исследование EAST-AFNET 4 [4]. Согласно данному исследованию ранний контроль ритма при ФП способствует снижению риска возникновения сердечно-сосудистых событий, таких как смерть, острое нарушение мозгового кровообращения, а также уменьшению госпитализаций по причине декомпенсации ХСН или острого коронарного синдрома. Позднее был опубликован субанализ исследования EAST-AFNET 4, в который вошли 798 пациентов с ХСН, по результатам которого риск достижения первичной конечной точки (смерть, госпитализация по причине декомпенсации ХСН или острого коронарного синдрома, острое нарушение мозгового кровообращения) был значительно ниже в группе раннего контроля ритма (94 из 396 в группе раннего контроля ритма против 30 из 402 больных в группе сравнения ($p=0,03$)) [5].

С развитием технологий, в том числе, интервенционных методов лечения нарушений ритма сердца, таких как катетерная абляция (КА), тактика контроля ритма стала все более применима, а в некоторых случаях, является единственным возможным методом восстановления и удержания синусового ритма у пациентов с ХСН, в том числе, со сниженной фракцией выброса

левого желудочка (ХСНнФВ) [6]. Это обусловлено, во многом, невозможностью назначения большинства антиаритмических препаратов данной категории больных. Единственным применимым антиаритмическим препаратом у пациентов с ХСНнФВ является амиодарон, однако широкий спектр побочных действий ограничивает его применение [7, 8]. Ряд исследований, таких как AATAC, SAMTAF, CASTLE-AF, субанализ исследования SABANA подтверждают эффективность и безопасность применения КА у пациентов с ФП и ХСН [9–12].

Нами проведено сравнительное исследование применения КА и назначения антиаритмической терапии у пациентов с ХСН и ФП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 80 пациентов с ХСН с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 50% и симптомной ФП различных форм. Критериями включения являлись ХСН II-III функционального класса (ФК) по NYHA с умеренно сниженной ХСНнФВ) и сниженной ФВ ЛЖ, симптомная ФП (пароксизмальная, персистирующая, длительно персистирующая формы), оптимальная медикаментозная терапия ХСН. Критериями невключения являлись: отказ пациента от участия в исследовании; нахождение в активном листе ожидания трансплантации сердца, наличие патологии сосудистого доступа при интервенционном вмешательстве, медицинские состояния, ограничивающие ожидаемую продолжительность жизни до 1 года. Всеми участниками исследования было подписано информированное добровольное согласие. В исследование не включались пациенты, имевшие противопоказания к компонентам оптимальной медикаментозной терапии ХСН.

Пациенты были рандомизированы на две группы: первой группе ($n=40$) была выполнена операция КА, второй группе ($n=40$) пациентов после восстановления синусового ритма назначали антиаритмическую терапию (ААТ). Исходно и в динамике оценивались функциональный класс ХСН в соответствии

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов
Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients

Параметры	группа КА ($n=40$)	группа ААТ ($n=40$)	p
Возраст, лет	62,5 [57; 68,75]	58 [50,3; 66]	0,1
Мужской пол, %	25 (62,5%)	31 (77,5%)	0,23
ИМТ, кг/м ²	30,3 [27,5; 33,4]	28,7 [27,5; 30,45]	0,15
Этиология ХСН:			
ИБС	19 (47,5%)	18 (45%)	0,8
ДКМП	3 (7,5%)	5 (12,5%)	0,46
ГБ	16 (40%)	16 (40%)	1
Тахииндуцированная кардиомиопатия	2 (5%)	1 (2,5%)	0,56
Пароксизмальная/ персистирующая ФП, %	12/28 (30%/70%)	19/21 (47,5%/52,5%)	0,17
Давность ХСН, мес.	16,5 [9; 36]	15,5 [5; 24,8]	0,35
Давность ФП, мес.	36,5 [10,5; 60]	23 [12; 48]	0,46
ФК по NYHA, %			
II	22 (55%)	20 (50%)	0,66
III	18 (45%)	20 (50%)	
Сахарный диабет 2 типа, %	10 (25%)	8(20%)	0,6

Примечание/Note: ГБ – гипертоническая болезнь (АН – hypertension), ДКМП – дилатационная кардиомиопатия (DCM – dilated cardiomyopathy), ИБС – ишемическая болезнь сердца (CAD – coronary heart disease), ИМТ – индекс массы тела (BMI – body mass index), ФП – фибрилляция предсердий (AF – atrial fibrillation), ХСН – хроническая сердечная недостаточность (CHF – chronic heart failure)

с Нью-Йоркской классификацией, результаты теста 6-минутной ходьбы (ТШХ), уровень NT-proBNP, параметры трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ): ФВ ЛЖ, размер левого предсердия (ЛП), объем ЛП, конечный систолический размер левого желудочка (КСР), конечный диастолический размер левого желудочка (КДР), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА).

Применялись различные методики хирургического воздействия: криобаллонная абляция устьев легочных вен (КБА УЛВ) у пациентов с пароксизмальной формой ФП, расширенная криобаллонная абляция ЛП или радиочастотная абляция устьев легочных вен у пациентов с персистирующей ФП. В случае отсутствия эффективности оперативного вмешательства (невозможность периперационного восстановления и удержания синусового ритма) пациенты были исключены из исследования.

В группе сравнения проводилось восстановление синусового ритма – в случае персистирующей формы ФП или пароксизма была выполнена электроимпульсная терапия (ЭИТ) с последующим назначением амиодарона. Пациентам с пароксизмальной ФП проводилась терапия амиодароном или в некоторых случаях при ХСНунФВ соталолом. В случае отсутствия восстановления синусового ритма после ЭИТ пациенты были исключены из исследования.

Наблюдение пациентов продолжалось в течение 6 месяцев. Статистическая обработка данных была проведена с помо-

щью программного обеспечения SPSS Statistics 26 и Microsoft Excel 2010. Качественные величины представлены в виде абсолютных значений и процентов. Описательная статистика непрерывных количественных данных после анализа нормальности распределения представлена в виде среднего значения (M), в виде медианы (Md) и значений 25% нижнего (Lq) и 75% верхнего (Uq) при ненормальном распределении. Числовое значение вероятности (p) менее 0,05 (двусторонняя проверка значимости) демонстрировало статистическую значимость различий.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По исходным клинико-демографическим характеристикам пациенты, включенные в исследование, были сопоставимы (табл. 1).

Большинство пациентов имели в анамнезе сердечную недостаточность более года. Все пациенты, включенные в исследование, как минимум три месяца находились на медикаментозной терапии ХСН (табл. 2).

По данным ЭхоКГ на момент включения в исследование статистических различий в группах не выявлено (табл. 3). В исследовании участвовали пациенты при наличии систолической дисфункции (ФВ ЛЖ <50%). Более половины пациентов имели умеренно сниженную ФВ ЛЖ (70% в группе КА и 62,5% в группе сравнения).

Исходно всем пациентам проводилось тестирование по опроснику качества жизни и оценка толерантности к физиче-

Таблица 2. Лекарственная терапия исследуемых групп на момент включения в исследование
Table 2. The medical therapy at the beginning of the study

Параметры	группа КА (n=40)	группа ААТ (n=40)	p
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	17 (42,5%)	17 (42,5%)	1,0
Блокаторы рецептора ангиотензина	6 (15%)	4 (10%)	0,5
Ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы	17 (42,5%)	19 (47,5%)	0,7
Бета-блокаторы	33 (82,5%)	35 (87,5%)	0,5
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	40 (100%)	40 (100%)	1
Антикоагулянты	40 (100%)	40 (100%)	1
Диуретики	29 (72,5%)	30 (75%)	0,8
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа	30 (75%)	31 (77,5%)	0,8
Статины	26 (65 %)	28 (70%)	0,6

Таблица 3. Параметры ЭхоКГ в обеих группах на момент включения в исследование
Table 3. The echo-parameters at the beginning of the study

Параметры	группа КА (n=40)	группа ААТ (n=40)	p
ФВ ЛЖ,	45 [37; 47]	43 [37; 45]	0,17
ЛП, см	4,6 [4,4; 4,8]	4,65 [4,3; 5,0]	0,99
ОЛП, мл	94 [84,3; 102,75]	100 [80; 115,75]	0,18
КДР, см	5,6 [5,2; 6,0]	5,8 [5,6; 6,0]	0,07
КСР, см	4,2 [3,6; 4,8]	4,4 [4,3; 4,7]	0,13
СДЛА, мм рт. ст.	35 [33; 39,5]	34 [28; 43,5]	0,6

Примечание/Note: КДР – конечный диастолический размер (EDS – end diastolic size), КСР – конечный систолический размер (ESS – end systolic size), ЛП – левое предсердие (LA – left atrium), ОЛП – объем левого предсердия (LAV – left atrial volume), СДЛА – систолическое давление в легочной артерии (SPPA – systolic pressure in the pulmonary artery), ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка (LV EF – left ventricular ejection fraction)

ской нагрузке. По данным показателям группы были сопоставимы. Пациенты находились в состоянии компенсации ХСН, медиана уровня NT-proBNP была менее 1000 пг/мл в обеих группах (табл. 4).

В исследуемой группе было проведено 40 оперативных вмешательств. Зарегистрировано 2 осложнения в послеоперационном периоде: один случай пульсирующей гематомы и один случай развития преходящего нарушения мозгового кровообращения.

Следует отметить, что за период наблюдения отсутствовали случаи летального исхода в обеих группах.

За 6 месяцев зарегистрировано 14 эпизодов фибрилляции предсердий у 8 пациентов в группе КА и 37 эпизодов у 22 пациентов в группе ААТ. Таким образом, отсутствие документи-

рованных пароксизмов ФП наблюдалось у 80% в группе КА против 45% в группе антиаритмической терапии ($p=0,001$).

По данным ЭхоКГ в динамике в группе КА выявлен значимый прирост ФВ ЛЖ (табл. 5). В группе антиаритмической терапии также произошло увеличение ФВ ЛЖ, однако значительно меньшее, чем на фоне проведения КА ($p=0,0001$) (табл. 5, 7). Показатели размеров левых камер сердца, за исключением КДР, статистически значимо снизились в группе КА, тогда как в группе ААТ изменений размеров в течение полугода не произошло.

На фоне восстановления и удержания синусового ритма наблюдалось улучшение течения сердечной недостаточности в обеих группах. Уровень NT-proBNP статистически значимо снизился ($p=0,0001$ в обеих группах, соответственно), увели-

Таблица 4. Параметры NT-proBNP, ТШХ, функционального класса ХСН, качества жизни на момент включения в исследование
Table 4. The parameters of NT-proBNP, 6-minute walk distance, CHF functional class and quality of life at the beginning of the study

Параметры	группа КА (n=40)	группа ААТ (n=40)	p
NT-proBNP, пг/мл	995,35 [422,8; 1537,5]	922 [695,5; 1028,75]	0,81
ТШХ, м	312,5 [290; 349]	300 [290,5; 354,25]	0,85
ФК	2,45±0,5	2,5±0,5	0,85
МО, баллы	41 [36; 46]	43 [38; 55]	0,15

Примечание/Note: МО – миннесотский опросник (MQ – Minnesota Questionnaire), ТШХ – тест шестиминутной ходьбы (6MWD – Six Minute Walk Distance), ФК – функциональный класс (FC – Functional Class)

Таблица 5. Динамика параметров ЭхоКГ через 6 месяцев наблюдения в обеих группах

Table 5. The dynamics of the echo-parameters from the baseline to the 6-months of follow-up in the both groups

Параметр	Группа КА (n=40)			Группа ААТ (n=40)		
	исходно	через 6 месяцев	p	исходно	через 6 месяцев	p
ФВ ЛЖ, %	45 [37; 47]	57 [51; 60]	0,0001	43 [37; 45]	46 [40; 50]	0,002
ЛП, см	4,6 [4,4; 4,8]	4,3 [4,1; 4,6]	0,0001	4,65 [4,3; 5,0]	4,65 [4,03; 5,0]	0,78
ОЛП, мл	94 [84,3; 102,75]	78 [65,5; 90]	0,0001	100 [80; 115,75]	94,5 [76,5; 119,5]	0,8
КДР, см	5,6 [5,2; 6,0]	5,4 [5,1; 5,8]	0,2	5,8 [5,6; 6,0]	5,8 [5,4; 6,0]	0,671
КСР, см	4,2 [3,6; 4,8]	3,6 [3,3; 4,4]	0,018	4,4 [4,3; 4,7]	4,4 [4,1; 4,7]	0,7
СДЛА, мм рт. ст.	35 [33; 39,5]	30 [26; 35]	0,001	34 [28; 43,5]	30 [27,5; 40]	0,3

Примечание/Note: КДР – конечный диастолический размер (EDS – end diastolic size), КСР – конечный систолический размер (ESS – end systolic size), ЛП – левое предсердие (LA – left atrium), ОЛП – объем левого предсердия (LAV – left atrial volume), СДЛА – систолическое давление в легочной артерии (SPPA – systolic pressure in the pulmonary artery), ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка (LV EF – left ventricular ejection fraction)

Таблица 6. Динамика оценки качества жизни, функционального класса ХСН, NT-proBNP, ТШХ в обеих группах через 6 месяцев наблюдения
Table 6. The dynamics of the NT-proBNP, 6-minute walk distance, CHF functional class and quality of life from the baseline to the 6-months of follow-up in the both groups

Параметр	Группа КА (n=40)			Группа ААТ (n=40)		
	исходно	через 6 месяцев	p	исходно	через 6 месяцев	p
NT-proBNP, пг/мл	995,35 [422,8; 1537,5]	196,6 [116,5; 327,1]	0,0001	922 [695,5; 1028,75]	540,5 [382,8; 861,2]	0,0001
ТШХ, м	312,5 [290; 349]	470 [400; 500]	0,0001	300 [290,5; 354,25]	368 [330; 400]	0,0001
ФК	2,45±0,5	1,15±0,67	0,0001	2,5±0,5	2,05±0,55	0,001
МО, баллы	41 [36; 46]	22 [16,5; 29,8]	0,0001	43 [38; 55]	35,5 [24,8; 42]	0,0001

Примечание/Note: МО – миннесотский опросник (MQ – Minnesota Questionnaire), ТШХ – тест шестиминутной ходьбы (6MWD – Six Minute Walk Distance), ФК – функциональный класс (FC – Functional Class)

чилась толерантность к физической нагрузке, снизилась медиана показателей Миннесотского опросника качества жизни пациентов ($p=0,0001$ в обеих группах) (табл. 6). При сравнении показателей через 6 месяцев между группами получена достоверная разница. В группе КА снижение NT-proBNP было более значимым ($p=0,0001$), так же, как и увеличение дистанции ТШХ ($p=0,0001$), снижение ФК и улучшение качества жизни ($p=0,0001$) (табл. 8, рис. 1).

При сравнении частоты госпитализаций по причине декомпенсации ХСН за период наблюдения зарегистрировано значительно большее число обращений за медицинской помощью в группе ААТ по сравнению с группой КА: так, было зафиксировано 3 случая госпитализаций у трех пациентов в группе КА против 10 случаев среди 8 пациентов группы ААТ ($p=0,035$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на большую актуальность и значимость проблемы лечения ФП у пациентов с ХСН, в российской литературе представлены лишь отдельные работы по применению хирургических методик лечения ФП у столь сложной категории больных [13]. Наше исследование демонстрирует безусловную важность восстановления и удержания синусового ритма у пациентов с ХСН как с позиции качества жизни, так и по благоприятному влиянию на параметры ремоделирования сердца, уровень NT-proBNP. Подобные результаты эффективности КА, а также прироста ФВ ЛЖ наблюдалось в исследовании SAMTAF ($n=50$) [10]. В данном исследовании, как и в большинстве других работ, не изучалась динамика размеров левых отделов сердца. В 2022 году был опубликован мета-анализ сравнения эффек-

Таблица 7. Эхокардиографические показатели исследуемых групп через 6 месяцев наблюдения
Table 7. The echocardiographic parameters in the groups in the 6-months of follow-up

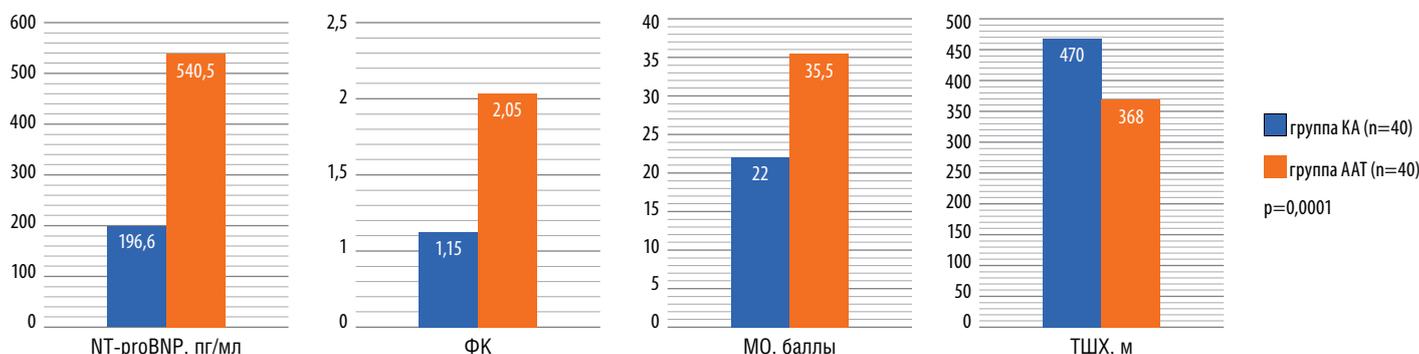
Показатели	КА (n=40)	ААТ (n=40)	p
ФВ ЛЖ, %	57 [50,5; 60]	46 [40; 50]	0,0001
ЛП, см	4,3 [4,1; 4,6]	4,65 [4,03; 5,0]	0,05
ОЛП, мл	78 [65,5; 90]	94,5 [76,5; 119,5]	0,0001
КДР, см	5,4 [5,1; 5,8]	5,8 [5,4; 6,0]	0,01
КСР, см	3,6 [3,3; 4,4]	4,4 [4,1; 4,7]	0,001
СДЛА, мм рт. ст.	30 [26; 35]	30 [27,5; 40]	0,38

Примечание/Note: КДР – конечный диастолический размер (EDS – end diastolic size), КСР – конечный систолический размер (ESS – end systolic size), ЛП – левое предсердие (LA – left atrium), ОЛП – объем левого предсердия (LAV – left atrial volume), СДЛА – систолическое давление в легочной артерии (SPPA – systolic pressure in the pulmonary artery), ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка (LV EF – left ventricular ejection fraction)

Таблица 8. Показатели NT-proBNP, ТШХ, функционального класса ХСН и качества жизни исследуемых групп через 6 месяцев наблюдения
Table 8. The parameters of NT-proBNP, 6-minute walk distance, CHF functional class and quality of life after 6 months of follow-up

Параметры	КА (n=40)	ААТ (n=40)	p
NT-proBNP, пг/мл	196,6 [116,5; 327,1]	540,5 [382,8; 861,2]	0,0001
ТШХ, м	470 [400; 500]	368 [330; 400]	0,0001
ФК	1,15±0,67	2,05±0,55	0,0001
МО, баллы	22 [16,5; 29,8]	35,5 [24,8; 42,3]	0,0001

Примечание/Note: МО – миннесотский опросник (MQ – Minnesota Questionnaire), ТШХ – тест шестиминутной ходьбы (6MWD – Six Minute Walk Distance), ФК – функциональный класс (FC – Functional Class)



Примечание/Note: ААТ – антиаритмическая терапия (ААТ – antiarrhythmic therapy), КА – катетерная абляция (КА – catheter ablation.), МО – миннесотский опросник (MQ – Minnesota Questionnaire), ТШХ – тест шестиминутной ходьбы (6MWD – Six Minute Walk Distance), ФК – функциональный класс (FC – Functional Class)

Рисунок 1. Показатели уровня NT-proBNP, функционального класса ХСН, опросника качества жизни, дистанции ТШХ через 6 месяцев наблюдения в обеих группах

Image 1. The parameters of NT-proBNP, 6-minute walk distance, CHF functional class and quality of life after 6 months of follow-up

тивности и безопасности КА и медикаментозной терапии у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ, включающий наиболее крупные исследования из этой области: ARC-HF, CAMTAF, AATAC, CAMERA-MRI, CASTLE-AF, AMICA, CABANA, RAFT-AF [14]. По результатам данного анализа суммарная частота смертности от всех причин и госпитализации по поводу декомпенсации ХСН (24,6% против 37,1%; $p < 0,0001$), госпитализация по причине декомпенсации ХСН (15,4% против 22,4%; $p = 0,0001$) были значительно ниже в группе КА по сравнению с ААТ. Наше исследование демонстрирует значимое улучшение качества жизни в группе КА. Пациенты из группы КА статистически значимо превосходят больных из группы сравнения в улучшении толерантности к физическим нагрузкам, приросте ФВ ЛЖ.

КА в качестве первой линии лечения ФП может быть особенно важна у пациентов с ХСН, поскольку рецидивы аритмии способствуют прогрессированию кардиомиопатии, и как следствие, неблагоприятному исходу у данной категории пациентов. Наше исследование подтверждает эффективность применения интервенционного подхода у пациентов с ХСН, так как успешный контроль ритма способствует обратному ремоделированию предсердий и желудочков, снижению уровня NT-proBNP, что также влияет на исход СН. Важным аспектом является безопасность применения катетерных методик лечения нарушений ритма сердца у пациентов с ХСН. Так, согласно мета-анализу исследований по КА у пациентов с СН, частота процедурных осложнений не превышает 5%, большинство из которых включают осложнения в месте доступа [12], что также продемонстрировано в нашем исследовании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

КА является эффективным и безопасным методом лечения ФП у пациентов с ХСН. Принимая во внимание данные последних исследований, а также полученные нами результаты, у пациенты с ХСН КА превосходит по эффективности ААТ. Интервенционное лечение наджелудочковых нарушений ритма сердца у пациентов с ХСН способствует обратному ремоделированию камер сердца, снижению уровня NT-proBNP, а также улучшению качества жизни и повышению толерантности к физической нагрузке.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Balla C., Cappato R. Atrial fibrillation ablation in heart failure. *Eur Heart J Suppl.* 2020;22(Suppl E):E50-E53. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suaa059>
2. Santhanakrishnan R., Wang N., Larson M. G., et al. Atrial Fibrillation Begets Heart Failure and Vice Versa: Temporal Associations and Differences in Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Circulation.* 2016;133(5):484-492. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018614>
3. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European association for Cardio-Thoracic surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2021;42(5):373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
4. Kirchhof P., Camm A.J., Goette A., et al. EAST-AFNET 4 Trial Investigators. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2020;383(14):1305-1316. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019422>
5. Rillig A., Magnussen C., Ozga A.K., et al. Early Rhythm Control Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Circulation.* 2021;144(11):845-858. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056323>
6. Ардус Д.Ф., Ускач Т.М., Сапельников О.В., Терещенко С.Н., Акчурин Р.С. Интервенционное лечение фибрилляции предсердий у пациентов с сердечной недостаточностью: за и против. *Лечебное дело, 2022 (1), 84-88.* [Ardus D.F., Uskach T.M., Sapelnikov O.V., Tereshchenko S.N., Akchurin R.S. Interventional Treatment of Atrial

7. Kotecha D., Piccini J.P. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? *Eur Heart J.* 2015;36(46):3250-3257. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv513>
8. Gopinathannair R., Chen L.Y., Chung M.K., et al. Managing Atrial Fibrillation in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2021 Nov;14(11):e000080. <https://doi.org/10.1161/HA.0000000000000078>
9. Di Biase L., Mohanty P., Mohanty S., et al. Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device: Results From the AATAC Multicenter Randomized Trial. *Circulation.* 2016;133(17):1637-1644. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019406>
10. Hunter R.J., Berriman T.J., Diab I., et al. A randomized controlled trial of catheter ablation versus medical treatment of atrial fibrillation in heart failure (the CAMTAF trial). *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7(1):31-38. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.000806>
11. Shah S.R., Moosa P.G., Fatima M., et al. Atrial fibrillation and heart failure- results of the CASTLE-AF trial. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2018;8(4):208-210. <https://doi.org/10.1080/20009666.2018.1495979>
12. Packer D.L., Piccini J.P., Monahan K.H. et al. Ablation Versus Drug Therapy for Atrial Fibrillation in Heart Failure: Results From the CABANA Trial. *Circulation.* 2021;143(14):1377-1390. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.05099>
13. Селюцкий С.И., Савина Н.М., Чапурных А.В. Оценка эффективности радиочастотной аблации и повторной кардиоверсии в сочетании с антиаритмической терапией в поддержании устойчивого синусового ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью. *Кардиология.* 2020;60(8):90-97 [Seliutskii SI, Savina NM, Chapurnykh AV. The effectiveness of radiofrequency ablation and repeated cardioversion in combination with antiarrhythmic drug therapy in maintaining stable sinus rhythm in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Kardiologiya.* 2020;60(8):90-97 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.8.n916>
14. Magnocavallo M., Parlavacchio A., Vetta G., et al. Catheter Ablation versus Medical Therapy of Atrial Fibrillation in Patients with Heart Failure: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med.* 2022;11(19):5530. <https://doi.org/10.3390/jcm11195530>



ЕВРАЗИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ КАРДИОЛОГОВ

WWW.CARDIO-EUR.ASIA

II ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

КАРДИО ГАСТРО ЭНТЕРОЛОГИЯ

2023

14 июня

онлайн-трансляция

Джафаров Р.И., Байрамова Г.Э., Багиров М.М., Алиева Х.А.,
Рахманов З.К., *Гаджиев А.Б.

СОСТОЯНИЕ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

Научно-исследовательский институт кардиологии им. акад. Д. Абдуллаева Министерства здравоохранения
Азербайджана, ул. Фатали хана Хойского, д. 101, г. Баку 121552, АЗЕРБАЙДЖАН

***Ответственный автор:** Гаджиев Азад Бахманович, д.м.н., научный руководитель отдела сердечной недостаточности, Научно-исследовательский институт кардиологии имени Д. Абдуллаева Минздрава Азербайджана, ул. Фатали хана Хойского 101, г. Баку 121552, Азербайджан, e-mail: azad.gadzhiev.1956@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3787-7127

Джафаров Расим Илдири м оглы, к.м.н., старший научный сотрудник отдела сердечной недостаточности, Научно-исследовательский институт кардиологии имени Д. Абдуллаева Минздрава Азербайджана, ORCID: 0000-0002-9666-9969

Байрамова Гюльнара Эйваз гызы, младший научный сотрудник отдела сердечной недостаточности, Научно-исследовательский институт кардиологии имени Д. Абдуллаева Минздрава Азербайджана, ORCID: 0000-0002-1733-4942

Багиров Махир Матлаб оглы, научный сотрудник отдела сердечной недостаточности, Научно-исследовательский институт кардиологии имени Д. Абдуллаева Минздрава Азербайджана, ORCID: 0000-0001-7370-1746

Алиева Хураман Арастун гызы, младший научный сотрудник отдела сердечной недостаточности, Научно-исследовательский институт кардиологии имени Д. Абдуллаева Минздрава Азербайджана, ORCID: 0000-0002-1016-7053

Рахманов Заир Камил оглы, к.м.н., старший научный сотрудник отдела профилактической кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии имени Д. Абдуллаева Минздрава Азербайджана, ORCID: 0000-0003-4752-9561

РЕЗЮМЕ

Введение. Имеются указания на то, что тяжесть клинических проявлений хронической сердечной недостаточности (ХСН) связана с возрастом пациентов, причем в старших возрастных группах ХСН характеризуется более тяжелым течением и более значительными патологическими изменениями инструментальных и лабораторных показателей.

Цель исследования: сравнение уровня NT-proBNP, других инструментальных показателей функциональной способности левого желудочка и результатов теста 6-минутной ходьбы у больных ХСН разного возраста.

Материал и методы. Было обследовано 111 пациентов с ХСН (82 мужчины и 29 женщин) в возрасте от 20 до 74 лет (средний возраст $60,4 \pm 1,25$ лет). Общее число обследованных больных было разделено на подгруппы молодого (18-44 года) (21 пациент), среднего (45-59 лет) (37 пациентов) и пожилого (60-74 года) возраста (53 пациента) в соответствии с рекомендациями ВОЗ. При обследовании использовались эхокардиографическое исследование, тест 6-минутной ходьбы, определение уровня NT-proBNP в плазме крови.

Результаты исследования. Число больных со сниженной ФВ (<35%)

достоверно ниже было среди больных молодого возраста, тогда как с сохраненной ФВ – достоверно выше среди больных пожилого возраста. Среди больных ХСН старших возрастных групп наблюдалось большее количество пациентов с признаками легочной гипертензии (высокие значения систолического давления в легочной артерии (SPAP)). Среднее расстояние, проходимое во время 6-минутной ходьбы, было относительно короче у пожилых пациентов, также как и большее количество пациентов с более высокими (III-IV функциональными классами (ФК)) ФК. Количество пациентов с повышенным уровнем NT-proBNP в крови, а также средний уровень NT-proBNP также были сравнительно выше в старших возрастных группах.

Заключение. Таким образом, клиническое течение ХСН характеризуется более тяжелым течением у пожилых пациентов, несмотря на преобладание больных с сохраненной ФВ, что подтверждается более частой встречаемостью III-IV ФК, клинико-инструментальными и лабораторными показателями, и связано, по крайней мере частично, с более частой встречаемостью коморбидной патологии.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, возраст, NT-proBNP

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование статьи. Работа выполнена без задействования гран-

тов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.

Информация и соблюдение этических норм. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской декларации; одобрено независимым Этическим комитетом НИИ кардиологии им. Д. Абдуллаева Минздрава Азербайджана.

✉ AZAD.GADZHIEV.1956@MAIL.RU

Для цитирования: Джафаров Р.И., Байрамова Г.Э., Багиров М.М., Алиева Х.А., Рахманов З.К., Гаджиев А.Б. Состояние больных хронической сердечной недостаточностью в различных возрастных группах. Евразийский кардиологический журнал. 2023;(2):20-25. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-2-20-25>

Рукопись получена: 11.11.2022 | Рецензия получена: 05.04.2023 | Принята к публикации: 10.04.2023

© Джафаров Р.И., Байрамова Г.Э., Багиров М.М., Алиева Х.А., Рахманов З.К., Гаджиев А.Б., 2023

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike») / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>

Rasim I. Jafarov, Gulnara E. Bayramova, Mahir M. Bagirov, Khuraman A. Alieva, Zair K. Rakhmanov, *Azad B. Hajiev

CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE IN DIFFERENT AGE GROUPS

D. ABDULLAYEV RESEARCH INSTITUTE OF CARDIOLOGY, ST. FATALI KHAN KHOYSKY 101, BAKU 121552, AZERBAIJAN

*Corresponding author: **Azad B. Hajiev**, Dr. of Sci. (Med.), Scientific Supervisor of the Department of Heart Failure, D. Abdullayev Research Institute of Cardiology, st. Fatali Khan Khoysky 101, Baku 121552, Azerbaijan, e-mail: azad.gadzhev.1956@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3787-7127

Rasim I. Jafarov, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Heart Failure, D. Abdullayev Research Institute of Cardiology, Ministry of Health of Azerbaijan, ORCID: 0000-0002-9666-9969

Gulnara E. Bayramova, Junior Researcher, Department of Heart Failure, D. Abdullayev Research Institute of Cardiology, Ministry of Health of Azerbaijan, ORCID: 0000-0002-1733-4942

Mahir M. Bagirov, Researcher, Department of Heart Failure, Scientific Research Institute of Cardiology named after D. Abdullayev, Ministry of Health of Azerbaijan, ORCID: 0000-0001-7370-1746

Khuraman A. Alieva, Junior Researcher, Department of Heart Failure, D. Abdullayev Research Institute of Cardiology, Ministry of Health of Azerbaijan, ORCID: 0000-0002-1016-7053

Zair K. Rakhmanov, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Preventive Cardiology, D. Abdullayev Research Institute of Cardiology, Ministry of Health of Azerbaijan, ORCID: 0000-0003-4752-9561

SUMMARY

There are indications that the severity of clinical manifestations of chronic heart failure (CHF) is related to the age of patients, with older age groups characterized by a more severe course of CHF and more significant pathological changes in instrumental and laboratory parameters. In view of the above, the aim of the present study was to compare NT-proBNP level, other basic parameters of left ventricular myocardial contractility and the results of 6-min walk test, in CHF patients of different age. We investigated these parameters by dividing the total number of subjects into subgroups of young (18-44 years), middle-aged (45-59 years) and elderly (60-74 years) age according to WHO guidelines. There were 111 patients with CHF (82 men and 29 women) aged 20 to 74 years (mean age 60.4±1.25 years). The patients were divided into three subgroups: 1st – young age (21 patients), 2nd – middle age (37 patients) and 3rd – old age (53 patients). Echocardiographic examination, 6-minute walking test, determination of NT-proBNP level in blood plasma were used during

the examination. The number of patients with decreased EF (<35%) was significantly lower among young patients, while those with preserved EF was significantly higher among elderly patients. There were more patients with signs of pulmonary hypertension (high systolic pulmonary artery pressure (SPAP)) among elderly patients. The average distance walked during a 6-minute walk was relatively shorter in elderly patients, as well as a greater number of patients with higher (III-IV functional classes (FC)). The number of patients with elevated blood NT-proBNP levels as well as mean NT-proBNP levels were also relatively higher in the older age groups. Thus, the clinical course of CHF is characterized by a more severe course in elderly patients, despite the prevalence of patients with preserved EF, which is confirmed by more frequent occurrence of FC III-IV, clinical-instrumental and laboratory parameters, and is associated, at least partly, with more frequent occurrence of comorbid pathology.

Key words: congestive heart failure, age, NT-proBNP

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of Interest. All authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

Funding for the article: none.

Information and ethical compliance. The study was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki; approved by the independent Ethical Committee of the Research Institute of Cardiology named after N.N. D. Abdullayev of the Ministry of Health of Azerbaijan

✉ AZAD.GADZHIEV.1956@MAIL.RU

For citation: Rasim I. Jafarov, Gulnara E. Bayramova, Mahir M. Bagirov, Khuraman A. Alieva, Zair K. Rakhmanov, Azad B. Hajiev. Characteristics of patients with chronic heart failure in different age groups. Eurasian heart journal. 2023;(2):20-25 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-2-20-25>

Received: 11.11.2022 | **Revision Received:** 05.04.2023 | **Accepted:** 10.04.2023

© Rasim I. Jafarov, Gulnara E. Bayramova, Mahir M. Bagirov, Khuraman A. Alieva, Zair K. Rakhmanov, Azad B. Hajiev, 2023

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ВВЕДЕНИЕ

В литературе имелись указания о том, что тяжесть клинических проявлений хронической сердечной недостаточности (ХСН) ассоциирована с возрастом больных. Так, у лиц старших возрастных групп ХСН характеризуется более тяжелым течением и более значимыми патологическими изменениями инструментальных и лабораторных показателей [1-3]. Важными звеньями в ряду диагностических маркеров наличия и степени выраженности ХСН остаются определение уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [4, 5], характерные эхокардиографические (ЭхоКГ) изменения [6], тест 6-минутной ходьбы [7]. Поскольку исследования в указанном направлении по-прежнему остаются весьма актуальными, целью представленного исследования явилось сравнение уровней NT-proBNP и других основных параметров сократительной способности миокарда левого желудочка (ЛЖ) фракции выброса (ФВ), конечно-систолического (КСР) и конечно-диастолического размеров (КДР) ЛЖ, а также данных теста 6 минутной ходьбы, отражающего тяжесть ХСН в соответствии с последними рекомендациями Европейского общества кардиологов от 2021 года [6] у больных ХСН различного возраста.

Мы исследовали перечисленные показатели, разделив общее число обследованных на подгруппы молодого (18-44 года), среднего (45-59 лет) и пожилого (60-74 года) в соответствии с рекомендациями ВОЗ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было обследовано 111 больных с ХСН (82 мужчин и 29 женщин) в возрасте от 20 до 74 лет (средний возраст 60,4±1,25 года). Средний возраст мужчин составил 58,9±1,15 лет (20-74 года), женщин – 61,2±2,12 года (36-74 года). Диагноз ХСН устанавливался в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации кардиологов [6]. Из типичных признаков у больных отмечались одышка при умеренной физической нагрузке (ходьбе) (у 111 (100,0%) пациентов), в покое (у 68 (61,3%) больных), ортопноэ (у 43 (38,7%) пациентов), ночные приступы сердечной астмы (у 18 (16,2%) больных), быструю утомляемость и увеличение времени восстановления после прекращения нагрузки (у 111 (100,0%) больных), отек лодыжек (у 98 (88,3%) больных). Из специфических признаков отмечались: набухание шейных вен (у 45 (40,5%) пациентов), пальпаторное увеличение печени (у 74 (66,7%) больных), третий тон сердца (ритм галопа) (у 73 (65,8%) больных), смещение верхушечно-

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от пола и их средний возраст в подгруппах различного возрастного диапазона
Table 1. Distribution of patients by sex and their mean age in subgroups of different age range

Всего (n = 111)	Молодой возраст (n=21)	Средний возраст (n=37)	Пожилой возраст (n=53)
Мужчины (n = 82)	13 (11,7/61,9%)*:**	28 (25,2/75,7%)*	41 (36,9/77,4%)**
Женщины (n = 29)	8 (7,2/38,1%)	9 (8,1/24,3%)	12 (10,8/22,6%)
Средний возраст, лет	32,6±3,96 (20-41)##	55,0±0,65 (45-59)#	65,6±0,79 (60-74)##

Примечания: в скобках первое значение – процент от общего числа обследованных, второе – процент от числа больных в подгруппе; в нижней строке в скобках указаны минимальное и максимальное значения); * – достоверность различий между 1 и 2 подгруппами; ** – достоверность различий между 1-ой и 3-ей подгруппами (p<0,05). # – достоверность различий между 1 и 2 подгруппами; ## – достоверность различий между 1-ой и 3-ей подгруппами (p<0,05).

Notes: the first value in parentheses is the percentage of the total number of examined patients, the second value is the percentage of the number of patients in a subgroup; the minimum and maximum values are shown in parentheses in the lower line); * – significance of differences between the 1st and 2nd subgroups; ** – significance of differences between the 1st and 3rd subgroups (p<0.05). # – significance of differences between 1 and 2 subgroups; ## – significance of differences between 1 and 3 subgroups (p<0.05).

Таблица 2. Заболевания, приведшие к развитию ХСН, и сопутствующие заболевания в подгруппах больных различного возраста
Table 2. Diseases that led to the development of CHF and comorbidities in subgroups of patients of different ages

Всего (n = 111)	Молодой возраст (n=21)	Средний возраст (n=37)	Пожилой возраст (n=53)
ИБС	19 (17,1/90,5%)*:**	31 (27,9/83,8%)*	51 (45,9/96,2%)**
ССН II-III ФК	7 (6,3/33,3%)*	12 (10,8/32,4%)	23 (20,7/43,4%)*
ПИКС	1 (0,9/4,76%)*:**	27 (24,3/72,9%)*	46 (41,4/86,8%)**
ОИМ	0 (0,0/0,0%)	2 (1,8/5,4%)	0 (0,0%)
ДКМП	8 (7,2/38,1%)*	6 (5,4/16,2%)	1 (0,9/1,89%)*
Сопутствующие заболевания и состояния			
Состояние после КШ	0 (0,0/0,0%)*:**	10 (9,0/27,0%)*	13 (11,7/24,5%)**
Состояние после АПСКА	0 (0,0/0,0%)*:**	5 (4,5/13,5%)*	5 (4,5/9,4%)**
АГ 2-3 ст.	5 (4,5/23,8%)*:**	19 (17,1/51,4%)*	34 (30,6/64,2%)**
СД-2	0 (0,0/0,0%)*:**	16 (14,4/43,2%)*	28 (25,2/52,8%)**

Примечания: в скобках первое значение – процент от общего числа обследованных, второе – процент от числа больных в подгруппе. * – достоверность различий между 1 и 2 подгруппами; ** – достоверность различий между 1-ой и 3-ей подгруппами; *** – достоверность различий между 2-ой и 3-ей подгруппами (p<0,05).

Notes: In parentheses, the first value is the percentage of the total number of examinees, and the second value is the percentage of the number of patients in a subgroup. * – significance of differences between the 1st and 2nd subgroups; ** – significance of differences between the 1st and 3rd subgroups; *** – significance of differences between the 2nd and 3rd subgroups (p<0.05).

го толчка влево (у 84 (75,7%) пациентов), систолический шум на верхушке сердца (у 54 (48,6%) больных), мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах легких при аускультации (у 63 (56,8%) пациентов).

В исследование включались больные, поступившие в стационар НИИ кардиологии за период с января по октябрь 2022 года (76 больных), а также больные, обратившиеся в поликлиническое отделение НИИ, где в результате обследования у них была диагностирована ХСН (35 больных). Все пациенты дали информированное согласие на проведение исследований и обработку данных. У всех больных, включенных в исследование, ХСН была диагностирована впервые. Больные с ранее установленным диагнозом ХСН не включались, поскольку они уже получали терапию (иАПФ/АРА/АРНИ, бета-блокаторами, спиронолактонами и глифлозинами), способную значительно повлиять на изучаемые в данном исследовании показатели. Часть больных принимала статины, нитраты, предуктал, кардиомагнил, и другие антикоагулянты, антигипертензивную (только кальциевыми антагонистами) и сахароснижающую терапию (исключая глифлозины). В исследование включались больные ХСН с синусовым ритмом. Все больные, включенные в исследование, были распределены на три подгруппы: 1-я – молодого возраста (18-44 года) (21 больной), 2-я – среднего возраста (45-59 лет) (37 пациентов) и 3-я – пожилого возраста (60-74 года) (53 больных). Средний возраст и распределение больных в зависимости от пола в каждой из описанных выше подгрупп представлены в таблице 1.

В таблице 2 представлены заболевания, приведшие к развитию ХСН, и сопутствующие заболевания в исследуемых подгруппах. Как видно из таблицы, если в молодом и среднем возрастах среди заболеваний преобладала дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), в среднем и пожилом возрасте – артериальная гипертензия (АГ), постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), стабильная стенокардия напряжения (ССН) примерно с одинаковой частотой встречалась в 3-х исследуемых подгруппах. Чаще в старших возрастных группах выявлялись состояние после коронарного шунтирования (КШ) или ангиопластики с стентированием коронарных артерий (АПСКА), а также сахарный диабет типа 2 (СД-2).

Ниже перечислены использованные дополнительные инструментальные и лабораторные методы:

1. Эхокардиографическое исследование (ЭХО-КГ) проводилось на эхокардиографе Vivid 3, General Electric Co., USA с измерением следующих показателей: фракции выброса (ФВ), конечного диастолического (КДР) и систолического размеров (КСР) ЛЖ, показателей диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ) с определением ее типа, размера полости левого предсердия, давления в легочной артерии (ДЛА) путем определения величины SPAP (systolic pulmonary artery pressure) [8]. Объем левого желудочка определяли в диастолу методом Симпсона в В-режиме. Объем левого предсердия рассчитывали по формуле $[S1 \times S2 \times 8,5] / \text{Рлп}$, где S1 – площадь левого предсердия в четырехкамерной позиции, S2 – площадь левого предсердия в двухкамерной позиции, Рлп – верхне-нижний размер левого предсердия.

2. Тест с 6-минутной ходьбой, оценка проводилась в соответствии с стандартами: более 550 м – 0 ФК ХСН, 426-550 м – I ФК ХСН, 301-425 м – II ФК ХСН, 151-300 м – III ФК ХСН, 150 м и менее – IV ФК ХСН [7].

3. Определение уровня NT-proBNP в плазме крови посредством иммуноферментного анализа (Wondfo FIA Meter Plus, Guangzhou Wondfo Biotech Co, China).

4. Статистическая обработка данных проведена с помощью программы STATISTICA 6.12. Использовались методы традиционного статистического анализа данных: данные с нормальным распределением представлены средним (средним арифметическим) значением, ошибкой среднего, минимальным и максимальным значениями (указаны в скобках), данные с распределением, отличным от нормального, представлены медианой и значениями нижнего и верхнего квартиля (указаны в квадратных скобках); t-критерий Стьюдента использовался для оценки достоверности различий данных с нормальным распределением, U-критерий Манна-Уитни использовался для оценки достоверности различий данных с распределением, отличным от нормального, хи-квадрат Пирсона для сравнительного анализа изменения частот, оформленных в таблицах сопряженности для несвязанных групп с поправкой Йейтса. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Усредненные показатели инструментального и лабораторного исследований, число больных с различными ФК ХСН и патологически измененными показателями в сравниваемых подгруппах пациентов различного возраста представлены в таблице 3.

Как видно по представленным в таблице 3 данным, хотя достоверных различий по большинству показателей не отмечалось, число больных с признаками легочной гипертензии (высокие значения SPAP) отмечались среди больных ХСН старших возрастных групп. У них же сравнительно меньшей была усредненная дистанция, преодолеваемая во время 6 минутной ходьбы и большее число больных с более высоким (III-IV) ФК ХСН. Также сравнительно более высоким было число больных с повышенным уровнем NT-proBNP в крови, а также медиана уровня NT-proBNP.

Больные ХСН с сохраненной ФВ достоверно преобладали в подгруппе пациентов пожилого возраста (рис. 1), за счет чего усредненные значения ФВ, КСР и КДР ЛЖ достоверно между возрастными подгруппами не различались.

Наши данные согласуются с результатами других исследований, в которых демонстрировалось ухудшение клинического течения ХСН у больных в пожилом и старческом возрасте. Так, было показано повышение концентрации натрийуретиче-

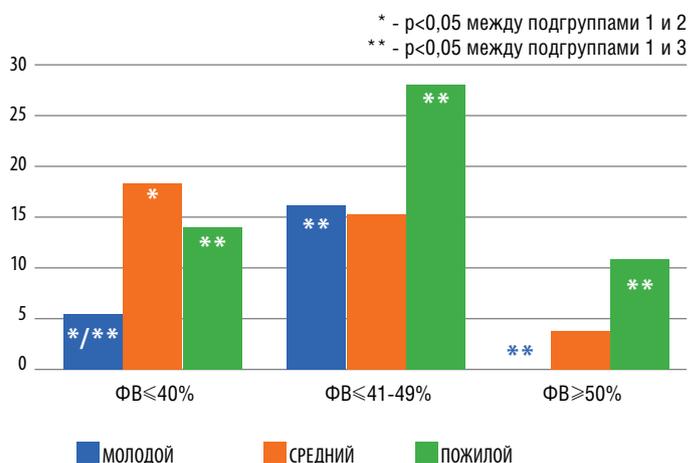


Рисунок 1. Число больных с различной ФВ в возрастных подгруппах
Figure 1. Number of patients with different EF in age subgroups

ских пептидов (НУП) в плазме периферической крови по мере нарастания тяжести ХСН. При этом, уровень NT-pro-BNP в сыворотке крови достоверно повышался именно у пациентов среднего и пожилого возраста с менее тяжелыми I-II ФК [4].

Можно предположить, что система НУП имеет ключевое значение в сохранении компенсированного состояния больных с

начальными признаками ХСН (I-II ФК), тогда как по мере усугубления степени ХСН (III-IV ФК) уровень в плазме крови нарастает в еще большей степени, хотя резерв компенсаторных механизмов находится в истощенном состоянии и уже не способен адекватно ответить даже на сравнительно более высокую плазменную концентрацию НУП.

Таблица 3. Показатели инструментально-лабораторного обследования ($M \pm m$) и число больных ХСН с различными патологическими отклонениями в различных возрастных группах

Table 3. The indices of instrumental-laboratory examination ($M \pm m$) and the number of CHF patients with different pathological abnormalities in different age groups

Показатели (n = 111)	Больные молодого возраста, n=21	Больные среднего возраста, n=37	Больные пожилого возраста, n=53
Фракция выброса, %	40,0±20,0 (20-60)	33,0±1,8 (18-50)	37,0±1,6 (18-65)
Число больных с сниженной ФВ (reduced EF) ($\leq 40\%$)	5 (4,5/23,8%)*,**	19 (17,1/51,4%)*	14 (12,6/26,4%)**
Число больных с умеренно сниженной (mildly reduced EF) ФВ (41-49%)	16 (14,4/76,2%)*	15 (13,5/40,5%)	28 (25,2/52,8%)*
Число больных с сохранной ФВ (preserved EF) ($\geq 50\%$)	0 (0,0/0,0%)*	3 (2,7/8,1%)	11 (9,9/20,8%)*
Размер полости левого предсердия (ЛП), мм	42,1±2,33 (35-48)	40,9±2,44 (33-56)	41,1±1,17 (32-51)
Объем ЛП, мл	22,3±1,45## (14,5-24,8)	26,2±1,88 (14,3-26,2)	29,4±2,7## (16,9-34,8)
ДДЛЖ релаксативного типа	17 (15,3/80,9%)	11 (9,9/29,7%)	34 (30,63/64,2%)
ДДЛЖ рестриктивного типа	1 (0,9/4,8%)*	1 (0,9/2,7%)	7 (6,3/13,2%)*
ДДЛЖ псевдонормального типа	1 (0,9/4,8%)*	22 (19,8/59,5%)*	2 (1,8/3,77%)
КДР ЛЖ, мм	54,6±4,67 (42-66)	58,14±1,72 (43-90)	55,96±0,99 (40-76)
КСР ЛЖ, мм	44,8±5,42 (29-58)	48,26±1,79 (32-82)	44,76±1,18 (25-67)
ТМЖП, мм	9,0±0,26 (9-12)	10,4±0,24 (10-11)	10,8±0,61 (6-13)
ТЗСЛЖ, мм	9,2±0,28 (9-12)	10,7±0,3 (10-13)	10,37±0,3 (8-13)
Число больных с повышением SPAP	2 (1,8/9,52%)*,**	11 (9,9/29,73%)*	15 (13,5/28,3%)**
Тест 6 минутной ходьбы, м	304,8±17,2## (182-411)	281,3±14,6 (172-358)	234,5±21,4## (166-331)
I ФК ХСН	0 (0,0/0,0%)	0 (0,0/0,0%)	2 (1,8/3,8%)
II ФК ХСН	17 (15,3/80,9%)	12 (10,8/32,4%)	21 (18,9/39,6%)
III ФК ХСН	2 (1,8/9,5%)*,**	15 (13,5/40,5%)*	26 (23,4/49,1%)**
IV ФК ХСН	2 (1,8/9,5%)	8 (7,2/21,6%)	4 (3,6/7,5%)
Число больных с повышением NT-proBNP	6 (5,4/28,6%)	21 (18,9/56,76%)	30 (27,03/56,6%)
NT-proBNP, пг/мл	854,0 [201,0-916,0]	1308,9 [958,0-6390,0]	1733,2 [815,0-3667,0]

Примечания: Данные с нормальным распределением представлены в виде $M \pm m$ (M – среднее значение, m – ошибка среднего), в обычных скобках представлены минимальное-максимальное абсолютные значения. Данные с распределением, отличным от нормального представлены в виде медианы, в квадратных скобках представлены значения верхнего и нижнего квартиля; Критерий Хи-квадрат: * – достоверность различий между 1 и 2 подгруппами; ** – достоверность различий между 1-ой и 3-ей подгруппами; *** – достоверность различий между 2-ой и 3-ей подгруппами ($p < 0,05$). t-критерий Стьюдента: # – достоверность различий между 1 и 2 подгруппами; ## – достоверность различий между 1-ой и 3-ей подгруппами; ### – достоверность различий между 2-ой и 3-ей подгруппами ($p < 0,05$).

Notes: Data with normal distribution are presented as $M \pm m$ (M is mean, m is error of mean), minimum-maximum absolute values are presented in normal brackets. Data with non-normal distribution are presented as median, upper and lower quartile values are presented in square brackets; Chi-square criterion: * – significance of differences between 1 and 2 subgroups; ** – significance of differences between 1 and 3 subgroups; *** – significance of differences between 2 and 3 subgroups ($p < 0,05$). Student's t-test: # – significance of differences between the 1st and 2nd subgroups; ## – significance of differences between the 1st and 3rd subgroups; ### – significance of differences between the 2nd and 3rd subgroups ($p < 0,05$).

Следует принимать в расчет и тот факт, что у больных в возрасте 60 лет и старше чаще выявляется тип ХСН с сохраненной ФВ [9], что наблюдалось и в нашем исследовании. Этим фактом можно объяснить и достаточно высокие показатели ФВ в целом в подгруппе больных пожилого возраста, как, впрочем, и межгрупповую схожесть других эхокардиографических показателей.

Хотя верхне-нижний размер ЛП между сравниваемыми группами достоверно не различался, рассчитанный объем ЛП в диастолу был достоверно более высоким в старшей возрастной группе в сравнении с пациентами молодого возраста, что, вероятнее всего, было связано с структурным ремоделированием ЛП, о чем имелись указания в литературе [10].

Несомненна и дополнительная роль коморбидной патологии, более часто встречаемой у пожилых больных [11-12]. Так, в базе данных MediCare на больных пожилого возраста с ХСН приходится 4-5 и более сопутствующих заболеваний, тогда как у более молодых пациентов – 1-2 [13]. Действительно, у больных старших возрастных групп достоверно чаще выявлялись СД-2, АГ, состояния после перенесенных КШ и АПСКА, которые могли играть определенную патогенную роль в более тяжелом клиническом течении ХСН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническое течение ХСН характеризуется более тяжелым течением среди больных старшего возраста, что подтверждается более частой встречаемостью III-IV ФК, клинико-инструментальными и лабораторными показателями, и связано, по крайней мере, отчасти, с более частой встречаемостью коморбидной патологии.

Благодарность. Приносим искреннюю благодарность уважаемому рецензенту за глубокий всесторонний анализ представленной нами статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Кириченко А.А. Хроническая сердечная недостаточность у пациентов пожилого и старческого возраста. *Consilium Medicum*. 2014;16(10):82-86. [Kirichenko A.A. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost u patsientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta. *Consilium Medicum*. 2014;16(10):82-86 (In Russ.)].
2. Хаммад Е.В., Хаммад Е.В., Мурсалов С.У. Хроническая сердечная недостаточность в пожилом возрасте как итог молекулярного дисбаланса. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;6. [Khammad E.V., Khhammad E.V., Mursalov S.U. Chronic heart failure in the elderly as a result of molecular imbalance. *Modern problems of science and education*. 2015;6 (In Russ.)]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=23975>
3. Кузнецова С.А., Гладкая И.И. Значение оценки клинического состояния больных старшего возраста хронической сердечной недостаточностью на фоне коморбидной патологии сердечно-сосудистой системы. *Фундаментальные исследования*. 2009;4:51-52. [Kuznetsova S.A., Gladkaya I.I. Znacheniyе otsenki klinicheskogo sostoyaniya bol'nykh starshego vozrasta khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu na fone komorbidnoy patologii serdechno-sosudistoy sistemy / *Fundamental'nyye issledovaniya*. 2009;4:51-52 (In Russ.)]. URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=4447>
4. McDonagh T.A., Holmer S., Raymond I. [et al.] NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. *Eur J Heart Failure*. 2004; 6(3):269-273. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2004.01.010>
5. Daubert M.A., Adams K., Yow E. [et al.] NT-proBNP goal achievement is associated with significant reverse remodeling and improved clinical outcomes in HFrEF. *JACC: Heart Failure*. 2019;7(2):158-168. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.10.014>
6. McDonagh T., Metra M., Adamo M. [et al.] 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

7. Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
7. Будневский А.В., Кравченко А.Я., Токмачев П.Е., соавт. Диагностические, прогностические и терапевтические возможности использования теста 6-минутной ходьбы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2460. [Budnevskiy A.V., Kravchenko A.Ya., Tokmachev P.Ye. et al. Diagnostic, prognostic and therapeutic potential of 6-minute walk test in patients with heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020; 19(6):2460. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2460>
8. Augustine D.X., Coates-Bradshaw L.D., Willis J. [et al.] Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: a guideline protocol from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract*. 2018;5(3):G11-G24. <https://doi.org/10.1530/ERP-17-0071>
9. Senni M., Tribouilloy C.M., Rodeheffer R.J. [et al.] Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation*. 1998;98(21):2282-2289. <https://doi.org/10.1161/01.cir.98.21.2282>
10. Перуцкий Д.Н., Обрезан А.Г., Осипова О.А., Зарудский А.А. Функция левого предсердия у больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(6):3265. [Perutsky D.N., Obrezan A.G., Osipova O.A., Zarusky A.A. Left atrial function in patients with heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(6):3265. doi:10.15829/1728-8800-2022-3265. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3265>
11. Ефремова Е.В., Шутов А.М., Бородулина Е.О. Проблема коморбидности при хронической сердечной недостаточности. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2015;4:47-53. [Efremova E.V., Shutov A.M., Borodulina E.O. The problem of comorbidity in chronic heart failure. *Ulyanovsk Medico-biological Journal*. 2015;4:47-53 (In Russ.)].
12. Полозова Э.И., Прохорова Т.А., Хохлова Л.Н. соавт. Патогенетические механизмы и особенности лечения больных с хронической сердечной недостаточностью в условиях коморбидности. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;4. [Polozova E.I., Prokhorova T.A., Khokhlova L.N., Sadi A.Sh. Pathogenetic mechanisms and features of treatment of patients with chronic heart failure in conditions of comorbidity. *Modern problems of science and education*. 2020;4 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17513/spno.30039>
13. Braunstein J.B., Anderson G.F., Gerstenblith G. et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(7):1226-1233. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(03\)00947-1](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00947-1)

*Вайханская Т.Г.¹, Сивицкая Л.Н.^{2,3}, Курушко Т.В.¹,
Левданский О.Д.², Даниленко Н.Г.²

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ СПЕКТР СЕМЕЙНОЙ И СПОРАДИЧЕСКОЙ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ: АРИТМИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С МУТАЦИЯМИ В ГЕНЕ ЛАМИНА А/С (LMNA)

¹ГУ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР «КАРДИОЛОГИЯ»,
ул. Р. Люксембург, д. 110 б, г. Минск 220036, Республика Беларусь
²ГНУ «ИНСТИТУТ ГЕНЕТИКИ И ЦИТОЛОГИИ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ»,
ул. Академическая, д. 27, г. Минск 220072, Республика Беларусь
³Центр Здоровья Геномед, ул. Пончова, д. 12, г. Варшава 02-971, Польша

***Ответственный автор:** Вайханская Татьяна Геннадьевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории медицинских информационных технологий, ГУ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», ул. Р. Люксембург, д. 110 б, г. Минск 220036, Республика Беларусь, e-mail: tat_vaikh@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2127-8525

Сивицкая Лариса Николаевна, к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории нехромосомной наследственности, ГНУ Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, ул. Академическая, д. 27, г. Минск 220072, Республика Беларусь, e-mail: cytoplasmic@mail.ru; специалист по секвенированию диагностического отделения, Центр Здоровья Геномед, ул. Пончова, д. 12, г. Варшава 02-971, Польша, e-mail: lsivitskaya@yahoo.com, ORCID: 0000-0001-6359-4967

Левданский Олег Дмитриевич, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории нехромосомной наследственности, ГНУ Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, ул. Академическая, д. 27, г. Минск 220072, Республика Беларусь, e-mail: o.liudanski@gc.by, ORCID: 0000-0002-3325-0917

Курушко Татьяна Валентиновна, врач отделения функциональной диагностики, ГУ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», ул. Р. Люксембург, д. 110 б, г. Минск 220036, Республика Беларусь, e-mail: tatkuo@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5727-3219

Даниленко Нина Генусовна, к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории нехромосомной наследственности, ГНУ Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, ул. Академическая, д. 27, г. Минск 220072, Республика Беларусь, e-mail: cytoplasmic@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3270-3080

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучение диагностической значимости каскадного семейного скрининга и спектра генетических вариантов у пациентов с семейной и спорадической дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), оценка клинических исходов и сравнительный анализ 5-летней бессобытийной выживаемости.

Материал и методы. В исследование включили 156 неродственных пациентов с верифицированной ДКМП. Всем пациентам (возраст 46 [34;57] лет; 125 (80%) муж.; фракция выброса левого желудочка 31 [24; 38]%; период наблюдения – 77 [59;108] мес) проведен комплекс клинично-инструментальных исследований, каскадный семейный скрининг с генетическим исследованием (NGS+Sanger) и сегрегационный анализ.

Результаты. У 73 (46,8%) пробандов выявлены критерии семейной ДКМП. В группе с семейной формой генетическая причина ДКМП определена в 47 (64,4%) случаях, у лиц со спорадической формой патогенные мутации выявлены у 19 (22,9%) пациентов. Доминирующими мутациями были укорачивающие варианты в гене титина (10,9%)

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Информация о конфликте интересов/финансировании. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Работа выполнена без привлечения грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.

Информация и соблюдение этических норм. Исследование выполнено

и варианты в гене ламина А/С (*LMNA*) – 8,33%. В результате оценки бессобытийной выживаемости (кривые Каплан-Мейера) у *LMNA* носителей выявлен худший 5-летний прогноз в достижении жизнеопасных желудочковых тахикардических событий ($\chi^2=39,9$; $p=0,0001$) и комбинированных неблагоприятных исходов ($\chi^2=12,1$; $p=0,001$). Более неблагоприятный прогноз и низкую кумулятивную выживаемость показали пробанды с семейной формой заболевания ($\log \text{rang } \chi^2=38,5$; $p=0,0001$) при сравнении с группой спорадической ДКМП.

Заключение. Каскадный клинический семейный скрининг и генетическое тестирование в когорте ДКМП позволили повысить уровень диагностики семейных форм ДКМП с 4,5% до 46,8%. Ассоциации *LMNA* мутаций с жизнеопасными тахикардиями определены на уровне прогностической значимости, что подтверждает важную роль генетической стратификации аритмического риска.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, каскадный скрининг, генетические варианты, ген ламина А/С (*LMNA*), кумулятивная выживаемость, аритмический риск

в соответствии со стандартами кардиологической клинической практики, генетического тестирования и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен независимым Этическим комитетом РНПЦ «Кардиология» и локальным Этическим комитетом Института генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие на проведение клинического и генетического исследования.

✉ TAT_VAIKH@MAIL.RU

Для цитирования: Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Курушко Т.В., Левданский О.Д., Даниленко Н.Г. Генетический спектр семейной и спорадической дилатационной кардиомиопатии: аритмические фенотипы, ассоциированные с мутациями в гене ламина А/С (*LMNA*). Евразийский кардиологический журнал. 2023;(2):26-37. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-2-26-37>

Рукопись получена: 11.01.2023 | Рецензия получена: 30.01.2023 | Принята к публикации: 09.02.2023

© Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Курушко Т.В., Левданский О.Д., Даниленко Н.Г., 2023

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



*Tat'yana G. Vaikhanskaya¹, Larysa N. Sivitskaya^{2,3}, Tatsyana V. Kurushka¹,
Aleg D. Liaudanski², Nina G. Danilenko²

GENETIC SPECTRUM OF FAMILIAL AND SPORADIC DILATED CARDIOMYOPATHY: ARRHYTHMIC PHENOTYPES ASSOCIATED WITH MUTATIONS IN THE LAMIN A/C (LMNA) GENE

¹STATE INSTITUTION REPUBLICAN SCIENTIFIC AND PRACTICAL CENTER «CARDIOLOGY»,
ST. R. LUXEMBOURG, 110 B, MINSK 220036, BELARUS

²STATE RESEARCH INSTITUTION «INSTITUTE OF GENETICS AND CYTOLOGY OF THE NATIONAL ACADEMY
OF SCIENCES OF BELARUS», ST. AKADEMICHESKAYA 27, MINSK 220072, BELARUS

³GENOMED HEALTH CENTER, ST. PONCZOWA 12, WARSAW 02-971, POLAND

*Corresponding author: Tat'yana G. Vaikhanskaya, Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Laboratory of Medical Information Technologies, State Institution Republican Scientific and Practical Center «Cardiology», st. R. Luxembourg, 110b, Minsk 220036, Belarus, e-mail: tat_vaikh@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2127-8525

Larysa N. Sivitskaya, Cand. of Sci. (Biol.), Senior Research Scientist, Laboratory of Cytoplasmic Inheritance, State Research Institution «Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus», st. Akademicheskaya 27, Minsk 220072, Belarus, e-mail: cytoplasmic@mail.ru; Sequencing Specialist, Diagnostic Department, Genomed Health Center, st. Ponczowa 12, Warsaw 02-971, Poland, e-mail: lsivitskaya@yahoo.com, ORCID: 0000-0001-6359-4967

Aleg D. Liaudanski, Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Cytoplasmic Inheritance, State Research Institution «Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus», st. Akademicheskaya 27, Minsk 220072, Belarus, e-mail: o.liaudanski@igc.by, ORCID: 0000-0002-3325-0917

Tatsyana V. Kurushka, Physician of the Department of Functional Diagnostics, State Institution Republican Scientific and Practical Center «Cardiology», st. R. Luxembourg, 110b, Minsk 220036, Belarus, e-mail: tatkuo@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5727-3219

Nina G. Danilenko, Cand. of Sci. (Biol.), Senior Research Scientist, Laboratory of Cytoplasmic Inheritance, State Research Institution «Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus», st. Akademicheskaya 27, Minsk 220072, Belarus, e-mail: cytoplasmic@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3270-3080

SUMMARY

Purpose. To study the diagnostic value of cascade family screening and the spectrum of genetic variants in patients with familial and sporadic DCM, assess clinical outcomes and comparative analysis of 5-year event-free survival.

Materials and methods. The study included 156 unrelated patients with verified DCM. All patients (aged 46 [34; 57] years; 125 (80%) male; LVEF 31 [24; 38]%; LV EDD 68 [61; 74] mm; follow-up period – 77 [59; 108] months) a complex of clinical and instrumental studies (ECG, ECHO, HM, MRI), cascade family screening with genetic testing (NGS+Sanger) and segregation analysis were performed.

Results. Criteria for familial DCM were identified in 73 (46.8%) probands. The genetic cause of DCM was identified in 47 (64.4%) familial cases, while for sporadic form DCM pathogenic variants were detected in 19 (22.9%) patients. The dominant mutations were truncating variants in the titin

gene (10.9%) and variants in the lamin A/C (LMNA) gene – 8.33%. As a result of the evaluation of cumulative event-free survival (Kaplan-Meier curves), LMNA carriers showed the poor 5-year prognosis for ventricular tachyarrhythmic events ($\chi^2=39.9$; $p=0.0001$) and composite adverse outcomes ($\chi^2=12.1$; $p=0.001$). Probands who had a familial DCM (log rang $\chi^2=38.5$; $p=0.0001$) showed the worst prognosis and low cumulative survival when compared with patients of the sporadic DCM.

Conclusion. Cascade clinical family screening and genetic testing in the DCM cohort increased the level of diagnosis of familial DCM from 4.5% to 46.8%. Associations of LMNA mutations with life-threatening tachyarrhythmias are defined as prognostically significant, that confirms the important role of genetic stratification of arrhythmic risk.

Key words: dilated cardiomyopathy, cascade screening, genetic variants, lamin A/C gene (LMNA), cumulative survival, arrhythmic risk

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of Interest. All authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

Funding for the article: none.

Information and ethical compliance. The study was performed in

accordance with the standards of cardiac clinical practice, genetic testing and the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the independent Ethics Committee of the Republican Scientific and Practical Center «Cardiology» and the local Ethics Committee of the Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus. Prior to including in the study, all participants received written informed consent for clinical and genetic studies.

✉ TAT_VAIKH@MAIL.RU

For citation: Tat'yana G. Vaikhanskaya, Larysa N. Sivitskaya, Tatsyana V. Kurushka, Aleg D. Liaudanski, Nina G. Danilenko. Genetic spectrum of familial and sporadic dilated cardiomyopathy: arrhythmic phenotypes associated with mutations in the lamin A/C (LMNA) gene. Eurasian heart journal. 2023;(2):26-37 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-2-26-37>

Received: 11.01.2023 | **Revision Received:** 30.01.2023 | **Accepted:** 09.02.2023

© Tat'yana G. Vaikhanskaya, Larysa N. Sivitskaya, Tatsyana V. Kurushka, Aleg D. Liaudanski, Nina G. Danilenko, 2023

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ВВЕДЕНИЕ

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) относится к спектру гетерогенных заболеваний миокарда, характеризующихся дилатацией камер сердца и их систолической дисфункцией (при отсутствии других известных причин – артериальной гипертензии, клапанных пороков сердца, врожденных или ишемических заболеваний сердца). Этиология ДКМП также отличается разнообразием и включает генетические мутации, инфекции, воспалительные процессы, аутоиммунные заболевания, воздействие токсинов и эндокринные или нейромышечные расстройства [1].

Генетическое тестирование в настоящее время позволяет идентифицировать патогенные варианты примерно у 15–25% пациентов с идиопатической ДКМП и у 20–60% пациентов с семейной ДКМП [2, 3]. Однако семейная природа ДКМП не всегда является очевидной. В клинической практике ДКМП чаще диагностируют как спорадическое заболевание, так как члены семьи редко располагают точной информацией о наследственных заболеваниях у родственников. В случае, если семейный анамнез тщательно не изучен клиницистом, наследственное заболевание ошибочно классифицируют как спорадическую форму ДКМП. Однако некоторая часть спорадических случаев ДКМП также имеет генетическую этиологию, обусловленную мутациями *de-novo* (впервые возникшие варианты, в отличие от унаследованных). При семейной и спорадической ДКМП исследователи часто обнаруживают мутации сходного спектра генов. Общность генетической этиологии указывает на то, что некоторые спорадические случаи в действительности могут быть нераспознанной формой семейной ДКМП [3].

Среди генетических причин ДКМП хорошо изучены мутации в более 150 генах, приводящих к синтезу дефектных белков в различных клеточных структурах (саркомер, ядерная оболочка, Z-диск, мембрана, ионные каналы, сигнальные пути) [2, 3]. Однако лишь для 19 генов международными экспертами получены строгие доказательства ведущей молекулярно-генетической роли в развитии заболевания (высокий уровень определен для генов *BAG3*, *DES*, *DSP*, *FLNC*, *LMNA*, *MYH7*, *PLN*, *RBM20*, *SCN5A*, *TNNC1*, *TNNT2*, *TTN* и умеренный уровень доказательств – для генов *ACTC1*, *ACTN2*, *JPH2*, *NEXN*, *TNNI3*, *TRPM1*, *VCL*), а остальные гены имеют пока ограниченные доказательства моногенной связи с ДКМП [4]. По данным многоцентровых исследований мутации в гене самого большого белка титина (*TTN*), приводящие к укорочению белка, – *TTNtv* (от англ. truncating variants of *TTN*), являются наиболее частой причиной ДКМП. В 19–25% случаев они ассоциированы с семейной формой заболевания и в 11–18% связаны с развитием спорадических форм [5]. Другой наиболее распространенный ген, кодирующий белки ядерной пластинки ламин – ламин А/С (*LMNA*), встречается в 4–11% случаев ДКМП, в том числе в 35–40% случаев аритмических фенотипов с нарушениями проводимости [6]. Ламин А и ламин С представляют собой две изоформы протеина, кодируемые одним геном *LMNA*, расположенным на хромосоме 1q21.2-q21.3. Тип наследования кардиальных ламинопатий – аутосомно-доминантный, с практически полной пенетрантностью к 7-му десятилетию [6, 7].

К настоящему времени зарегистрировано более 500 патогенных вариантов *LMNA*, вызывающих широкий спектр заболеваний, начиная от преждевременного старения и заканчивая метаболическими и скелетно-мышечными нарушениями [7]. Кардиоламинопатии – это редкие заболевания с гетерогенными кардиальными проявлениями, которые варьируют от легких морфоструктурных изменений (легкая или умеренная

дилатация левого желудочка (ЛЖ) с дефектами проводящей системы или суправентрикулярной аритмией) до тяжелой систолической дисфункции, жизнеопасных желудочковых тахикардий (ЖТА) с развитием внезапной сердечной смерти (ВСС). Электрические нарушения часто предшествуют развитию структурных изменений, нередко ВСС развивается как первое проявление кардиоламинопатии при сохраненной систолической функции ЛЖ [6]. Бради- и тахикардии, нарушения проводимости обычно предшествуют развитию ДКМП от нескольких лет до десятилетий [7]. При манифестации ДКМП суправентрикулярные тахикардии выявляются чаще, чем жизнеопасные ЖТА [8]. *LMNA*-ассоциированные кардиомиопатии характеризуются неблагоприятным прогнозом, наиболее агрессивным клиническим течением и высокой частотой серьезных кардиальных событий [6–8].

С клинической точки зрения, крайне важно своевременно выявить семейный тип наследования ДКМП, в особенности у потомства в период досимптомной стадии болезни, для принятия комплекса превентивных мер (отстранение от спорта, модификация факторов риска, профилактика инфекций, планирование семьи).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение диагностической значимости каскадного семейного скрининга и анализ спектра генетических вариантов у пациентов с семейной и спорадической формой ДКМП, оценка клинических исходов и сравнение 5-летней кумулятивной бессобытийной выживаемости были целью настоящего исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили 156 неродственных пациентов с верифицированной ДКМП, обследованных на базе Республиканского научно-практического центра «Кардиология» (Минск, Беларусь) в период с 2013 по 2021 гг. Первый этап клинического скрининга включал подробный сбор анамнеза и построение родословной (конструкция генеалогического древа) у каждого пробанда с диагнозом ДКМП; второй этап каскадного скрининга – клиническое обследование пробандов и всех близких родственников (родители, братья, сестры, дети) с оценкой физического статуса, регистрацией электрокардиограммы в 12 отведениях (ЭКГ-12), выполнением эхокардиографии (ЭхоКГ) с тканевой доплерографией и оценкой продольной деформации (GLS) левого желудочка (ЛЖ). Третий этап семейного скрининга включал генетическое тестирование пациентов; при выявлении генетической мутации у пробанда с семейной или спорадической ДКМП проводили генотипирование всех членов семьи 1-й и 2-й линии. Для установления причинно-следственной связи все подтвержденные варианты анализировали специалисты в команде кардиологов, неврологов и генетиков для оценки генотип-фенотипической cosegregation в семье. Таким образом, всем пациентам когорты (возраст 46 [34; 57] лет; средний возраст манифестации ДКМП составил 39 [30; 48] лет; 125 (80,1%) мужчин; фракция выброса (ФВ) ЛЖ 31 [24; 38]%; конечно-диастолический диаметр (КДД) ЛЖ 68 [61; 74] мм) проведен комплекс клинических исследований, включающих: физикальное обследование с детальным изучением семейного анамнеза в 3-х поколениях; нейромышечное исследование с определением уровня сывороточной креатинфосфокиназы (сКФК); ЭхоКГ с оценкой продольной сократимости (GLS); ЭКГ-12 и холтеровское мониторирование (ХМ) 24-48 ч; магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастированием. У пациентов старше 35 лет интактность коронарных артерий была верифицирована с помощью R-контрастной селективной коронароангиографии

или компьютерно-томографической ангиографии. Период наблюдения пациентов составил 77 [59; 108] месяцев. Клиническая характеристика пациентов с ДКМП представлена в таблице 1.

Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом. При включении в исследование у всех участников (в т.ч. у родственников пробандов) было получено письменное информированное согласие. Исследование выполнялось в соответствии с принципами Хельсинской Декларации.

Геномная ДНК от 156 пациентов была использована для высокопроизводительного секвенирования: ДНК от 126 лиц анализировали (NGS, мультитаргетная кардиопанель 174 генов) на приборе MiSeq System (Illumina Inc., San Diego, CA, US), и у 30 лиц для генетического скрининга образцов ДНК использовали кардио-генетическую панель для таргетного секвенирования 48 генов, ассоциированных с кардиомиопатиями. Патогенность идентифицированных мутаций определяли в соответствии с рекомендациями Американской Коллегии Медицинской Генетики (ACMG) с классификацией вариантов на пять категорий: патогенные (V – pathogenic variant – PV), вероятно патогенные (IV – likely pathogenic variant – LPV), варианты неопределённой клинической значимости (III – variant of unknown significance – VUS), вероятно доброкачественные (II – LBV) и доброкачественные (I – BV) [9].

Для оценки клинической значимости генетических вариантов использовались базы популяционных частот (ESP6500, gnomAD, 1000 Genomes), а также клинко-генетические базы данных CLINVAR, HGMD, LOVD и литературные данные. Патогенность новых генетических вариантов, не зарегистрированных в указанных базах данных, определяли на основании сегрегационного анализа и с помощью соответствующих программ *in silico* (Revel, Polyphen 2, SIFT, GeneSplicer). Верификацию выявленных мутаций проводили с помощью прямого автоматического секвенирования по методу Sanger.

Генотип-позитивными считали пациентов с патогенными или вероятно патогенными вариантами (PV/LPV) с доказанной клинической значимостью. Генотип-негативную группу составили пациенты с генетическими вариантами, соответствующими критериям доброкачественного значения (LBV/BV) или неизвестной клинической значимости (VUS) без доказательств предполагаемой патогенности. Пробандами считали первых пациентов в семье, направленных на генетическое тестирование при наличии семейного фенотипа ДКМП на основании критериев D. Fatkin [10]: (а) если два и более родственника первой линии имели «явные» признаки заболевания или (б) при наличии члена семьи, носителя заболевания, с подтвержденной кар-

Таблица 1. Клиническая характеристика 156 пациентов, включенных в исследование
Table 1. Clinical characteristics of 156 patients included in the study

Клинико-инструментальный параметр	Значение Me [Q25%; Q75%]	Количество пациентов с расчетным значением, n (%)
Возраст пациента на момент генетического скрининга, лет	42 [34; 53]	156 (100)
Возраст манифестации фенотипа ДКМП, лет	39 [30; 48]	156 (100)
Возраст дебюта фибрилляции предсердий, лет	38 [20; 49]	26 (16,7)
Возраст дебюта атриовентрикулярной блокады 2-3 ст., лет	33 [23; 44]	28 (17,9)
Пол (мужской), n (%)	125 (80,1)	156 (100)
Длительность QRS комплекса, мс	130 [105;160]	156 (100)
Максимальная длительность интервала PR, мс	180 [145; 210]	128 (82,1)
Количество отведений ЭКГ-12 с фрагментацией QRS, n	3 [0; 5]	156 (100)
Пространственный угол QRS-T, градусы	126 [96;147]	156 (100)
Микровольтная альтернация Т волны, мкВ	47 [20; 73]	130 (83,3)
Продольная деформация ЛЖ (GLS),%	-8,8 [-5,7; -13]	156 (100)
Фракция выброса ЛЖ в В-режиме, %	31 [24; 38]	156 (100)
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	234 [188; 286]	156 (100)
Индексированный конечно-диастолический объем ЛЖ, мл/м ²	128 [100; 161]	156 (100)
Конечно-систолический объем ЛЖ, мл	173 [110; 219]	156 (100)
Конечно-диастолический диаметр ЛЖ, мм	68 [61; 74]	156 (100)
Индексированный конечно-диастолический диаметр ЛЖ, мм/м ²	36 [31; 42]	156 (100)
Объем левого предсердия, мл	57 [40; 76]	156 (100)
Индексированный объём левого предсердия, мл/м ²	24,5 [22; 34]	156 (100)
Трансмитральный кровоток, соотношение E/A	2,1 [1,2; 2,95]	130 (83,3)
Трансмитральный кровоток, соотношение E/e`	10,5 [7,7; 16]	130 (83,3)
Фракция выброса ПЖ, %	44 [36; 53]	156 (100)
Фракция изменения площади ПЖ, %	34 [28; 42]	156 (100)
Конечно-диастолический объем ПЖ, мл	64 [48; 96]	156 (100)
Давление в легочной артерии среднее, мм рт. ст.	30 [26; 41]	156 (100)
Систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (TAPSE), мм	16,6 [13;20]	153 (98,7)

диомиопатией по данным аутопсии и/или генетического теста, или (в) в семье происходили внезапные смерти родственников в возрасте до 45 лет. Члены семьи, у которых при генетическом тестировании в рамках семейного скрининга были подтверждены каузальные варианты, а также родственники, имеющие кардиальные симптомы или признаки ДКМП при клиническом обследовании, были определены как генотип-позитивные члены семьи с положительным фенотипом (положительная семейная генотип-фенотипическая сегрегация).

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью биостатистических методов с использованием программы SPSS для Windows (версия 23.0) в соответствии с правилами вариационной статистики для парных и непарных величин, многофакторного анализа, непараметрических методов определения доверительных интервалов, оценки относительного риска, ROC анализа с построением характеристических кривых и анализа кумулятивной бессобытийной выживаемости (с построением кривых Каплан-Мейера).

Количественные параметры представлены в виде медианы (Me) и квартилей [нижний Q25%; верхний Q75%]. Для проверки статистических гипотез о виде распределения был применен критерий Шапиро-Уилкса. Сравнение количественных показателей в группах проводилось с помощью

H-критерия Краскала-Уоллиса. Качественные показатели представлены частотами и процентами в группах. При исследовании таблиц сопряженности применяли критерий хи-квадрат (χ^2 Пирсона). Статистически значимыми считали различия данных и корреляции между данными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При включении пациентов в исследование диагноз семейной формы ДКМП был установлен у 2-х пробандов (1,28%), ещё 5 (3,21%) пациентов при первичном обследовании вспомнили родственника(ов) с кардиомиопатией и/или раннюю внезапную смерть одного из членов семьи.

При детальном сборе анамнеза и построении генеалогических древ (минимум в 3-х поколениях) у 49 (31,4%) пациентов выявлены потенциальные признаки семейной формы ДКМП. У 23-х (46,9%) из 49 пробандов обнаружены семейные истории необъяснимых преждевременных ВСС. При каскадном клиническом обследовании членов семьи 1-й линии родства еще у 24 (15,4%) пробандов выявлены признаки ДКМП у родствен-

ников. Таким образом, семейная форма ДКМП обнаружена у 73 (46,8%) лиц когорты (рис. 1)

В результате генетического исследования у 84 (53,8%) из 156 пациентов с ДКМП выявлено 145 вариантов, из них 70 (48,3%) вариантов согласно критериям ACMG были классифицированы как патогенные или вероятно патогенные (PV/LPV) для 66 (42,3%) носителей, а 75 вариантов соответствовали критериям VUS (в результате каскадного семейного скрининга для этих вариантов не установлена положительная cosegregation с заболеванием).

Таким образом, у 66 (42,3%) пациентов установлены генетические причины болезни – патогенные или вероятно патогенные мутации. Компаунд-гетерозиготы и гомозиготные варианты выявлены у 2 носителей, у 2 лиц – дигенные/двойные мутации. В спектре обнаруженных генетических вариантов доминировали мутации в генах белков саркомера ($n=28/40\%$) у 26 пробандов: варианты *TTNtv* (в т.ч. 2 двойные: $n=2/17$), *MYH7* ($n=4$), *MYBPC3* ($n=3$), *ACTC1* ($n=2$), *MYH6* ($n=1$). В гене ламина A/C (*LMNA*), кодирующем белки ядерной мембраны, выявлено 12 патогенных вариантов у 13 (8,33%) лиц общей выборки. В генах структурных белков (цитоскелет/Z-диск, ядро) и десмосом выявлены патогенные варианты у 13 носителей: *BAG3* ($n=3$), *MYPN* ($n=2$), *NEXN* ($n=1$), *DMD* ($n=2$), *RBM20* ($n=2$), *EMD* ($n=1$), *DSP* ($n=2/4$; 2 носителя имели по 2 варианта – компаунд гетерозиготы и гомозиготы); в генах транспортных белков ионных каналов, обнаружено 6 PV/LPV у 6-и носителей: *SCN5A* ($n=2$), *RYR2* ($n=1$), *SCN1B* ($n=1$), *TRPM4* ($n=1$), *ABCC9* ($n=1$). Дилатационный фенотип, ассоциированный с мутациями в генах *FLNA* ($n=1$), *GATA4* ($n=1$), *XRCC4* ($n=1$), *SLC25A4* ($n=1$), *HADHA* ($n=1$) и *LAMP2* ($n=3$), выявлен у 8-и пациентов с синдромальной патологией и мультисистемными проявлениями.

В группе с семейной формой заболевания генетическая причина ДКМП определена у 47 (64,4%) пробандов из 73, в то время как в группе спорадической ДКМП патогенные мутации выявлены у 19 (22,9%) из 83-х пациентов. Сравнительная структура идентифицированных генетических вариантов у пациентов с семейной и спорадической формой ДКМП в результате классификации мутаций схематически представлена на рисунке 2.

У пациентов с семейной и спорадической ДКМП обнаружено сходство генетического спектра. Однако в представленной когорте *LMNA* варианты были наиболее частой причиной се-

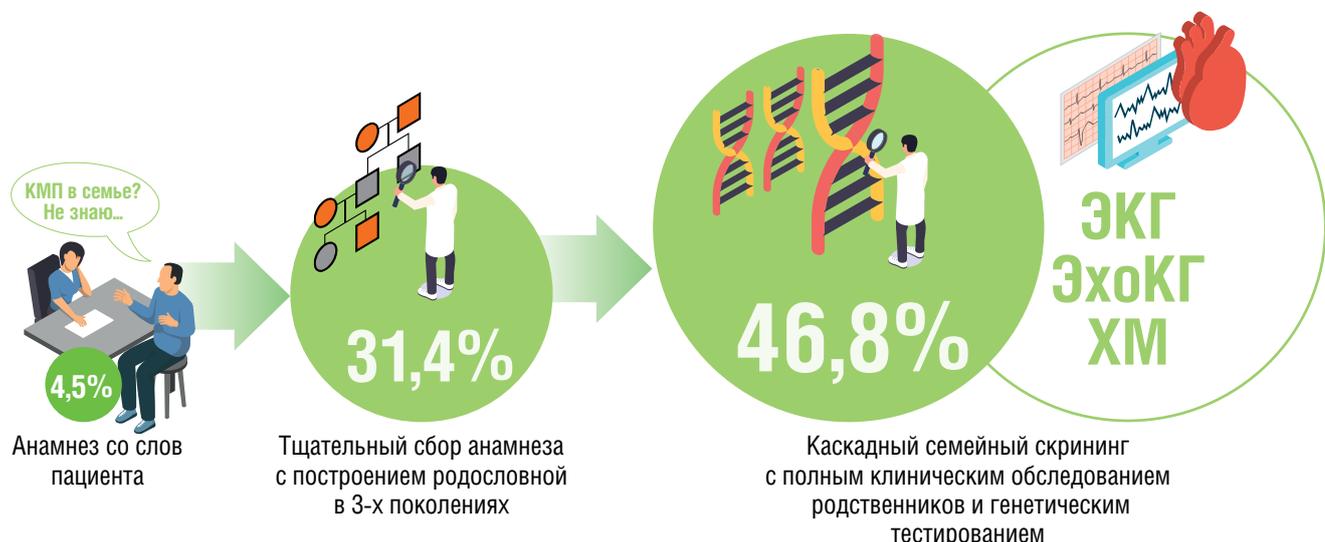


Рисунок 1. Схема диагностики семейной формы ДКМП

Figure 1. Diagnosis scheme for familial DCM

мейной ДКМП (11/21,6% из всех (n=51) семейных LPV/PV), а *TTNtv* доминировали у лиц со спорадической ДКМП (9/47,4% вариантов из 19 de-novo мутаций). Шансы выявления генотип-фенотипической семейной косегрегации у пациентов с ламинопатиями составили 5,5; у лиц с титинопатиями – 0,89; отношение шансов (OR) составило 6,19 (OR 6,188; 95% ДИ 1,04–36,8; p<0,01). У каждого второго пациента с признаками атриовентрикулярной (АВ) блокады 2–3 степени выявлены мутации в гене *LMNA*. Нарушения гисальной проводимости (блокада левой ножки пучка Гиса) реже наблюдались у пациентов с *TTNtv* генотипом (4/23,5% из 17 *TTNtv* случаев) в сравнении с носителями *LMNA* мутаций (7/53,8% из 13; p=0,024) и иными генотипами (19/47,5%).

Среди *LMNA* вариантов, идентифицированных у пробандов в представленном исследовании (3 frameshift, 1 сплайсинг, 1 non-frameshift и 7 миссенс мутаций), 11 вариантов подтвердились у 16 родственников с положительной семейной генотип-фенотипической косегрегацией (табл. 2)

У 4-х (30,8%) из 13 *LMNA* носителей устойчивые желудочковые тахикардии (уЖТ) и полная АВ блокада у 4 (30,8%) лиц были первыми клиническими проявлениями кардиоламинопа-

тии с манифестацией на фоне сохранной систолической функции ЛЖ. У 3-х (23,1%) пробандов ДКМП дебютировала с дисфункции ЛЖ; вследствие быстро прогрессирующей (в среднем 16 мес.) и резистентной к терапии сердечной недостаточности (СН) им потребовалось выполнение трансплантации сердца (ТС). Имплантация устройств с функцией имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) выполнена 10-и (76,9%) *LMNA* носителям. Согласно рекомендациям ESC (2015) [11] 2-м пациентам с нонсенс мутациями в гене *LMNA* с превентивной целью имплантировали 2-х камерные ИКД (критерии: наличие минимум двух из 4-х следующих факторов риска – (1) неустойчивая ЖТ; (2) ФВ ЛЖ<45%; (3) мужской пол; и (4) нонсенс механизм мутации). В 4-х случаях пациентам с имплантированными ЭКС по поводу полной АВ блокады, после генетического тестирования и идентификации патогенной *LMNA* мутации, с целью первичной профилактики ВСС была проведена апгрейд-замена ЭКС на устройство сердечной ресинхронизирующей терапии с функцией кардиоверсии-дефибрилляции (СРТ-Д). Ещё 4-м пробандам с целью вторичной профилактики ВСС (после эпизодов синкопе с устойчивой ЖТ/ФЖ) ИКД были имплантированы до установления генетического диагноза ламинопатии.



Рисунок 2. Сравнительный спектр выявленных генетических вариантов, ассоциированных с развитием семейной и спорадической ДКМП

Figure 2. Comparative spectrum of identified genetic variants associated with the familial and sporadic DCM

Обоснованные разряды ИКД зарегистрированы у 7 (70%) из 10 пробандов с имплантированными устройствами. Следует отметить, что расчетная медиана 5-летнего риска жизнеугрожающих ЖТА по шкале K. Wahbi et al. [12] с учетом 4-х факторов – пола, АВ блокады, LMNA мутаций, эпизодов неустойчивой ЖТ и ФВЛЖ – составила 40 [23; 67]%, что многократно превысило установленное авторами шкалы «LMNA-risk-vta.fr» пороговое значение высокого риска ($\geq 7\%$).

При сравнении исходных данных обнаружено, что пациенты с LMNA генотипом отличались меньшими размерами ЛЖ – конечно-диастолическим объемом (КДО: Н-критерий Краскала-Уоллиса 13,5; $p=0,004$) и КДД (Н=9,50; $p=0,023$), удлинением интервала PR (Н=16,7; $p=0,001$), а также более юным возрастом манифестации ДКМП (Н=9,62; $p=0,022$) и дебютом фибрилляции предсердий (ФП: Н=9,93; $p=0,019$) по сравнению с другими генотипами и генотип-негативными пациентами. Однако частота летальных исходов в группе ламинопатий, несмотря на высокий (84,6%) уровень интервенционного лечения, достигла 46,2% к 6-и годам наблюдения. Клиническая характеристика пробандов с LMNA-ассоциированной ДКМП представлена в таблице 3.

В результате категориального анализа и оценки таблиц сопряженности выявлены ассоциации LMNA генотипа с эпизодами жизнеопасных ЖТА (критерий Пирсона $\chi^2=39,9$; $p=0,0001$). Для оценки и сравнительного анализа неблагоприятных исходов ДКМП в качестве первичной конечной точки (пКТ) были приняты аритмические события – устойчивая желудочковая

тахикардия/фибрилляция желудочков (уЖТ/ФЖ), ВСС, успешная сердечно-легочная реанимация (СЛР) и обоснованные разряды ИКД. Композитные кардиоваскулярные неблагоприятные события, такие как: смерть от всех сердечно-сосудистых причин, трансплантация сердца (ТС), уЖТ/ФЖ и СЛР были приняты в качестве комбинированной конечной точки (кКТ).

В общей когорте в 5-летнем периоде наблюдения неблагоприятные клинические события зарегистрированы у 77 лиц с ДКМП: пКТ достигли 30 пациентов, кКТ – 68 лиц (из них 16 пробандов – с летальным исходом), эволюция от пКТ до кКТ наблюдалась у 21 пациента.

У LMNA-носителей в период наблюдения зафиксирован самый высокий уровень неблагоприятных событий: эпизоды устойчивой ЖТ/ФЖ, СЛР или ИКД-терапии зарегистрированы в 92,3% случаев против 10% среди генотип-негативных лиц ($\chi^2=39,9$; $p=0,0001$) и 15,1% – в группе других генотипов ($\chi^2=25,9$; $p<0,001$). Летальные исходы от всех кардиоваскулярных причин зарегистрированы в 46,2% случаев ламинопатий, уровень летальности значимо превысил частоту смертельных исходов (3,8%) у носителей других генотипов ($\chi^2=13,8$; $p<0,001$) и уровень смертности (8,9%) среди генотип-негативных лиц ($\chi^2=10,4$; $p=0,002$). У пациентов с LMNA генотипом также значимо чаще регистрировались эпизоды персистирующей ФП ($\chi^2=7,19$; $p=0,008$) и АВ блокады 2–3 степени ($\chi^2=10,9$; $p<0,001$), у них был выше уровень имплантации СРТ-Д/ИКД устройств в сравнении с группой генотип-негативных лиц ($\chi^2=6,02$; $p=0,015$) и носителями других

Таблица 2. Генотип-фенотипическая характеристика 13 пробандов с носительством LMNA мутаций
Table 2. Genotype-phenotype characteristics of 13 probands carrying LMNA mutations

Пробанд с LMNA вариантом (пол)	Нуклеотидная замена	Аминокислотная замена	Экзон	Нейромышечные нарушения, уровень сывороточной КФК	Возраст имплантации устройств и/или трансплантации сердца			Летальный исход (6 лет наблюдения), возраст	Генотип-фенотипическая косегрегация (+члены семьи), n
					ЭКС	ИКД	ТС		
1 (муж)	c.565C>T	p.R189W	3	-	-	36	37	-	+2
2 (жен)	c.G163C	p.E55Q	1	Субклинические, ↑сКФК	-	-	38	-	+1
3 (муж)	c.568_569del	p.L190fs	5	-	-	-	-	35	+2
4 (муж)	c.275delT	p.L92fs	1	Субклинические, ↑сКФК	-	30	-	-	+3
5 (жен)	c.565C>T	p.R189W	3	-	-	25	-	29	+1
6 (муж)	c.71dupC	p.T24fs	1	-	-	-	-	-	+2
7 (жен)	c.1558T>C	p.R520P	9	ПКМД1Б, ↑сКФК	27	29	30	33	+1
8 (жен)	c.G569C	p.R190P	3	ПКМД1Б, ↑сКФК	-	21	22	24	-
9 (муж)	c.343_344delinsTT	p.E115L	1	-	-	40	-	-	+1
10 (жен)	c.745C>G	p.R249G	4	Субклинические, ↑сКФК	22	24	-	26	+1
11 (муж)	c.831_833del	p.277_278del	7	-	-	38	-	-	+1
12 (муж)	c.1583C>G	p.T528R	9	МДЭД 2, ↑сКФК	38	45	-	47	+1
13 (муж)	c.356+1G>A	Нарушение сплайсинга	4	-	40	44	47	-	-

Примечание: сКФК – сывороточная креатинфосфокиназа (↑–повышение уровня), ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; ЭКС – электрокардиостимулятор; ТС – трансплантация сердца; ПКМД 1Б – поясно-конечностная мышечная дистрофия, тип 1Б; МДЭД 2 – мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса, тип 2

Notes: sCPK – serum creatine phosphokinase (↑–increased level), ICD – implantable cardioverter defibrillator; PM – pacemaker; HTx – heart transplant; LGMD 1B – limb-girdle muscular dystrophy, type 1B; EDMD 2 – Emery-Dreyfus muscular dystrophy, type 2

Таблица 3. Клинико-инструментальная характеристика 13 пациентов с кардиоламинопатиями
Table 3. Clinical and instrumental characteristics of 13 patients with cardiolaminopathies

Клинико-инструментальный показатель	Значение показателя Me [Q25%; Q75%]	Количество пациентов с расчетным значением, n (%)
Возраст генетического скрининга, лет	37 [31; 43]	13 (100)
Возраст манифестации фенотипа ДКМП, лет	35 [30; 40]	13 (100)
Возраст дебюта фибрилляции предсердий, лет	33 [26; 39]	6 (46,2)
Возраст дебюта атриовентрикулярной блокады 2–3 степени, лет	31 [25; 36]	7 (53,8)
Возраст имплантации ЭКС/ИКД и/или трансплантации сердца, лет	36 [30; 40]	11 (84,6)
Пол (мужской), n (%)	8 (61,5)	13 (100)
Семейная форма ДКМП, n (%)	11 (84,6)	13 (100)
Желудочковая экстрасистолия в период 24ч ХМ, n	3872 [886; 13453]	13 (100)
Фрагментация QRS, случаи n (%)	7 (53,8)	13 (100)
Длительность QRS комплекса, мс	150 [109; 201]	13 (100)
Максимальная длительность интервала PR, мс	230 [140; 308]	7 (53,8)
Фракция выброса ЛЖ в В-режиме, %	37 [25; 45]	13 (100)
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	170 [138; 205]	13 (100)
Конечно-диастолический диаметр ЛЖ, мм	58,7 [55; 62]	13 (100)
Трансмитральный кровоток, соотношение E/A	3,4 [2,2; 6,65]	7 (53,8)
Трансмитральный кровоток, соотношение E/e'	11 [7; 15]	7 (53,8)
Фракция выброса ПЖ, %	46 [38; 52]	13 (100)
Фракция выброса ЛЖ по данным МРТ, %	41 [35; 49]	13 (100)
Признаки фиброза по данным МРТ, случаи (%)	12 (92,3)	13 (100)
Значение 5-летнего риска жизнеопасных ЖТА (шкала LMNA-risk-VTA), %	40 [23; 67]	13 (100)

Таблица 4. Сравнительный анализ категориальных параметров и клинических исходов (результаты сравнения пропорций)
Table 4. Comparative analysis of categorical parameters and clinical outcomes (proportion comparison results)

Категориальные переменные (наличие или отсутствие признака/ клинического исхода)	Генотип-негативные лица (группа 1: n=90); n (%)	LMNA генотип (группа 2: n=13); n (%)	Другие генотипы (группа 3: n=53); n (%)	Критерий Пирсона χ^2 с поправкой Йейтса для групп сравнения 1_2_3, уровень значимости p	
Фиброз миокарда	нет	65 (72,2%)	1 (7,7%)	31 (58,5%)	гр.1_2: $\chi^2=17,8$; p<0,001 гр.2_3: $\chi^2=8,85$; p=0,003
	есть	25 (27,8%)	12 (92,3%)	22 (41,5%)	
АВ блокада 2–3 степени	нет	79 (87,8%)	6 (46,2%)	43 (81,1%)	гр.1_2: $\chi^2=10,9$; p<0,001 гр.2_3: $\chi^2=4,98$; p=0,026
	есть	11 (12,2%)	7 (53,8%)	10 (18,9%)	
Фибрилляция предсердий	нет	79 (87,8%)	7 (53,8%)	44 (83%)	гр.1_2: $\chi^2=7,19$; p=0,008 гр.2_3: $\chi^2=5,06$; p=0,025
	есть	11 (12,2%)	6 (46,2%)	9 (17%)	
Имплантация СРТ-Д, ИКД	нет	51 (56,7%)	3 (23,1%)	38 (71,7%)	гр.1_2: $\chi^2=6,02$; p=0,015 гр.2_3: $\chi^2=8,52$; p=0,004
	есть	29 (32,2%)	10 (76,9%)	15 (28,3%)	
Устойчивая ЖТ/ФЖ, СЛР, или ИКД-терапия	нет	80 (90%)	1 (7,7%)	45 (84,9%)	гр.1_2: $\chi^2=39,9$; p=0,0001 гр.2_3: $\chi^2=25,9$; p<0,001
	есть	10 (10%)	12 (92,3%)	8 (15,1%)	
Трансплантация сердца	нет	68 (75,6%)	8 (61,5%)	39 (73,6%)	гр.1_2: $\chi^2=0,54$; p=0,46 гр.2_3: $\chi^2=0,27$; p=0,61
	есть	22 (24,4%)	5 (38,5%)	14 (26,4%)	
Композитная конечная точка	нет	57 (63,3%)	1 (7,7%)	30 (56,6%)	гр.1_2: $\chi^2=12,1$; p=0,001 гр.2_3: $\chi^2=8,16$; p=0,005
	есть	33 (36,6%)	12 (92,3%)	23 (43,4%)	
Летальные исходы	нет	82 (91,1%)	7 (53,8%)	51 (96,2%)	гр.1_2: $\chi^2=10,4$; p=0,002 гр.2_3: $\chi^2=13,8$; p<0,001
	есть	8 (8,9%)	6 (46,2%)	2 (3,8%)	

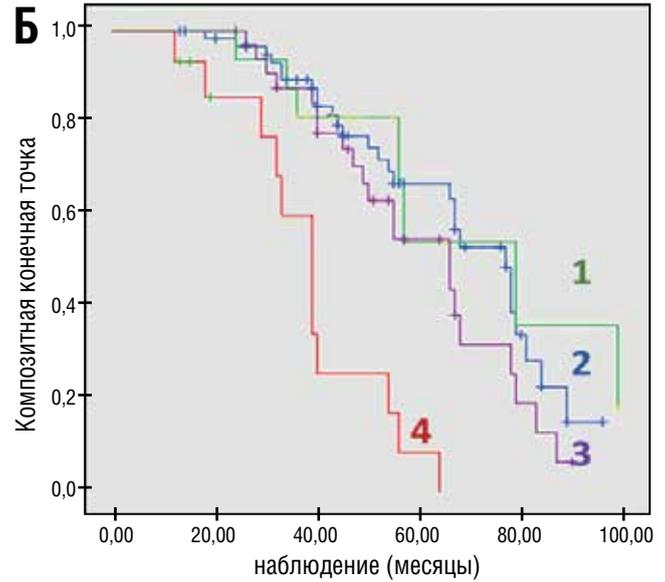
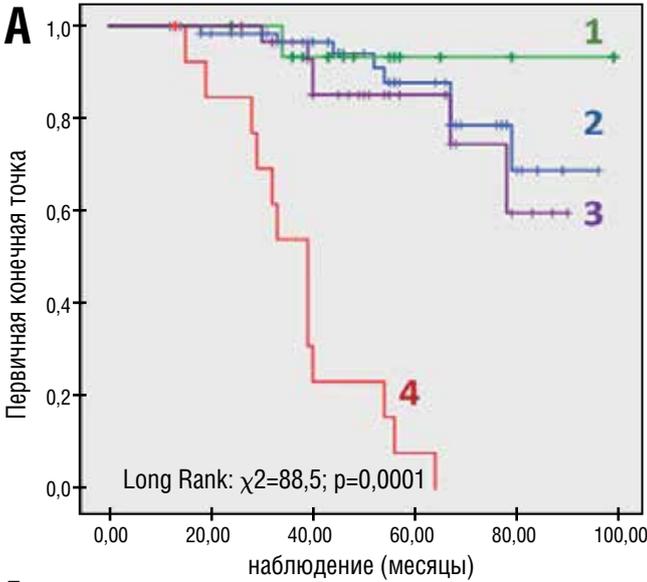
Примечание: АВ – атриовентрикулярный, ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; СРТ-Д – устройство сердечной ресинхронизирующей терапии с функцией дефибрилляции; ЖТ/ФЖ – желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков
Notes: AV – atrioventricular, ICD – implantable cardioverter-defibrillator; CRT-D – device for cardiac resynchronization therapy with defibrillation function; VT/VF – ventricular tachycardia/ventricular fibrillation

генотипов ($\chi^2=6,02$; $p=0,015$). Заместительный фиброз миокарда чаще выявляли при контрастной МРТ у пробандов с ламинопатиями ($\chi^2=8,52$; $p=0,004$), чем у лиц с другими генотипами, а также в сравнении с генотип-негативными пациентами ($\chi^2=17,8$; $p<0,001$). Результаты сравнительного анализа морфоструктурных, функциональных признаков и неблагоприятных исходов ДКМП в зависимости от генотипа представлены в таблице 4.

Относительный риск (RR) развития жизнеугрожающих ЖТА у носителей LMNA мутаций составил 6,12 (95% ДИ 3,17–11,8;

чувствительность 60%, специфичность 98%) по сравнению с носителями других генотипов. Риск развития потенциально фатальных ЖТА у пациентов с LMNA генотипом в 8 раз превысил (RR 8,31; 95% ДИ 4,54–13,2; чувствительность 55%, специфичность 99%) аритмический риск генотип-негативных лиц с ДКМП и семикратно (RR 7,33; 95% ДИ 4,63–11,6) – риск потенциально фатальных ЖТА у LMNA-негативных лиц с ДКМП.

Таким образом, в 5-летний период наблюдения носители LMNA мутаций в 6 раз чаще (RR 6,12; 95% ДИ 3,17–11,8) до-



Примечание:

—(1) TTNtv носители —(3) Другие генотипы
—(2) Ген-негативные лица —(4) LMNA носители

Note:

—(1) TTNtv carriers —(3) Other genotypes
—(2) Gene-negative pts —(4) LMNA carriers

Рисунок 3. Кривые 5-летней бессобытийной выживаемости Каплана-Мейера: графики свободы от достижения первичной конечной точки (А) и композитной конечной точки (Б) в зависимости от генотипа ДКМП

Figure 3. Kaplan-Meier 5-year event-free survival curves: plots of freedom from reaching the primary endpoint (A) and composite endpoint (B) according to DCM genotype

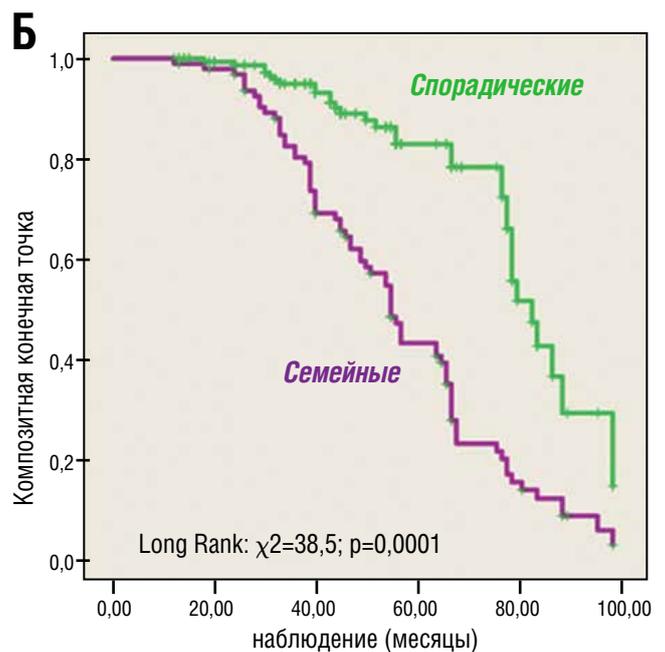
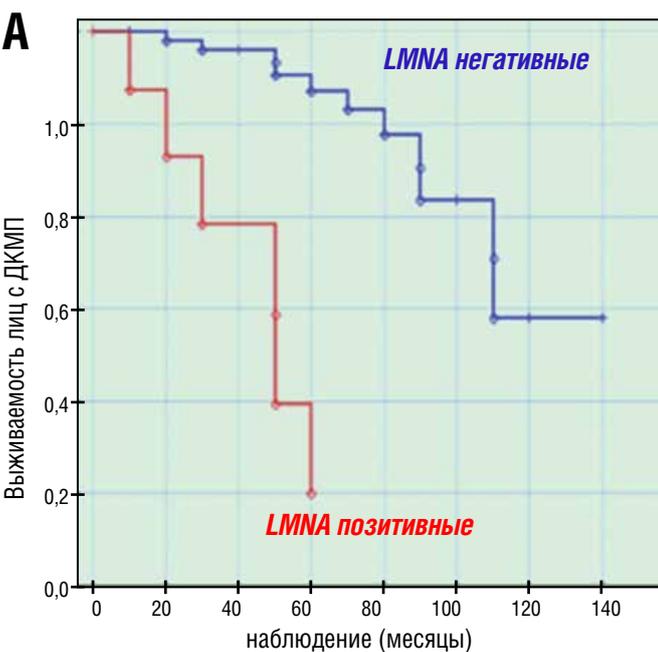


Рисунок 4. Кривые кумулятивной выживаемости Каплана-Мейера: графики дожития носителей LMNA мутаций vs LMNA негативных пациентов (А) и графики свободы от достижения композитной конечной точки (Б) пациентами с семейной и спорадической ДКМП

Figure 4. Kaplan-Meier cumulative survival curves: survival plots of LMNA mutation carriers vs LMNA negative patients (A) and freedom from reaching the composite endpoint (B) in patients with familial and sporadic DCM

стигали пКТ и в два раза – кКТ (RR 2,13; 95% ДИ 1,51–3,01) по сравнению с носителями других генотипов. Риск летальности (RR 12,2; 95% ДИ 2,78–53,8; чувствительность 75%, специфичность 88%) у лиц с LMNA ассоциированной ДКМП в 12 раз превысил риск летального исхода у носителей других генотипов. Таким образом, вероятность развития всех неблагоприятных клинических исходов у LMNA-позитивных пациентов многократно превысила риск достижения пКТ и кКТ у LMNA-негативных пациентов: относительный риск развития жизнеопасной ЖТА/ВСС выше в 7,3 раз и риск кардиоваскулярной смерти выше в 6,6 раз; параметры относительного риска RR для разных генотипов ДКМП представлены в таблице 5.

Для сравнения генотипов и оценки влияния генетической составляющей на функцию жизни и достижение первичной и комбинированной конечных точек проведен анализ Каплана-Мейера с построением кривых выживаемости. Для оценки кривых применили лог-ранговый критерий (Mantel-Cox).

В результате анализа лог-функций и долей в достижении первичной конечной точки, выявлена драматически низкая кумулятивная бессобытийная выживаемость пациентов с LMNA генотипом – самая низкая долевая свобода от ЖТА событий (пКТ) в период наблюдения ($\chi^2=88,5$; $p=0,0001$) по сравнению с другими генетическими группами (рис. 3А) и самый низкий уровень кумулятивной свободы от достижения кКТ (рис. 3Б) по сравнению с TTNtv генотипом ($\chi^2=11,4$; $p=0,001$), другими генотипами ($\chi^2=15,4$; $p=0,0001$) и ген-негативными пациентами с ДКМП ($\chi^2=27,8$; $p=0,0001$). Кривые выживаемости Каплана-Мейера представлены на рисунке 3.

Процедуру Каплана-Мейера с построением кривых выживаемости применили также для сравнения клинических исходов семейной, LMNA ассоциированной и спорадической формы ДКМП. В результате анализа лог-функций и долей (определение доли пациентов с ДКМП, свободных от достижения кКТ), выявлены значимые прогностические различия между семейной и спорадической ДКМП, а также значительные отличия в кумулятивной выживаемости (доля свободы от летальности) между LMNA позитивными и LMNA негативными пациентами. Худший прогноз заболевания с высоким уровнем летальных исходов от всех кардиальных причин (кумулятивная выживаемость 20%) за 5 лет наблюдения продемонстрировали носители LMNA генотипа, в то время как бессобытийная выживаемость LMNA негативных пациентов составила 86% (рис. 4А). Значимо худший прогноз и низкий уровень бессобытийной выживаемости ($\chi^2=38,5$; $p=0,0001$) показали пациенты с семейной формой ДКМП (рис. 4Б). Достижение кКТ наблюдалось у 93,2% пробандов с семейной формой ДКМП, в группе спорадической ДКМП 45,8% лиц достигли комбинированной конечной точки.

Для оценки факторов риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий (кКТ: летальный исход, ТС и УЖТ/ФЖ) применен пошаговый метод бинарной логистической регрессии. В результате логит-регрессионного анализа ($\chi^2=30,3$; $p=0,00001$) определены пять независимых предикторов риска неблагоприятных исходов ДКМП (достижение кКТ) – наличие мутации в гене LMNA (дихотомический фактор 0/1: $b=-2,1$), диастолической дисфункции (E/e': $b=-0,01$), митральной регургитации (MP, степень: $b=-1,05$), АВ блокады (дихотомический фактор 0/1: $b=0,25$) и снижение глобальной продольной сократимости ЛЖ (GLS, %: $b=0,06$).

В математической модели коэффициенты регрессии продемонстрировали уровень значимости $p < 0,05$ для всех 5-и предикторов риска и переменной- константы; максимальный коэффициент логистической регрессии определен для фактора LMNA позитивности ($b=-2,1$; $p=0,0002$). Математическая формула логистической регрессии для калькулятора риска и обобщающий алгоритм клинической оценки в персонализированной стратификации 5-летнего риска представлены на итоговом рисунке 5.

Для анализа качества построенной модели проведена оценка параметра отношения несогласия и ROC-анализ. Показатель отношения несогласия в представленной модели регрессии составил 5,6; значение логарифмического правдоподобия – 122. Результаты оценки качества прогностической модели по данным ROC анализа с построением характеристических кривых также подтвердили предиктивную корректность логит-модели (площадь под ROC-кривой AUC=0,765; 95% ДИ 0,699–0,897; $p=0,0001$; чувствительность 75%, специфичность 78%).

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о стратегической важности молекулярно-генетической диагностики как неотъемлемой части интегральной клинической оценки ДКМП для стратификации риска и определения прогноза. Представленные данные с убедительной доказательной силой демонстрируют крайнюю агрессивность клинического течения LMNA ассоциированных форм ДКМП, которые имеют (по сравнению с другими генотипами и генотип-негативными вариантами) более высокую частоту потенциально фатальных ЖТА, терминальной стадии СН и летальных исходов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленной когорте патогенные варианты в гене LMNA обнаружены у 8,33% пациентов с ДКМП, эти результаты соответствуют европейским литературным данным и «генетическому атласу» с уровнем распространенности до 5–8% [2]. В целом, мутации в гене LMNA (MIM 150330) составляют 0,5–5% случаев ДКМП, однако уровень диагностики ламинопатий повышается до 9–11% в когортах семейной ДКМП, а в семейных

Таблица 5. Относительный риск LMNA-позитивности: влияние LMNA-генотипа на клинические исходы ДКМП

Table 5. Relative risk of LMNA positivity: the impact of LMNA genotype on the clinical outcomes of DCM

Клинический исход ДКМП	Относительный риск LMNA генотипа в сравнении с LMNA-негативным генотипом		Относительный риск LMNA генотипа в сравнении с другими генотипами ДКМП		Относительный риск LMNA генотипа в сравнении с генотип-негативной ДКМП	
	ОР (RR)	95% ДИ	ОР (RR)	95% ДИ	ОР (RR)	95% ДИ
Достижение пКТ	7,33	4,63–11,6	6,12	3,17–11,8	8,31	4,54–13,2
Достижение кКТ	2,36	1,82–3,09	2,13	1,51–3,01	2,52	1,84–3,45
Летальный исход	6,60	2,86–15,3	12,2	2,78–53,8	5,19	2,14–12,6

Примечание: ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал, пКТ – первичная конечная точка, кКТ – комбинированная конечная точка

Note: RR – relative risk, CI – confidence interval, pEP – primary endpoint, cEP – composite endpoint

случаях, ассоциированных с нарушениями АВ проводимости достигает 30–62% [3, 6, 7, 10, 13].

В представленной нами когорте варианты в гене *LMNA* были наиболее частой генетической причиной семейной ДКМП (11/21,6% из 51 PV/LPV). Следует отметить, что у 46,2% *LMNA*-носителей, перенесших уЖТ/ФЖ или полную АВ блокаду в качестве первого проявления болезни, не было выявлено значительной дилатации ЛЖ и значимой систолической дисфункции (ФВЛЖ не снижалась ниже 49% в течение нескольких лет). При последующем наблюдении эпизоды ЖТА наблюдались у 53,8% пациентов, а у 70% лиц с имплантированными девайсами регистрировали обоснованные ИКД разряды. Эти данные еще раз подтвердили высокую аритмогенность *LMNA* ассоциированной ДКМП и ограниченную прогностическую значимость систолической дисфункции как основного риск-стратифицирующего фактора (в пользу повышения стратегической важности генетического диагноза). Систолическая дисфункция, несомненно, является главным предиктором всех неблагоприятных исходов ДКМП, но для пациентов с ламино-

патиями прогностическое значение низкой ФВЛЖ в оценке риска жизнеопасных ЖТА уступает показателю глобальной продольной сократимости и дефектам АВ проведения. У пациентов с *LMNA* ассоциированной ДКМП раннее появление интерстициального фиброза может быть причиной ЖТА задолго до развития систолической дисфункции. В исследованиях последних лет [14, 15] авторы сообщают о высокой распространенности МРТ признаков фиброза (с преимущественной локализацией в области межжелудочковой перегородки) у бессимптомных *LMNA* носителей; структурные изменения миокарда могут служить одним из потенциальных субстратов/триггеров для желудочковых аритмий как первых клинических проявлений ДКМП. В представленном нами исследовании МРТ признаки фиброза выявлены у 92,3% пробандов и 31,3% родственников с *LMNA* ассоциированной ДКМП; в группе лиц с семейной ДКМП фиброз выявлен в 37% случаев, в отличие от спорадической формы – 15,7% ($\chi^2=8,18$; $p=0,005$).

Несмотря на то, что различия в прогнозе между семейными и спорадическими формами ДКМП остаются в настоящее

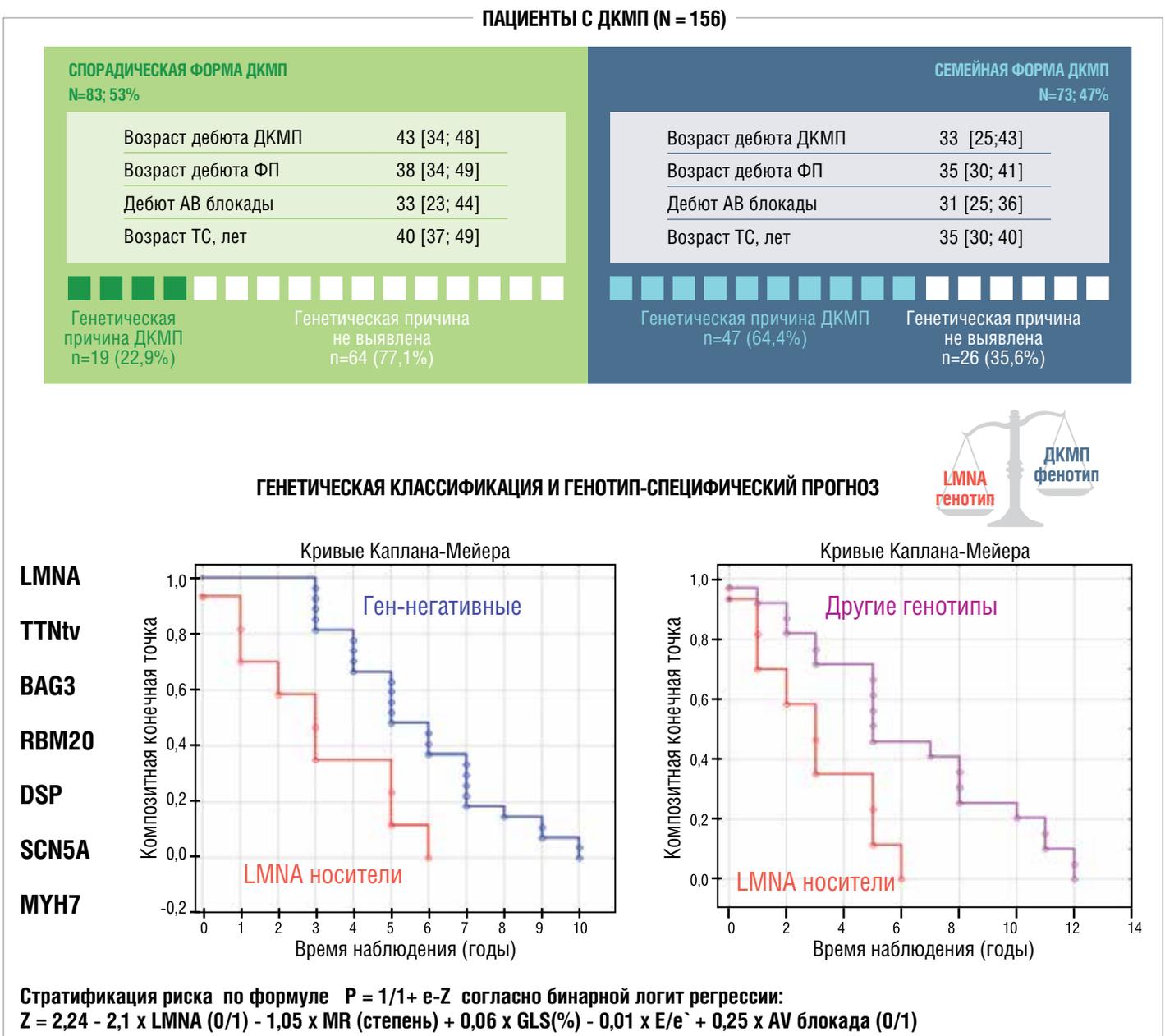


Рисунок 5. Персонализированная модель классификации для оценки 5-летнего риска неблагоприятных исходов ДКМП
 Figure 5. Personalized classification for assessing the 5-year risk of adverse outcomes of DCM

время спорными [13–16], своевременная доклиническая диагностика наследственной ДКМП (обусловленной, в частности, аритмогенными *LMNA*, *RBM20*, *PLN*, *FLNC* мутациями) у потомства и родственников является крайне важным аспектом для принятия комплекса превентивных мер.

Результаты представленного нами исследования продемонстрировали худший прогноз и низкий уровень кумулятивной выживаемости пациентов с семейной ДКМП, а также драматический разрыв между рутинной диагностикой семейной формы ДКМП (7/4,5%) и возможностью многократно повысить уровень выявления серьезного семейного заболевания (до 73/46,8%) с помощью каскадного скрининга и генетического тестирования. Полученные нами результаты подтверждают выводы авторов G. Huggins et al. (2022) о существенной гиподиагностике семейной ДКМП в рутинной практике – «идиопатическая ДКМП гораздо чаще является семейной, чем это обычно устанавливается»; на основании семейного анамнеза только у ~5% пациентов с ДКМП можно заподозрить семейное заболевание, тогда как каскадный скрининг позволяет верифицировать семейную форму ДКМП, как минимум, в 29,7% случаев [16]. Обнаружение каузального генетического варианта у пробанда позволяет проводить прогностическое тестирование членов семьи и профилактическое вмешательство. Несмотря на то, что ген-специфическая терапия остается пока, в основном, в сфере высоко технологичных исследований, все же хорошо изученные к настоящему времени генотип-фенотипические корреляции позволяют персонализировать тактику и методы лечения. В первую очередь это относится к мониторингу носителей вариантов в генах *LMNA*, *PLN*, *FLNC* и *RBM20*, у которых развиваются злокачественные аритмии (несмотря на относительно сохранную ФВЛЖ), – стандартные рекомендации для первичной ИКД-профилактики не подходят для этих пациентов [17]. Пациенты с *LMNA* и *RBM20* вариантами также могут нуждаться в раннем рассмотрении необходимости проведения ТС, так как они часто имеют быстро прогрессирующее течение сердечной недостаточности [10, 13]. Для бессимптомных родственников, носителей этих вариантов, крайне важен мониторинг доклинической дисфункции желудочков с применением ЭхоКГ методов отслеживания (спекл-трекинг) и МРТ сердца с контрастированием [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Каскадный семейный скрининг (клиническое обследование и генетическое тестирование) позволил повысить уровень диагностики семейных форм в когорте ДКМП с 4,5% до 46,8%.
2. У пациентов с семейной и спорадической ДКМП обнаружено сходство генетического спектра. Однако *LMNA* варианты были наиболее частой причиной семейной ДКМП, а *TTNtv* доминировали у лиц со спорадической ДКМП (ОШ 6,19; 95% ДИ 1,04–36,8).
3. Пациенты с семейной ДКМП показали худший 5-летний прогноз и низкую кумулятивную бессобытийную выживаемость в сравнении с группой спорадической ДКМП (log rank $\chi^2=38,5$; $p=0,0001$).
4. Результаты проведенного исследования подтвердили высокую аритмогенность *LMNA* генотипа, выявлены высоко значимые прогностические ассоциации ламинопатий с эпизодами жизнеопасных ЖТА ($\chi^2=39,9$; $p=0,0001$).
5. В результате логит-регрессионного анализа определены пять независимых предикторов ($\chi^2=30,3$; $p=0,0001$) 5-летнего риска развития неблагоприятных исходов ДКМП – наличие мутации в гене *LMNA*, диастолической дисфункции (E/e'), выраженной митральной регургита-

ции и АВ блокады, а также снижение глобальной продольной сократимости ЛЖ (GLS).

ЛИТЕРАТУРА

1. Merlo M., Cannatà A., Gobbo M. et al. Evolving concepts in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(2):228–339. <https://doi.org/10.1002/ehf.1103>
2. Paldino A., De Angelis G., Merlo M. et al. Genetics of dilated cardiomyopathy: clinical implications. *Curr Cardiol Rep.* 2018;20(10):83. <https://doi.org/10.1007/s11886-018-1030-7>
3. Hershberger R.E., Cowan J., Jordan E. et al. The complex and diverse genetic architecture of dilated cardiomyopathy. *Circ Res.* 2021;128:1514–1532. <https://doi.org/10.1161/circresaha.121.318157>
4. Jordan E., Peterson L., Ai T. et al. Evidence-Based Assessment of Genes in Dilated Cardiomyopathy. *Circulation.* 2021;144(1):7–19. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.053033>
5. Akhtar M.M., Lorenzini M., Cicerchia M. et al. Clinical phenotypes and prognosis of dilated cardiomyopathy caused by truncating variants in the *TTN* Gene. *Circ Heart Fail.* 2020;13(10):e006832. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.119.006832>
6. Hasselberg N.E., Haland T.F., Saberniak J. et al. Lamin A/C cardiomyopathy: young onset, high penetrance, and frequent need for heart transplantation. *Eur Heart J.* 2018;39(10):853–860. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx596>
7. Captur G., Arbustini E., Bonne G. et al. Lamin and the heart. *Heart.* 2018;104(6):468–479. <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312338>
8. Marian A.J. Clinical interpretation and management of genetic variants. *JACC Basic Transl Sci.* 2020;5:1029–1042. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2020.05.013>
9. Richards S., Aziz N., Bale S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17:405–424. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
10. Peters S., Johnson R., Fatkin D. et al. Familial Dilated Cardiomyopathy. *Heart Lung Circ.* 2020;29(4):566–574. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2019.11.018>
11. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A. et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC). endorsed by: association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 2015;36:2793–2867. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv316>
12. Wahbi K., Ben Yaou R., Gandjbakhch E. et al. Development and Validation of a New Risk Prediction Score for Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmias in Laminopathies. *Circulation.* 2019;140(4):293–302. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.039410>
13. Gigli M., Merlo M., Graw S.L. et al. Genetic risk of arrhythmic phenotypes in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(11):1480–1490. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.06.072>
14. Peretto G., Barison A., Forleo C. et al. Late gadolinium enhancement role in arrhythmic risk stratification of patients with *LMNA* cardiomyopathy: results from a long-term follow-up multicentre study. *Europace* 2020;22:1864–72. <https://doi.org/10.1093/europace/uaa171>
15. Tayal U., Verdonshot J.A.J., Hazebroek M.R. et al. Precision phenotyping of dilated cardiomyopathy using multidimensional data. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:2219–2232. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.03.375>
16. Huggins G.S., Kinnamon D.D., Haas G.J. et al. DCM Precision Medicine Study of the DCM Consortium. Prevalence and cumulative risk of familial idiopathic dilated cardiomyopathy. *JAMA.* 2022;327(5):454–463. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.24674>
17. Zeppenfeld K., Tfelt-Hansen J., Marta de Riva. et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *European Heart Journal.* 2022;43(40):3997–4126. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>

Стукалова О.В., *Кирилова В.С., Апарина О.П., Майков Е.Б.

ОЦЕНКА СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МИОКАРДА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ ПО ДАННЫМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ С КОНТРАСТИРОВАНИЕМ ДО И ПОСЛЕ БАЛЛОННОЙ КРИОАБЛАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова»
Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация;

***Ответственный автор:** Кирилова Валентина Сергеевна, аспирант отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, Москва 121552, Российская Федерация, E-mail: kirilovavalentina08@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4307-7107

Апарина Ольга Петровна, к.м.н., научный сотрудник отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15 а, Москва 121552, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-4414-698X

Стукалова Ольга Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела томографии, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15 а, Москва 121552, Российская Федерация, ORCID:0000-0001-8377-2388

Майков Евгений Борисович, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма, проводимости сердца и синкопальных состояний, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15 а, Москва 121552, Российская Федерация, ORCID: 0000-0003-2989-9366

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить структурные изменения миокарда левого предсердия по данным магнитно-резонансной томографии с контрастированием у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий до и после баллонной криоабляции и сопоставить результаты с эффективностью проведенного вмешательства.

Материал и методы исследования. В исследование включено 28 пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий. Всем пациентам до и после криоабляции проводилась магнитно-резонансная томография сердца с отсроченным контрастированием при помощи МР-импульсной последовательности высокого разрешения (размер вокселя 1,25x1,25x1,25 мм). Выраженность фиброзного поражения предсердий вычисляли автоматически при помощи специализированной программы LGE HEART Analyzer по алгоритмам на основании индекса контрастирования миокарда с пороговым значением 1,38. Проводилась оценка клинической эффективности вмешательства через 12 месяцев и определялась взаимосвязь структурных изменений в миокарде левого предсердия по данным контрастной магнитно-резонансной томографии до и после вмешательства с эффективностью исследования.

Результаты. Выраженность фиброзного поражения миокарда ле-

вого предсердия до баллонной криоабляции составляла 1,5 [0,16; 9,3]%. Стадия фиброза оценивалась по шкале Utah. У 20 (71,4%) пациентов была выявлена 1 стадия фиброза, у 4 (14,3 %) – 2 стадия, у 1 пациента (3,6%) – 3 стадия, у 3 пациентов (10,7 %) – 4 стадия. Через 3 месяца после криоабляции отмечалось увеличение степени выраженности фиброза до 2,7 [1,02; 18,8] (p<0,001). Общая эффективность вмешательства составила 57,1%. Построение кривых Каплана-Мейера продемонстрировало, что вмешательство было наиболее эффективным у пациентов с минимальной выраженностью фиброза до абляции (Utah I) и наименее эффективным – при наиболее выраженном фиброзном поражении (стадия Utah III и IV).

Заключение. Магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием позволяет оценить фиброзное поражение миокарда левого предсердия, которое может являться одним из факторов, влияющих на эффективность интервенционного лечения персистирующей фибрилляции предсердий.

Ключевые слова: левое предсердие, фиброз, фибрилляция предсердий, баллонная криоабляция, магнитно-резонансная томография, легочные вены, структурное поражение

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Информация о соблюдении этических норм. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации.

Финансирование статьи. Не осуществлялось.

✉ KIRILOVAVALENTINA08@GMAIL.COM

Для цитирования: Стукалова О.В., Кирилова В.С., Апарина О.П., Майков Е.Б. Оценка структурных изменений миокарда левого предсердия по данным магнитно-резонансной томографии с контрастированием до и после баллонной криоабляции у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий. Евразийский кардиологический журнал. 2023;(2):38-46. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-2-38-46>

Рукопись получена: 28.03.2023 | Рецензия получена: 04.04.2023 | Принята к публикации: 17.04.2023

© Стукалова О.В., Кирилова В.С., Апарина О.П., Майков Е.Б., 2023

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike») / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>

Olga V. Stukalova, *Valentina S. Kirilova, Olga P. Aparina, Evgeniy B. Maykov

ASSESSMENT OF STRUCTURAL CHANGES IN THE LEFT ATRIUM MYOCARDIUM ACCORDING TO CARDIAC MAGNETIC RESONANCE WITH CONTRAST BEFORE AND AFTER BALLOON CRYOABLATION IN PATIENTS WITH PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION

E.I. CHAZOV NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTRE OF CARDIOLOGY, ST. ACADEMICIAN CHAZOVA, 15 A, MOSCOW 121552, RUSSIAN FEDERATION

*Corresponding author: **Valentina S. Kirilova**, post-graduate student, the Department of Clinical Electrophysiology and X-Ray Surgical Methods for the Treatment of Cardiac Arrhythmias, E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, st. Academician Chazova, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation, E-mail: kirilovavalentina08@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4307-7107

Olga P. Aparina, Cand. of Sci. (Med.), E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, st. Academician Chazova, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-4414-698X

Olga V. Stukalova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Tomography, E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, st. Academician Chazova, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation, ORCID:0000-0001-8377-2388

Evgeniy B. Maykov, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory of Interventional Methods for Diagnosis and Treatment of Rhythm Disorders, Cardiac Conduction and Syncope, E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, st. Academician Chazova, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation, ORCID: 0000-0003-2989-9366

SUMMARY

Aim. To study the structural changes of the left atrium myocardium according to magnetic resonance imaging with contrast in patients with persistent atrial fibrillation before and after balloon cryoablation and compare the results with the effectiveness of the intervention.

Material and methods of research. The study included 28 patients with persistent form of atrial fibrillation. All patients before and after magnetic resonance imaging underwent cardiac magnetic resonance imaging with delayed contrast using a high-resolution MR pulse sequence (voxel size 1,25x1,25x1,25 mm) before and after cryoablation.

The severity of atrial fibrous lesion was calculated automatically using a specialized LGE HEART Analyzer program using algorithms based on the myocardial contrast index with a threshold value of 1.38. The clinical efficacy of the intervention was evaluated after 12 months and the relationship was determined structural changes in the myocardium of the left atrium according to contrast magnetic resonance imaging data before and after the cryoablation.

Results. The severity of fibrotic myocardial lesion of the left atrium before balloon cryoablation was 1,5 [0,16; 9,3]%. In Utah patients, stage 1 fibrosis was detected in 71,4% (n=20), stage 2 in 14,3% (n=4), stage 3 in 3,6% (n=1), stage 4 in 10,7% (n=3). 3 months after cryoablation, there was an increase in the severity of fibrosis of 2,7 [1,02; 18,8]% (p<0,001). Overall efficiency of the intervention rate was 57,1%. The construction of Kaplan-Meyer curves demonstrated that the intervention was most effective in patients with minimal severity of fibrosis before ablation (Utah I) and least effective in more pronounced fibrotic lesion (stage Utah III and IV)

Conclusion. Magnetic resonance imaging of the heart with contrast allows to assess fibrotic lesion of the myocardium of left atrial, which may be one of the factors of the effectiveness of interventional treatment of persistent AF.

Key words: left atrium, fibrosis, atrial fibrillation, balloon cryoablation, magnetic resonance imaging, pulmonary veins, structural lesion

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of interest. No conflict of interest to declare.

Funding for the article. None.

✉ KIRILOVAVALENTINA08@GMAIL.COM

For citation: Olga V. Stukalova, Valentina S. Kirilova, Olga P. Aparina, Evgeniy B. Maykov. Assessment of structural changes in the left atrium myocardium according to cardiac magnetic resonance with contrast before and after balloon cryoablation in patients with persistent atrial fibrillation. Eurasian heart journal. 2023;(2):38-46 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-2-38-46>

Received: 28.03.2023 | **Revision Received:** 04.04.2023 | **Accepted:** 17.04.2023

© Olga V. Stukalova, Valentina S. Kirilova, Olga P. Aparina, Evgeniy B. Maykov, 2023

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ВВЕДЕНИЕ

Катетерная абляция при персистирующей форме фибрилляции предсердий (ФП) рекомендована при симптомном течении аритмии и неэффективности по крайней мере одного антиаритмического препарата (ААП) I или III класса [ESC IA] [1]. Однако эффективность вмешательства у данной категории пациентов составляет в среднем 55% и уступает эффективности интервенционного лечения при пароксизмальной форме аритмии (71,5%) [2,3]. Среди факторов, способствующих прогрессированию персистирующей ФП, выделяют: структурное и электрическое ремоделирование левого предсердия (ЛП) [4], сопутствующие заболевания [5], традиционные факторы риска – пол [6], возраст, длительность анамнеза ФП [7], увеличение размеров ЛП [8], а также генетические факторы [9].

В последние годы отмечается рост количества публикаций о роли структурного ремоделирования предсердий, как одного из ключевых факторов прогрессирования ФП [4]. В 2016 году Европейским обществом кардиологов был предложен консенсус, в котором подчеркивается важная роль структурных изменений миокарда предсердий, усугубляющих электрофизиологические изменения в ЛП и являющихся субстратом для прогрессирования ФП [10].

Необходимость в более детальном изучении взаимосвязи между клиническим течением и результатами интервенционного лечения персистирующей ФП требует неинвазивного и безопасного изучения структурных изменений миокарда ЛП у широкой категории пациентов. Данная задача была решена с усовершенствованием технологии магнитно-резонансной томографии (МРТ) с отсроченным контрастированием с возможностью получения изображений высокого разрешения. Применение МРТ с контрастированием высокого разрешения наряду с новым методом обработки МР-изображений позволило визуализировать тонкий миокард ЛП и выявить в нем зоны фиброза, а также постаблационные повреждения [11]. В клинических исследованиях было продемонстрировано, что выраженность фиброзного поражения ЛП ассоциирована с эффективностью интервенционного лечения пароксизмальной и персистирующей ФП [12].

В связи с изложенными выше данными, значительный интерес представляют особенности фиброзного поражения ЛП при персистирующей форме ФП, при которой влияние субстрата на развитие и прогрессирование аритмии может быть более выраженным, чем при пароксизмальной форме. Кроме того, актуально изучение возможной взаимосвязи структурных изменений ЛП при персистирующей ФП с результатами интервенционного лечения аритмии, в том числе при расширенных протоколах вмешательства, при которых предполагается, что источники ФП могут быть устранены без их точной электроанатомической идентификации [13]. Научный поиск в этом направлении потенциально может привести к усовершенствованию протоколов хирургического лечения персистирующей ФП.

Целью настоящего исследования было изучить эффективность баллонной криоаблации легочных вен (ЛВ) и расширенной криоаблации левого предсердия и связь с исходной выраженностью структурных изменений миокарда левого предсердия по данным МРТ с отсроченным контрастированием.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В проспективное рандомизированное исследование были включены пациенты с персистирующей формой ФП, у которых имелись показания к проведению КБА согласно текущим международным и национальным рекомендациям. Пациенты были рандомизированы на две группы методом закрытых конвер-

тов. В первую группу включены пациенты, которым планировалось выполнение КБА ЛВ. Во вторую группу были включены пациенты, которым предполагалось выполнение расширенной КБА ЛП, предусматривающей антральную изоляцию ЛВ в сочетании с криоаблацией задней стенки ЛП.

Всем больным в рамках общеклинического обследования перед вмешательством были выполнены: общий и биохимический анализы крови, гормонов щитовидной железы, 12 канальная электрокардиограмма (ЭКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ, трансторакальная эхокардиография (ЭХОКГ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) сердца с контрастированием для оценки объема левого предсердия и анатомии ЛВ, МРТ сердца с отсроченным контрастированием до вмешательства и через 3 месяца после КБА. Холтеровское мониторирование ЭКГ с оценкой сердечного ритма проводилось на 1-е сутки после операции, через 3, 6 и 12 месяцев. Пациенты, включенные в текущее исследование, наблюдались в течение 1 года после операции. Критерием эффективности считалось отсутствие зарегистрированной по данным ЭКГ и ХМЭКГ устойчивой (продолжительностью более 30 сек) тахикардии (фибрилляции предсердий, трепетание предсердий, предсердной тахикардия), возникающей после окончания трехмесячного периода, либо субъективных ощущений эпизодов учащенного сердцебиения в течении периода наблюдения. Ранними рецидивами считались эпизоды ФП, регистрирующиеся в первые 3 месяца после КБА

Процедура криоаблации

Антральная изоляция ЛВ в обеих группах выполнялась по методике, описанной ранее Conti S. Et al. [25]. В группе № 2 помимо КБА ЛВ проводилась серия аппликаций криобаллоном в области задней стенки ЛП по методике, предложенной Агуана А. et al [24]. Выполнялось от 9 до 13 криоаппликаций в области задней стенки левого предсердия, с длительностью каждого воздействия от 120 до 180 секунд. КБА в области задней стенки ЛП проводилась под контролем температурного датчика в пищеводе.

Магнитно-резонансная томография левого предсердия с отсроченным контрастированием

Всем пациентам с персистирующей формой ФП до и через 3 месяца после криоаблации была выполнена МРТ сердца на магнитно-резонансном томографе с напряженностью поля 1,5 Тл (Magnetom Aera, Siemens, Германия). Для оценки структурных изменений ЛП использовалась новая специализированная последовательность МРТ, которая была разработана в Университете штата Юта, США, – градиентная последовательность IR (inversion-recovery) с подавлением сигнала от жира и изотропным вокселем размером 1,25×1,25×2,5 мм, реконструированным в 0,625×0,625×2,5 мм. Данную последовательность выполняли через 15–20 минут после внутривенного болюсного введения контрастного препарата на основе гадолиния (гадовист) в дозе 0,15 ммоль/кг. МРТ исследование проводилось на фоне синусового ритма в условиях дыхательной синхронизации при свободном дыхании пациента и синхронизации с ЭКГ. Сбор данных осуществлялся в фазу диастолы предсердий во время выдоха, который определялся по положению правого купола диафрагмы.

В результате получали серию МР-изображений сердца высокого разрешения, на которых был удовлетворительно визуализирован миокард ЛП, без существенных артефактов. Данная серия изображений подвергалась дальнейшему анализу с целью выявления зон фиброза.

Выявление фиброза миокарда левого предсердия

Обработка МР-изображений сердца с отсроченным контрастированием осуществлялась в три этапа: обведение контуров миокарда ЛП, определение в нем зон накопления контрастного препарата, построение трехмерных моделей ЛП с картированными зонами фиброза (рис. 1). После определения топографии ЛП и прилегающих структур на серии МР-изображений сердца при помощи программы для работы с изображениями ImageJ 1.46g (NIH, США) в полуавтоматическом режиме были обведены эпикардиальный и эндокардиальный контуры миокарда ЛП. Обведение контуров ЛП проводилось по специализированному алгоритму с использованием мультипланарных реконструкций сердца [26]. При помощи оригинальной программы LGE Heart Analyze [15] автоматически проводился расчет выраженности фиброза ЛП на основании сравнения отношения интенсивности сигнала вокселей миокарда ЛП (индекс контрастирования) к средней интенсивности сигнала крови с пороговым критерием 1.38, полученным на основании сопоставления интенсивности сигнала миокарда у пациентов с ФП и здоровых лиц, и реконструированы трехмерные модели ЛП.

Методы статистической обработки данных

Для статистического анализа полученных данных использовался пакет программ SPSS Statistics версия 26.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Проверка на нормальность распределения проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для анализа количественных данных с распределением, отличным от нормального, в 2 независимых выборках использовался критерий Манна-Уитни; при оценке количественных данных с нормальным распределением применялся t-критерий Стьюдента (при наличии статистически значимого различия дисперсий использовался t-критерий Стьюдента в модификации Уэлча). Для оценки качественных признаков в 2 группах пациентов был применен хи-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера в зависимости от минимального предполагаемого числа. Для признаков, имеющих статистически значимые различия, проводилась оценка шансов с 95% ДИ, а также определение меры

связи между номинальными признаками. Для анализа номинальных признаков в 3 и более группах использовались многопольные таблицы сопряженности. При оценке количественных признаков с нормальным распределением в связанных совокупностях на 2 этапах наблюдения применялся парный t-критерий Стьюдента. Для графического отражения эффективности КБА в зависимости от объема вмешательства и степени фиброза по шкале Utah были построены кривые Каплана-Мейера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-anamнестические характеристики пациентов

В таблице 1 приведены сравнительные клинико-anamнестические характеристики 28 пациентов, включенных в исследование.

Средний возраст пациентов составил 58,5±9,5 года. В составе группы преобладали женщины 22 [78,5%]. Длительность анамнеза ФП составила 12,5±6,5 лет. Продолжительность максимального эпизода ФП – 6,5 месяцев (95%ДИ: 4,5-8,5). Пациенты, включенные в исследование, ранее получали лечение минимум одним неэффективным ААП. Из сопутствующих заболеваний у 21 больного [78,5%] диагностирована АГ, медикаментозно компенсированная. У 3 пациентов [10,7%] на момент первичной госпитализации отмечались явления хронической сердечной недостаточности на фоне тахисистолического течения ФП. На момент включения в исследование явления недостаточности кровообращения были компенсированы. У всех пациентов перед вмешательством при проведении ЭХОКГ отмечалась сохранная ФВ ЛЖ 55±6,9%. Средний объем ЛП по данным ЭХОКГ составил 79,3±15,5 мл. 28 пациентов с персистирующей ФП были рандомизированы на две группы. В группу №1 (КБА ЛВ) вошло 13 (46,4,9%) человек, в группу №2 (КБА ЛВ + задняя стенка ЛП) – 15 (53,6%) человек.

Оценка эффективности вмешательства

Эффективность стандартного и расширенного протокола аблации ЛП была оценена через 12 месяцев (за исключением послеоперационного периода в течение 3 месяцев после КБА).

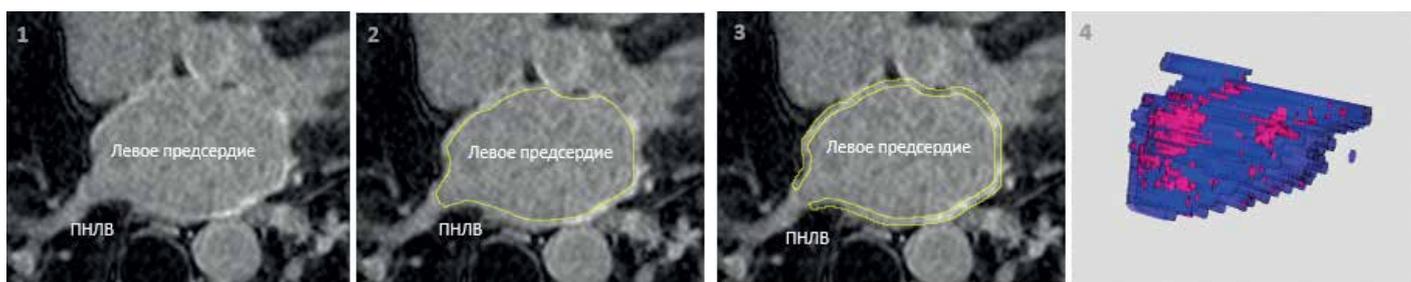


Рисунок 1. Этапы получения трехмерной модели левого предсердия с картированными зонами фиброза:

1. проведение магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием высокого разрешения и получение МР-изображений левого предсердия;
2. обведение эндокардиального контура миокарда левого предсердия;
3. получение эпикардиального контура проводится автоматически на заданную толщину миокарда левого предсердия (1,5-3,5 мм);
4. построение трехмерных моделей левого предсердия с картированными зонами фиброза.

Примечание: синим цветом выделен миокард левого предсердия, красным цветом – зоны фиброза.

Figure 1. Stages of obtaining a three-dimensional model of the left atrium with mapped areas of fibrosis:

1. performing high-resolution contrast-delayed magnetic resonance imaging and obtaining MR images of the left atrium;
2. outlining the endocardial contour of the myocardium of the left atrium;
3. obtaining an epicardial contour is carried out automatically for a given thickness of the myocardium of the left atrium (1,5-3,5 mm);
4. construction of three-dimensional models of the left atrium with mapped areas of fibrosis.

Note: left atrial myocardium is highlighted in blue, fibrosis zones are marked in red.

Суммарная эффективность КБА в двух группах наблюдения составила 57,1%. Эффективность вмешательства в группе КБА ЛВ составила 46,2%, в группе КБА ЛВ и задней стенки ЛП – 66,7%. Зависимость риска развития рецидива ФП/ТП в постабляционном периоде между двумя группами была статистически незначимой ($p=0,489$) (рис. 2). Среднее время возникновения рецидива ФП после КБА ЛВ составило $8,57 \pm 1,13$ мес. (95% ДИ: 63,5-10,78), после КБА ЛВ и задней стенки ЛП – $8,91 \pm 1,18$ мес. (95% ДИ: 6,6-11,22). Таким образом, расширенная КБА по эффективности была сопоставима с КБА ЛВ.

Оценка структурных изменений по данным МРТ с отсроченным контрастированием

В соответствии с задачами исследования были изучены особенности структурного ремоделирования ЛП по данным МРТ с контрастированием и их взаимосвязь с результатами вмешательства. Выраженность фиброза ЛП до вмешательства в группе КБА ЛВ составила 1,5 [0,38; 9,15]%, в группе КБА ЛВ и задней стенки ЛП – 1,37 [0,2; 8,85]%, после вмешательства – 8,6 [1,47; 23,6]%

и 1,95 [0,625; 7,95]% в группе №1 и в группе №2, соответственно. Выраженность фиброзного поражения ЛП у пациентов обеих групп суммарно была ранжирована согласно опубликованной ранее шкале степеней фиброза Utah [12], которая была использована в наиболее крупных исследованиях, посвященных фиброзу ЛП. Согласно данной шкале степени 1 соответствует выраженность поражения ЛП <10%; 2 степени – $\geq 10\%$ - <20%, 3 степени – $\geq 20\%$ - <30% и 4 степени – $\geq 30\%$. У большинства пациентов была выявлена 1 степень фиброза. 1-я степень фиброза была выявлена у 20 (71,5%) пациентов, 2-я – у 4 (14,3%) пациентов, 3-я – у 1 (3,5%) пациента, 4-я – у 3 (10,7%) пациентов (рис. 3).

Оценка взаимосвязи выраженности фиброза с эффективностью вмешательства

Была изучена взаимосвязь выраженности фиброза ЛП до КБА с эффективностью проведенного вмешательства (рис. 4).

При анализе кривых выживаемости с использованием критерия Манталя-Кокса наиболее высокая эффективность вмешательства – 60% – отмечалась у пациентов с наименее вы-

Таблица 1. Клинико-anamnestических характеристики пациентов
Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of patients

Характеристики	КБА ЛВ (n=13)	КБА ЛВ и задней стенки ЛП (n=15)	P
Возраст (годы)	59,2±10,6 (95% ДИ: 52,8-65,5)	57,9±8,8 (95%ДИ: 53,0-62,8)	0,742
Пол			
• Женский (22-78,6%)	10 (76,9%)	12 (80,0%)	1,0
• Мужской (6-21,4%)	3 (23,1%)	3 (20,0%)	
ИМТ (кг/м ²)	28,0 (26,0-35,0)	29,0 (27,0-31,0)	0,821
CHA2DS2-VASc (баллы)			
• 0 (4-14,3%)	4 (30,8%)	0	0,062
• 1 (10-35,7%)	3 (23,1%)	7 (46,7%)	
• ≥ 2 (14-50,0%)	6 (46,2%)	8 (53,3%)	
АГ (21-75,0%)	8 (61,5%)	13 (86,7%)	0,198
СД (1-3,6%)	0	1 (6,7%)	1,0
ИНСУЛЬТ/ТИА (0)	0	0	-
ХСН (3-10,7%)	0	3 (20,0%)	0,226
ИБС (3-10,7%)	1 (7,7%)	2 (13,3%)	1,0
РЧА КТИ в анамнезе	0	2 (13,3%)	0,484
Максимальная длительность эпизода ФП (месяцы)	4,5 (2,0-7,0)	4,0 (3,0-6,0)	0,868
Анамнез ФП (месяцы)	3,0 (1,5-7,0)	3,0 (2,0-6,0)	0,950
Количество неэффективных ААП (n)	2,0 (1,0-2,0)	2,0 (2,0-3,0)	0,017*
ФВ ЛЖ	60,0 (55,0-60,0)	55,0 (47,5-60,0)	0,037*
Индекс объема ЛП (мл/м ²)	35,4 (32,5-36,6)	36,6 (33,9-42,7)	0,374
Объем ЛП ЭХОКГ (мл)	74,3±13,0 (95%ДИ: 66,4-82,2)	83,7±16,7 (95%ДИ: 74,4-92,9)	0,115
Объем ЛП КТ (мл)	86,8±26,2 (95%ДИ: 71,0-102,6)	96,5±31,5 (95%ДИ: 78,3-114,7)	0,393

Примечание: ФП — фибрилляция предсердий; КБА — баллонной криоаблации; ЛВ — легочные вены; ЛП — левое предсердие; ИМТ — индекс массы тела; ГБ — гипертоническая болезнь; СД — сахарный диабет; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ИБС — ишемическая болезнь сердца; — хроническая болезнь почек; РЧА КТИ — радиочастотная абляция кавотрикуспидального истмуса; ААП — антиаритмические препараты; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ЭХОКГ — эхокардиография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография.

Note: AF – atrial fibrillation; CBA – balloon cryoablation; PV – pulmonary vein; LP – left atrium; BMI – body mass index; HHD – Hypertensive heart disease; DM – diabetes mellitus; TIA – transient ischemic attack; HF – heart failure; CAD – coronary artery disease; CKD – chronic kidney disease; RFA CTI – radiofrequency ablation of the cavotricuspid isthmus; AAP – antiarrhythmic drugs; LV EF – left ventricular ejection fraction; TTE – transthoracic echocardiogram; CT – computed tomography.

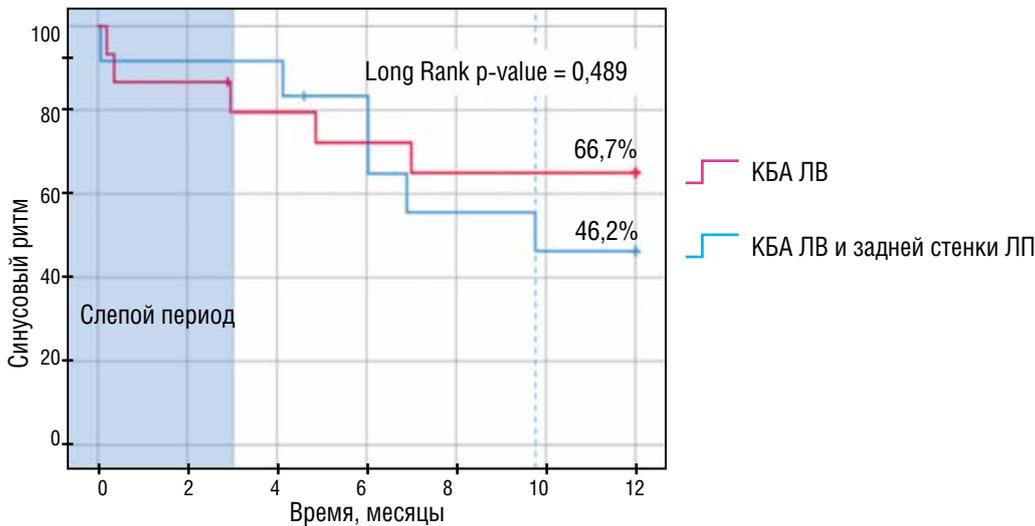


Рисунок 2. Кривые Каплана-Мейера эффективности вмешательства в группе криоабляции легочных вен (46,2%) и в группе криоабляции лёгочных вен и задней стенки левого предсердия (66,7%)

Зависимость риска развития рецидива фибрилляции предсердий в постабляционном периоде от объема криоабляции, оцененная с помощью лог-ранк критерия Мантеля-Кокса, была статистически незначимой (p=0,489).

Примечание: синим цветом обозначена группа криоабляции легочных вен; красным – криоабляция легочных вен и задней стенки левого предсердия.

Figure 2. Kaplan-Meier curves of the effectiveness of the intervention in the pulmonary vein cryoablation group (46.2%) and in the pulmonary vein cryoablation group and the posterior wall of the left atrium (66.7%)

The dependence of the risk of recurrence of atrial fibrillation in the postablation period on the volume of cryoablation, estimated using the Mantel-Cox log-rank criterion, was statistically insignificant (p=0.489).

Note: cryoablation of the pulmonary veins is indicated in blue; cryoablation of the pulmonary veins and the posterior wall of the left atrium is indicated in red.

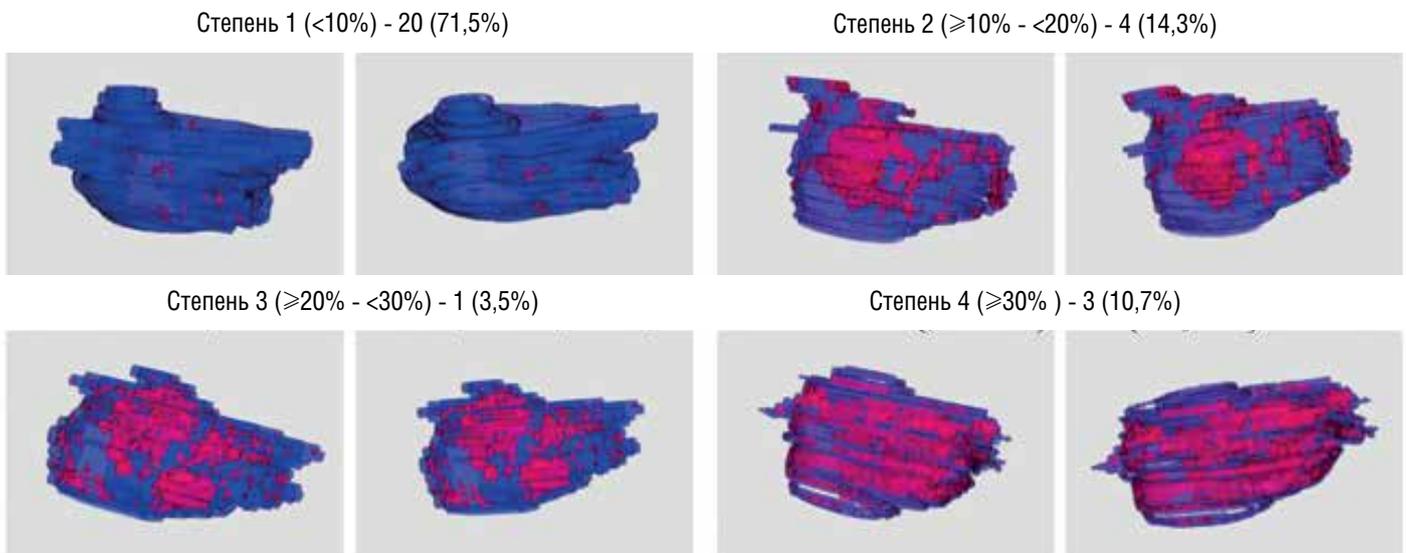


Рисунок 3. Трехмерные модели ЛП, реконструированные на основе МРТ с отсроченным контрастированием

Пациенты, включенные в исследование, ранжированы по выраженности фиброза в соответствии со шкалой Utah (1 степень <10%; 2 степень ≥10% - <20%, 3 степень ≥20% - <30% и 4 степень ≥30%).

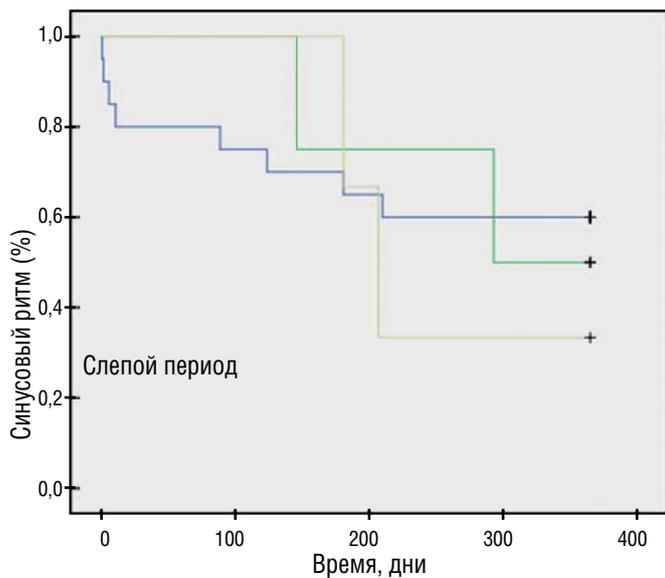
Трехмерные реконструкции наглядно отражают распределение зон фиброза в стенках левого предсердия и различие по выраженности фиброза в зависимости от степени по шкале Utah.

Примечание: синим цветом выделен миокард левого предсердия, красным цветом маркированы зоны фиброза.

Figure 3. Three-dimensional LP models reconstructed on the basis of MRI with delayed contrast

The patients included in the study were ranked according to the severity of fibrosis according to the Utah scale (1 degree <10%; 2 degree ≥10% - <20%, 3 degree ≥20% - <30% and 4 degree ≥30%). Three-dimensional reconstructions clearly reflect the distribution of fibrosis zones in the walls of the left atrium and the difference in the severity of fibrosis depending on the degree on the Utah scale.

Note: left atrium myocardium is highlighted in blue, fibrosis zones are marked in red



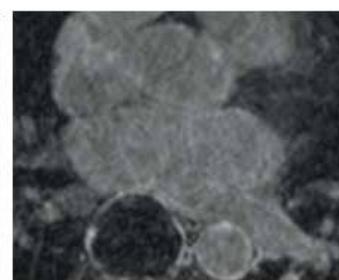
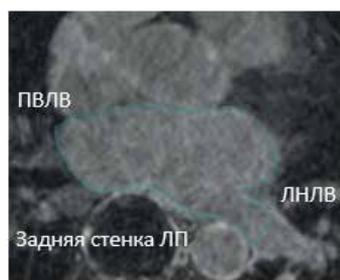
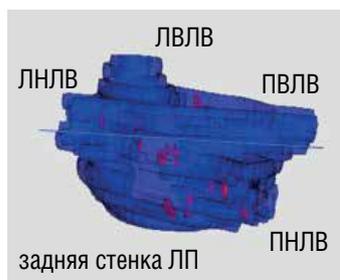
Шкала Utah

— 1 степень — 2 степень — 3 и 4 степени

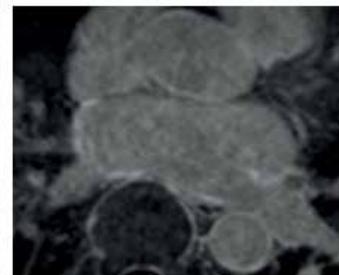
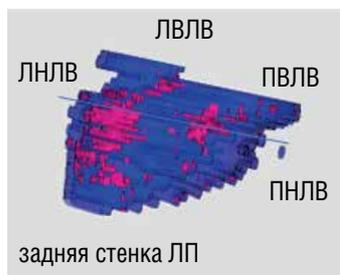
Рисунок 4. Кривые Каплана-Мейера эффективности абляции по поводу персистирующей фибрилляции предсердий в течение года после операции в зависимости от выраженности фиброза левого предсердия по шкале Utah (кривая синим цветом – у пациентов с фиброзом миокарда левого предсердия менее 10%, кривая зеленым цветом – менее 20%, кривая желтым цветом – более 20%)

Figure 4. Kaplan-Meier efficiency curves of ablation for persistent atrial fibrillation during the year after surgery, depending on the severity of left atrial fibrosis on the Utah scale (the curve in blue – in patients with fibrosis of the left atrial myocardium is less than 10%, the curve in green is less than 20%, the curve in yellow is more than 20%)

МРТ с контрастированием до КБА



МРТ с контрастированием через 3 месяца после КБА



МРТ магнитно-резонансная томография
КБА баллонная криоабляция

— здоровая ткань
— фиброз

Рисунок 5. Оценка постабляционных повреждений и динамика нарастания фиброза левого предсердия после криобаллонной абляции

Трехмерные модели левого предсердия, реконструированные на основе магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием, с картированными зонами фиброза до вмешательства (верхний ряд) и после вмешательства (нижний ряд). На МР-изображениях левого предсердия отмечены зоны интенсивного накопления контрастного препарата (отмечено стрелками), топографически соответствовавшие области абляционных воздействий в антральной части лёгочных вен и в области задней стенки левого предсердия.

Figure 5. Assessment of postablational damage and the dynamics of fibrosis increase after cryoballoon ablation

Three-dimensional models of the left atrium reconstructed on the basis of magnetic resonance imaging with delayed contrast, with mapped fibrosis zones before the intervention (upper row) and after the intervention (lower row). The MR images of the left atrium show areas of intensive accumulation of contrast preparation (marked with arrows), topographically corresponding to the areas of ablative effects in the antral part of the pulmonary veins and in the region of the posterior wall of the left atrium.

Примечание/ Note: ЛНЛВ – левая нижняя легочная вена (LIPV – left inferior pulmonary vein), ЛВЛВ – левая верхняя легочная вена (LSPV – left superior pulmonary vein), ПНЛВ – правая нижняя легочная вена (RIPV – right inferior pulmonary vein), ПВЛВ – правая верхняя легочная вена (RSPV – right superior pulmonary vein), ЛП – левое предсердие (LA – left atrium)

раженным фиброзным поражением миокарда ЛП (менее 10%) а наиболее низкая эффективность – 25% – у пациентов с наиболее выраженным фиброзным поражением (от 20% и более).

Следующим этапом была проведена оценка динамики нарастания фиброза ЛП после проведения вмешательства. Оценка количественных показателей фиброза позволила выявить, что до аблации выраженность поражения составила 1,5 [0,16; 9,3]%, а после – 2,7 [1,02; 18,8]%. Таким образом, средняя выраженность фиброза нарастала на 1,2% (рис. 5).

Таким образом, по результатам исследования, при помощи МРТ сердца высокого разрешения с отсроченным контрастированием у пациентов персистирующей ФП была охарактеризована выраженность фиброза ЛП до и после КБА, а также выявлена ее взаимосвязь с эффективностью вмешательства после различных вариантов криоаблации. В настоящее время не продемонстрировано преимуществ дополнительных воздействий вне легочных вен на повышение эффективности вмешательства. Требуется дальнейшее изучение особенностей структурных изменений миокарда при данной форме ФП и топографии фиброза ЛП, а также динамики нарастания фиброза после различных вариантов катетерной аблации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Достижение высокой эффективности интервенционного лечения персистирующей фибрилляции предсердий представляет собой сложную задачу и требует изучения патогенеза аритмии и совершенствования методики катетерной аблации.

В настоящее время с целью улучшения эффективности вмешательства при данной форме аритмии предпринимаются различные подходы аблации, при которых предусматриваются дополнительные воздействия вне легочных вен. Научным объяснением для данных методик вмешательства может быть то, что при персистирующей ФП различные патогенетические механизмы способствуют формированию субстрата, являющегося ключевым звеном в поддержании аритмии. В данной работе были проанализированы возможности расширенной аблации, предполагающей дополнительные воздействия в области задней стенки ЛП; полученные результаты сопоставляли с выраженностью фиброза, определяемой по данным МРТ сердца с контрастированием, у пациентов с персистирующей ФП.

Данная методика вмешательства впервые была предложена Агуапа А. et al., в работе которого были продемонстрированы преимущества расширенной аблации [13]. В нашей работе эффективность вмешательства не отличалась между группами, что свидетельствует о необходимости изучения субстрата в ЛП как возможного фактора риска рецидива у пациентов с персистирующей ФП.

Впервые в отечественной практике было проведено исследование, в котором проанализирована эффективность КБА во взаимосвязи с фиброзом ЛП. В настоящее время известно, что выраженность структурных изменений ЛП коррелирует с успехом интервенционного лечения пароксизмальной и персистирующей ФП. В исследовании DECAAF (Delayed Enhancement MRI and Atrial Fibrillation Catheter Ablation) было продемонстрировано, что фиброз ЛП, определенный по данным МРТ в зависимости от степени выраженности по шкале Utah, является независимым фактором риска развития рецидива фибрилляции предсердий после РЧА у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой ФП [12]. Схожие данные были получены в метаанализе, в котором у пациентов с III и IV степенью фиброза предсердий частота рецидивов ФП была значительно выше после вмешательства, чем в группах I и II стадий (ОШ 2,37; 95% ДИ 1,61-3,50; P<00001) [16].

Таким образом, результаты ранее проведенных исследований сформировали предпосылки для разработки персонализированного подхода к лечению персистирующей ФП с использованием данных о выраженности фиброза в ЛП.

Несмотря на малую выборку включенных в исследование пациентов, по результатам нашей работы выраженность фиброза ЛП была связана с возникновением рецидива ФП после проведенного вмешательства. Заключительным этапом настоящего исследования был анализ динамики выраженности фиброзного поражения ЛП после аблации. В настоящее время опубликованы данные, свидетельствующие, что у пациентов через 3 месяца после катетерной аблации, как результат повреждения и некроза миокарда ЛП, формируется постаблационный рубец, который визуализируется на МРТ с контрастированием. В работе McGann C. et al. было продемонстрировано, что при условии полностью достигнутой электрофизиологической изоляции ЛВ постаблационные рубцы, видимые при МРТ, формировались только в 33,9% случаев [17]. В большей части случаев в данном исследовании постаблационные повреждения, видимые на МРТ, не формировались, что по мнению авторов было связано с разрешением отека и воспаления миокарда без формирования зон некроза.

Наши данные хорошо согласуются с этими наблюдениями. В исследовании мы получили малое нарастание выраженности фиброза (на 1,2%) вне зависимости от объема аблации. Таким образом, большинство воздействий, при условии полной электрофизиологической изоляции ЛВ, не способствуют полноценному формированию постаблационного рубца видимого на МРТ. Требуется дальнейшее изучение топографии и выраженности фиброза и сопоставление данных с топографией нанесения катетерных воздействий, а также использованием различных видов энергий.

По результатам исследования можно сделать вывод, что МРТ высокого разрешения с отсроченным контрастированием с применением алгоритмов специализированной обработки МР-изображений позволяет визуализировать тонкий миокард ЛП и фиброзное поражение ЛП. Выраженность фиброза ЛП может быть ассоциирована с эффективностью аблации у пациентов с персистирующей формой ФП вне зависимости от объема вмешательства. Особенности фиброзных изменений в миокарде ЛП до и после аблации и их взаимосвязь с техникой интервенционных вмешательств требуют дальнейшего изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021; 42(5):373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
2. Tondo C., Iacopino S., Pieragnoli P., Molon G., et al. 1STOP Project Investigators. Pulmonary vein isolation cryoablation for patients with persistent and long-standing persistent atrial fibrillation: Clinical outcomes from the real-world multicenter observational project. *Heart Rhythm.* 2018; 15(3):363-368. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.10.038>
3. Takarada K., Overeinder I., Asmundis C., Stroker E., et al. Long-term outcome after second-generation cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation - a 3-years follow-up. *J Interv Card Electrophysiol.* 2017; 49(1):93-100. <https://doi.org/10.1007/s10840-017-0237-7>
4. Floria, M., Radu, S., Gosav, E.M., Cozma D., et al. Left Atrial Structural Remodelling in Non-Valvular Atrial Fibrillation: What Have We Learnt from CMR? *Diagnostics* 2020; 10, 137. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10030137>
5. Bizhanov K.A., Abzaliev K.B., Baimbetov A.K., Sarsenbayeva A.B., et al. Atrial fibrillation: Epidemiology, pathophysiology, and clinical complications (literature review). *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2023;

- 34(1):153-165. <https://doi.org/10.1111/jce.15759>
6. Park Y.J., Park J.W., Yu H.T., Zhu Y., et al. Sex difference in atrial fibrillation recurrence after catheter ablation and antiarrhythmic drugs. *Heart*. 2022; *heartjnl-2021-320601*. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2021-320601>
 7. Li Z., Wang S., Hidru T.H., Hidru T.H., Sun Y., et al. Long Atrial Fibrillation Duration and Early Recurrence Are Reliable Predictors of Late Recurrence After Radiofrequency Catheter Ablation. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Mar 25; *9*:864417. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.864417>
 8. Shin S.H., Park M.Y., Oh W.J., Hong S.-J., et al. Left atrial volume is a predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008; *21*(6):697-702. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2007.10.022>
 9. Wilson B.D., Wasmund S.L., Sachse F.B., Kaur G., et al. Evidence for a Heritable Contribution to Atrial Fibrillation Associated With Fibrosis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019; *5*(4):493-500. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2019.01.002>
 10. Goette A., Kalman J.M., Aguinaga L., Akar J., et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace*. 2016; *18*(10):1455-1490. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.05.028>
 11. Peters D.C., Wylie J.V., Hauser T.H., Kissinger K.V., et al. Detection of pulmonary vein and left atrial scar after catheter ablation with three-dimensional navigator-gated delayed enhancement MR imaging: initial experience. *Radiology*. 2007; *243*(3):690-5. <https://doi.org/10.1148/radiol.2433060417>
 12. Marrouche N.F., Wilber D., Hindricks G., Jais P., et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA*. 2014; *311*(5):498-506. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3>
 13. Aryana A., Baker J.H., Espinosa Ginic M.A., Pujara D.K., et al. Posterior wall isolation using the cryoballoon in conjunction with pulmonary vein ablation is superior to pulmonary vein isolation alone in patients with persistent atrial fibrillation: A multicenter experience. *Heart Rhythm*. 2018; *15*(8):1121-1129. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.05.014>
 14. Апарина О.П., Стукалова О.В., Пархоменко Д.В., Миронова Н.А. и соавт. Характеристика структуры миокарда левого предсердия у больных мерцательной аритмией и здоровых лиц по данным магнитнорезонансной томографии с отсроченным контрастированием (2014). *Вестник аритмологии*. 2014; *77*. [Aparina O.P., Stukalova O.V., Parkhomenko D.V., Mironova N.A., et al. Characteristics of the left atrium structure in patients with atrial fibrillation and healthy volunteers according to the data of late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance imaging (2014). *Journal of Arrhythmology*. 2014; *77* (In Russ.)].
 15. Стукалова О.В., Апарина О.П., Пархоменко Д.В., Миронова Н.А. и соавт. Пат. 2549825 Российская федерация, МПК А61В 5/055. Способ оценки структурных изменений миокарда предсердий у больных с нарушениями ритма сердца. Авторы: заявитель и патентообладатель ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ. №2014105347/14. заявл 14.02.2014, опубл. 27.04.2015, Бюл № 12 8 с. [Stukalova O.V., Aparina O.P., Parkhomenko D.V., Mironova N.A., et al. Patent RU 2576816. Russian Federation, МПК А61В 5/055 (2006.01), А61К 49/06 (2006.01) The method of definition of the borders of left atrial myocardium on MR-images with late gadolinium enhancement using multiplanar reconstructions. Owner FSBI RCRPC MH of RF № 2015107013/14(011264) stated.02.03.2015, published. 10.03.2016 (in Russ.)].
 16. Roka A., Burrig I. Remodeling in Persistent Atrial Fibrillation: Pathophysiology and Therapeutic Targets—A Systematic Review. *Physiologia*. 2023; *3*(1):43-72. <https://doi.org/10.3390/physiologia3010004>
 17. McGann C., Kholmovski E., Blauer J., Vijayakumar S., et al. Dark regions of no-reflow on late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging result in scar formation after atrial fibrillation ablation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011; *58*(2):177-185. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.04.008>

*Резухина Е.А., Зубова М.А., Родненков О.В., Мартынюк Т.В.

ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ УСТАНОВЛЕННОЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ: ВЗГЛЯД КАРДИОЛОГА

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.И. ЧАЗОВА» Минздрава России, Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ул. Академика Чазова, д. 15 А, г. Москва 121552, Российская Федерация

***Ответственный автор:** Резухина Елизавета Алексеевна, аспирант отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ имени ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация, e-mail: rezuhina_elizaveta@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6227-2576

Зубова Мария Александровна, ординатор отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ имени ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0009-0009-7472-4523

Родненков Олег Владимирович, врач-кардиолог, к.м.н., старший научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ имени ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID 0000-0002-9898-1665

Мартынюк Тамила Витальевна, д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ имени ак. Е.И. Чазова» Минздрава России; профессор кафедры кардиологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, г. Москва, Российская Федерация, ORCID 0000-0002-9022-8097

РЕЗЮМЕ

Цель: провести комплексный анализ клинко-функционального и гемодинамического статуса пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), ассоциированной с системным заболеванием соединительной ткани (ЛАГ-СЗСТ).

Материал и методы: в исследовании приняли участие 68 пациентов с ЛАГ-СЗСТ, наблюдающихся в отделе легочной гипертензии и заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. Проведен сравнительный анализ клинических, функциональных, гемодинамических параметров. Диагноз устанавливался в соответствии с алгоритмом, предложенным в евразийских (2019 г.) и российских рекомендациях по диагностике и лечению ЛГ (2020 г.).

Результаты: при анализе этиологии СЗСТ у 35 (51,5%) пациентов выявлена системная склеродермия, у 11 (16,2%) пациентов – смешанное заболевание соединительной ткани, у 22 (32,3%) – иные СЗСТ. Медиана времени от возникновения симптомов ЛАГ до первого обращения составила 4 месяца, а от первого обращения до постановки диагноза ЛАГ – 7,5 месяцев. Медиана возраста пациентов составила 59,5 лет, 94,1% пациентов – женщины. Медиана дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ) состави-

ла 345 (259,25–400,00) м, что соответствует III функциональному классу (ФК) (ВОЗ), медиана одышки по Боргу 5 (3,0–6,0) баллов. При этом 12 (17,7%) пациентам Т6МХ не проводился в связи с тяжестью состояния. При катетеризации правых отделов сердца (медиана): среднее давление в легочной артерии 51,0 (35,5–62,0) мм рт. ст., сердечный индекс 2,1 (1,7–2,5) л/мин/м², легочное сосудистое сопротивление 11,48 (5,99–15,71) единиц Вуда. Согласно различным шкалам оценки риска большинство пациентов с ЛАГ-СЗСТ относились к группе высокого риска летальности: большинству пациентов (88,3%) инициирована комбинированная ЛАГ-специфическая терапия: 42,7% – двойная, 8,8% – тройная ЛАГ-специфическая терапия.

Заключение: ЛАГ-СЗСТ в российской практике характеризуется поздней диагностикой: у впервые выявленных пациентов отмечаются значительные функциональные и гемодинамические нарушения, высокий риск летальности, что требует назначения комбинированной ЛАГ-специфической терапии.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, ассоциированные формы, системные заболевания соединительной ткани, стратификация риска, ЛАГ-специфическая терапия.

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование статьи. Работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и

коммерческих организаций.

Информация и соблюдение этических норм. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской декларации; одобрено независимым Этическим комитетом НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России.

✉ REZUHINA_ELIZAVETA@MAIL.RU

Для цитирования: Резухина Е.А., Зубова М.А., Родненков О.В., Мартынюк Т.В. Профиль пациентов с впервые установленной легочной артериальной гипертензией на фоне системных заболеваний соединительной ткани: взгляд кардиолога. Евразийский кардиологический журнал. 2023;(2):48-55. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-2-48-55>

Рукопись получена: 16.04.2023 | Рецензия получена: 25.04.2023 | Принята к публикации: 25.04.2023

© Резухина Е.А., Зубова М.А., Родненков О.В., Мартынюк Т.В., 2023

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>

*Elizaveta A. Rezukhina, Maria A. Zubova, Oleg V. Rodnenkov, Tamila V. Martynyuk
**THE CLINICAL PROFILE OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION
IN NEWLY DIAGNOSED PATIENTS WITH CONNECTIVE TISSUE
DISEASE FROM THE POINT OF VIEW OF THE CARDIOLOGIST**

*E.I. CHAZOV NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTRE OF CARDIOLOGY, ST. ACADEMICIAN
CHAZOVA, 15 A, MOSCOW 121552, RUSSIAN FEDERATION*

*Corresponding author: **Elizaveta A. Rezukhina**, postgraduate student of department of pulmonary hypertension and heart disease, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, st. Academician Chazova, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation, e-mail: rezhuhina_elizaveta@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6227-2576

Maria A. Zubova, resident of department of pulmonary hypertension and heart disease, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0009-0009-7472-4523

Oleg V. Rodnenkov, Cand. of Sci. (Med.), cardiologist, Senior Research Associate of department of pulmonary hypertension and heart disease, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID 0000-0002-9898-1665

Tamila V. Martynyuk, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department, Professor of pulmonary hypertension and heart disease, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology; Professor, Department of Cardiology, Faculty of Additional Professional Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-9022-8097

SUMMARY

Aim: to evaluate demographic and disease characteristics in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease (PAH-CTD) patients.

Materials and methods: the study enrolls 68 patients with PAH-CTD. These patients were diagnosed in department of pulmonary hypertension and heart disease of the E.I. Chazov National Medical Research Centre of cardiology. Clinical, functional and hemodynamic characteristics of PAH patients were examined. The diagnosis was confirmed according to Eurasian (2019) and Russian (2020) guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension.

Results: Of 68 patients with CTD 35 (51,5%) had systemic sclerosis, 11 (16,2%) – mixed CTD, 22 (32,3%) – other CTD. The median time from PAH onset to first visit to health care worker was 4 months, the median time from first visit to PAH diagnosis was 7,5 months. The median age was 59,5 years, 94,1% patients were women. The median 6-minute walking distance (6MWD) was 345 (259,25-400,00) m, which was corresponding to WHO

functional class III, the median Borg dyspnea index was 5 (3,0-6,0). 12 (17,7%) patients did not undergo 6MWD due to severity of their condition. According to right heart catheterization data the median mean pulmonary arterial pressure was 51,0 (35,5-62,0) mmHg, the median cardiac index was 2,1 (1,7-2,5) liter/min/m², the median pulmonary vascular resistance was 11,48 (5,99-15,71) Wood units. According to several risk stratification calculators, the vast majority of patients were at high risk of 1-year mortality: due to risk status, PAH-specific therapy was initiated to 88,3% patients: 42,7% received double and 8,8% – triple PAH-specific therapy.

Conclusions: In Russian clinical practice, PAH-CTD is characterized by late-onset diagnosis. Newly diagnosed patients have significant functional and hemodynamic impairment, high risk of 1-year mortality, which results in combined PAH-specific therapy initiation.

Key words: pulmonary arterial hypertension, associated conditions, connective tissue diseases, risk stratification, PAH-specific therapy.

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of Interest. All authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

Information about ethics. This research was made in terms of The Declaration of Helsinki, approved by the independent Ethics Committee of A.L. Myasnikov Clinical Cardiology Institute, E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology.

✉ REZUHINA_ELIZAVETA@MAIL.RU

For citation: Elizaveta A. Rezukhina, Maria A. Zubova, Oleg V. Rodnenkov, Tamila V. Martynyuk. The clinical profile of pulmonary arterial hypertension in newly diagnosed patients with connective tissue disease from the point of view of the cardiologist. Eurasian heart journal. 2023;(2):48-55 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-2-48-55>

Received: 16.04.2023 | **Revision Received:** 25.04.2023 | **Accepted:** 25.04.2023

© Elizaveta A. Rezukhina, Maria A. Zubova, Oleg V. Rodnenkov, Tamila V. Martynyuk, 2023

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ВВЕДЕНИЕ

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) является редким заболеванием сердечно-сосудистой системы с прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом [1]. Дисбаланс между вазоконстрикторными и вазодилатирующими субстанциями с активацией свертывающей системы крови приводит к повышению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА) с последующим ремоделированием сосудов малого круга кровообращения, правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной смерти пациентов [2,3].

По данным зарубежных регистров, пациенты с ЛАГ, ассоциированной с системным заболеванием соединительной ткани (ЛАГ-СЗСТ), представляют наиболее частую из ассоциированных форм ЛАГ [1,4]. По материалам российского регистра, ЛАГ-СЗСТ занимает третье место по распространенности после ЛАГ, ассоциированной с врожденными пороками сердца (36,6%), составляя 19,3% [5].

Системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ) представляют собой группу гетерогенных заболеваний, наиболее распространенным из которых является системная склеродермия (ССД). ЛАГ является одним из тяжелых осложнений СЗСТ.

Общая распространенность ЛАГ среди пациентов с ССД составляет 6,4% (95% ДИ 5–8,3%) [6]. Распространенность ЛАГ при других СЗСТ менее изучена, что обуславливается меньшей выявляемостью [7].

ССД – системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся генерализованной микроангиопатией, иммунологическими нарушениями и активацией процессов фиброза, прогноз которого определяется поражением внутренних органов, в первую очередь сердца, легких и почек [8]. Проявлениями ССД, ассоциированными с ЛАГ, являются пожилой возраст, лимитированное поражение кожи и повышение расчетного систолического давления в легочной артерии (СДЛА) при эхокардиографии (ЭхоКГ) [7-9]. В рутинной клинической практике ЛАГ у больных ССД диагностируется поздно, что негативно сказывается на выживаемости [9]. Прогноз пациентов с ЛАГ-СЗСТ значительно хуже, как при естественном течении, так и при применении современных методов терапии. Годичная выживаемость при ЛАГ-СЗСТ составляет 82%, в то время как при идиопатической ЛАГ (ИЛГ) – 93% [6,7,10].

Верифицированный диагноз СЗСТ способствует осуществлению раннего скрининга на наличие ЛАГ у данной категории больных с последующим назначением ЛАГ-специфической те-

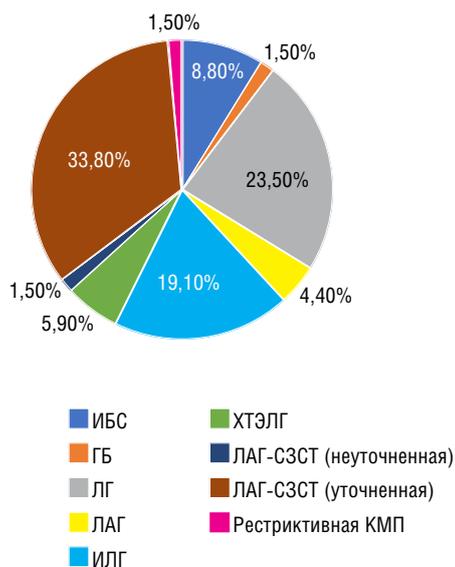


Рисунок 1. Диагнозы пациентов с ЛАГ-СЗСТ при поступлении
Figure 1. Diagnosis of PAN-CTD patients admitted to the cardiology department

Примечание: ГБ – гипертоническая болезнь; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИЛГ – идиопатическая легочная гипертензия; ЛАГ-СЗСТ (неуточненная) – легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системным заболеванием соединительной ткани (неуточненная); ЛАГ-СЗСТ (уточненная) – легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системным заболеванием соединительной ткани (уточненная); ЛГ – легочная гипертензия; рестриктивная КМП – рестриктивная кардиомиопатия; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

Notes: HBP – high blood pressure; CAD – coronary artery disease; IPAH – idiopathic pulmonary arterial hypertension; PAN-CTD (unidentified) – connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (unidentified); PAN-CTD (identified) – connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (identified); PH – pulmonary hypertension; RCM – restrictive cardiomyopathy; CTEPH – chronic thromboembolic pulmonary hypertension



Рисунок 2. Спектр СЗСТ
Figure 2. CTD diagnoses

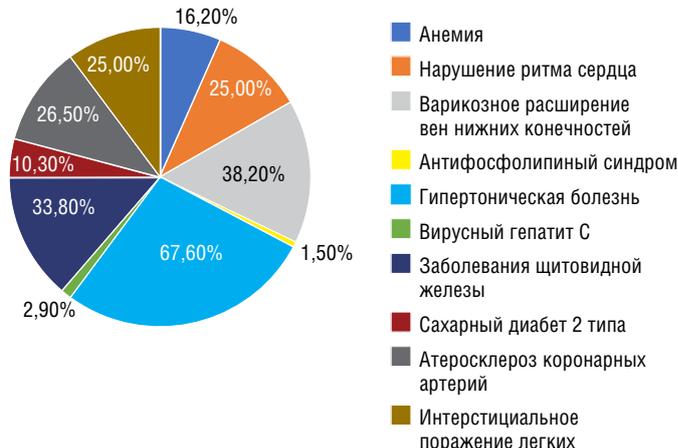


Рисунок 3. Сопутствующие заболевания у пациентов с ЛАГ-СЗСТ
Figure 3. Comorbidities in PAN-CTD patients

рапии при необходимости [6]. Несмотря на вышесказанное, согласно опыту работы НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова, как ведущего в нашей стране экспертного центра по легочной гипертензии (ЛГ), выявлены случаи как поздней диагностики ЛАГ-СЗСТ, так и ложной диагностики причины высокой ЛГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рутинной работе экспертного центра на базе отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России за период 2016-2022 гг. выявлено 68 пациентов с впервые установленным диагнозом ЛАГ-СЗСТ.

Диагноз ЛАГ-СЗСТ устанавливался в соответствии с алгоритмом, предложенным в евразийских (2019 г.) [2], и российских рекомендациях по лечению ЛГ (2020 г.) [3].

Проведен анализ клинично-демографической картины в зависимости от этиологии СЗСТ, показателей функционального и гемодинамического статуса с определением профиля риска летальности.

Оценка риска летальности в течение одного года производилась согласно шкалам стратификации риска, предложенным в европейских рекомендациях ESC/ERS 2015г, евразийских (2019 г.) и российских рекомендациях по лечению ЛГ (2020 г.) [1-3], а также по данным регистра REVEAL 2.0 [12] и упрощенного калькулятора оценки риска REVEAL Lite 2 [13]. Категории риска определялись как низкого, промежуточного и высокого в соответствии с имеющимися факторами риска у каждого пациента при включении в исследование [1-3,12,13].

Полученные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, медианы, 25% и 75% перцентилей и являются описательными.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам оценки данных при поступлении у 23,5% пациентов лишь предполагался диагноз ЛГ, у 19,1% пациентов – ИЛГ, у 5,9% – хронической тромбоэмболической ЛГ, а у 11,8% пациентов предполагалось наличие иного заболевания сердечно-сосудистой системы (рис. 1).

Среди всей палитры СЗСТ у половины пациентов (51,5%) выставлялся диагноз ССД, также часто встречалась комбинация ССД и синдрома Шегрена (16,2%) (рис. 2).

Следует обратить внимание и на профиль сопутствующей патологии, среди которой у 67,6% пациентов превалировало наличие гипертонической болезни, варикозного расширения вен нижних конечностей (38,2%) и заболеваний щитовидной железы (33,8%), что отражено на рисунке 3.

При оценке клинического статуса медиана возраста пациентов составила 59,5 (53,0-69,0) лет, 94,1% больных были женщины. Медиана индекса массы тела (ИМТ) составила 27,0 кг/м². У большинства больных выявлены признаки сердечной недостаточности (СН): у половины пациентов – отечный синдром (55,9%), а при проведении эхокардиографии (ЭхоКГ) – выпот в полости перикарда (51,5%), у пятой части пациентов – гепатомегалия (17,6%).

Во время сбора анамнеза обращало на себя внимание быстрое прогрессирование симптомов ЛАГ и СН от их манифестации до постановки диагноза, что показано на рисунке 4. Примечательно, что медиана времени от появления первого симптома до первого обращения к врачу составила 4 месяца (0-13,5), а от первого обращения до постановки диагноза 7,5 месяцев (1,75-20,0).

По результатам оценки функционального статуса медиана дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ) составила 345,0 м (259,25-400,0), что соответствовало функциональному классу III ФК (ВОЗ) с медианой одышки по Боргу 5 (3,0-6,0) баллов. В связи с тяжестью состояния 12 (17,7%) пациентам Т6МХ не проводился. Таким образом, у подавляющего большинства больных (66,2%) по результатам обследования установлен III ФК (ВОЗ), у 19,1% – IV ФК (ВОЗ), а I и II ФК (ВОЗ) – лишь у 2,9% и 11,8% пациентов соответственно.

Для оценки тяжести и стратификации риска ЛАГ по имеющимся известным шкалам оценки риска проводился ряд лабораторных и инструментальных исследований. Медиана уровня мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) составила 1953 (367,2-3472,0) нг/л.



Рисунок 4. Динамика симптоматики у пациентов с ЛАГ-СЗСТ

Figure 4. Symptoms progression in PAH-CTD patients

По результатам ЭхоКГ медиана площади правого предсердия (S ПП) составила 23 (19,0-26,75) см². При катетеризации правых отделов сердца (КПОС) получены следующие данные: медиана среднего ДЛА 51,0 (35,5-62,0) мм рт. ст., медиана среднего давления в ПП 7,0 (5,0-12,75) мм рт. ст., медиана сатурации смешанной венозной крови 62,0 (56,0-66,0)%, медиана сердечного индекса 2,1 (1,7-2,5) л/мин/м², медиана ЛСС 11,48 (5,99-15,71) ед. Вуда.

Клинико-демографические характеристики пациентов представлены в таблице 1.

В соответствии с критериями диагностики ЛАГ-ассоциированного фенотипа ССД, выявленных в работе Юдиной Н.Н. соавт. (2017) [9], проанализированы данные всех пациентов с ЛАГ-СЗСТ, включенных в исследование (табл. 2).

У пациентов с ССД мочевая кислота (МК) идентифицирована как маркер повреждения микрососудов и демонстрирует хорошую корреляцию с уровнем креатинина в сыворотке и показателями гемодинамики [14,15]. Гиперурикемия – частое проявление гипоксии тканей: повышение уровня МК, побоч-

ного продукта окисления пуринов, возникает при нарушении окислительного метаболизма и обнаруживается у пациентов с ЛАГ различной этиологии с доказанной корреляцией с ФК, смертностью и дистанцией 6МХ [14]. Всем пациентам в НМИЦК рутинно выполняется биохимический анализ крови, но при отсутствии суставных симптомов не оценивается уровень МК, в связи с чем нет результатов уровня МК в данном исследовании.

С учетом полученных в результате обследования данных проведена оценка риска летальности с помощью шкалы определения риска, предложенной в европейских рекомендациях ESC/ERS 2015 и евразийских рекомендациях 2019 г. [1-3], а также согласно регистру REVEAL 2.0 и упрощенному калькулятору REVEAL Lite 2 [12,13]. По результатам оценки большинство пациентов имели высокий риск неблагоприятного прогноза с небольшим количеством параметров низкого риска (табл. 3), что послужило поводом к назначению ЛАГ-специфической терапии в режиме как моно-, так и комбинированных двойных и тройных схем (рис. 5).

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов с ЛАГ-СЗСТ

Table 1. PAF-CTD patients demographic and disease characteristics

Показатель	Значение
Возраст, лет	59,5 (53,0-69,0)
Женщины (n=64)	94,1
ИМТ, кг/м ²	27,0 (24,0-29,0)
Отеки н/к = ПЖ СН (n=38)	55,9%
Гепатомегалия (n=12)	17,6%
SpO ₂ , %	94,5 (90; 97)
ЭхоКГ: S ПП, см ² (n=66)	23 (19-26,75)
Выпот в полости перикарда (n=35)	51,5%
Функциональный статус: 6МХ, м (n=56)	345,0 (259,25-400,0)
ФК (ВОЗ)	
I (n=2)	2,9%
II (n=8)	11,8%
III (n=45)	66,2%
IV (n=13)	19,1%
Одышка по Боргу (n=54)	5,0 (3,0-6,0)
NT-proBNP, нг/л (n=29)	1953 (367,2-3472,0)
BNP, нг/л (n=9)	454,6 (38,7-531,8)
КПОС (n=54):	
срДЛА, мм рт. ст.	51,0 (35,5-62,0)
ДПП, мм рт. ст.	7,0 (5-12,75)
СВ, л/мин	3,5 (2,93-4,47)
СИ, л/мин/м ²	2,1 (1,7-2,5)
SvO ₂ , %	61,0 (56,0-66,0)
ЛСС, ед. Вуда	11,48 (5,99-15,71)

Примечание: данные представлены в виде медианы, 25% и 75% перцентилей; ДПП – среднее давление в правом предсердии; 6МХ – дистанция в тесте 6-минутной ходьбы; ИМТ – индекс массы тела; КПОС – катетеризация правых отделов сердца; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; ПЖ СН- правожелудочковая сердечная недостаточность; СВ – сердечный выброс; СИ – сердечный индекс; срДЛА – среднее давление в легочной артерии; ФК (ВОЗ) – функциональный класс по классификации Всемирной организации здравоохранения; ЭхоКГ – эхокардиография; BNP – мозговой натрийуретический пептид; NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида; S ПП – площадь правого предсердия; SvO₂ – сатурация венозной крови
Notes: Continuous data are summarized using median, interquartile range (IQR) and categorical data counts, and percentage of patients; RAP – right atrial pressure; 6MWD – six-minute walking distance; BMI – body mass index; RHC – right heart catheterization; PVR – pulmonary vascular resistance; RHF – right heart failure; CO – cardiac output; CI – cardiac index; mean RAP – mean right atrial pressure; FC (WHO) – functional class (World Health Organization); echocardiography; BNP – brain natriuretic peptide; NT-proBNP – N-terminal pro-brain natriuretic peptide; RAA – right atrial area; SvO₂ – mixed venous oxygen saturation

Стоит отметить, что более половины пациентов (57,4%) также принимали терапию СЗСТ, назначенную ревматологом. Охват пациентов специфической терапией СЗСТ связан с поздней диагностикой основного заболевания как причины ЛАГ. Учитывая наличие явлений сердечной недостаточности, 69,1% пациентов назначена диуретическая терапия петлевыми диуретиками, 75% пациентов – антагонистами альдостерона (табл. 4 и 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам исследования, несмотря на улучшение выявляемости СЗСТ ревматологами (за 2020-2022 гг. 60,3% пациентов, поступивших в НМИЦК, имели верифицированный диагноз СЗСТ против 39,7% пациентов, госпитализированных в 2016-2019 гг.), суммарно лишь 35,3% пациентов за период 2016-2022 гг. имели установленный ревматологом диагноз ЛАГ-СЗСТ на момент госпитализации в НМИЦК. Этому отчасти

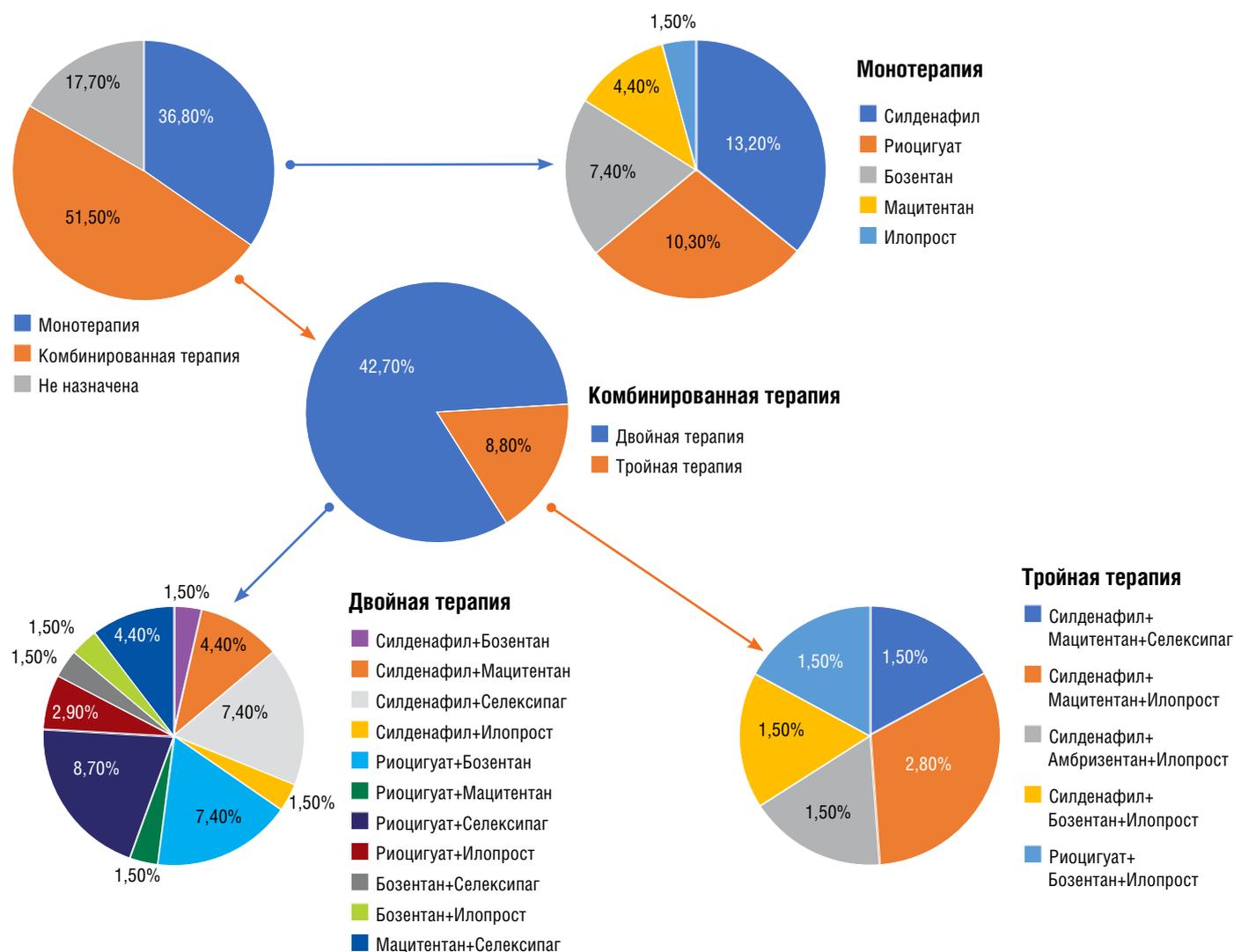


Рисунок 5. Схемы ЛАГ-специфической терапии
Figure 5. PAH-specific therapy schemes

Таблица 2. Диагностические критерии ЛАГ-ассоциированного фенотипа ССД
Table 2. PAH-SSC phenotype criteria

Показатель	Данные
Суммарная длительность СЗСТ, мес	78 (1-588)
Телеангиоэктазии (n=53)	77,9%
Антицентромерные антитела (n=15)	22%
DLCO, % (n=8)	38,75 (31,15-47,6)
Поражение ЖКТ (n=27)	39,7%
Антитела к топоизомеразе (n=1)	1,5%

Примечание: данные представлены в виде медианы, 25% и 75% перцентилей; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; СЗСТ – системное заболевание соединительной ткани; DLCO – диффузионная способность легких

Notes: Continuous data are summarized using median, interquartile range (IQR) and categorical data counts, and percentage of patients; GIT – gastrointestinal tract; CTD – connective tissue disease; DLCO – diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide

способствовал длительный промежуток времени между началом клинических проявлений и обращению к кардиологу или ревматологу с последующей постановкой диагноза.

Быстрое прогрессирование симптоматики с утяжелением состояния больных от манифестации заболевания до первого обращения к специалисту вместе с увеличением времени до постановки диагноза привело к повышению риска годичной летальности, что подтверждается при стратификации риска пациентов с помощью различных шкал (REVEAL 2.0 и REVEAL Lite 2, ESC/ERS 2015).

Оценка риска неблагоприятного прогноза с помощью калькулятора REVEAL Lite 2 [13], использующей только неинвазивные критерии, показала, что большинство пациентов (60,3%),

включенных в исследование, находятся в группе высокого риска неблагоприятного прогноза с медианой суммарного числа параметров низкого риска равной 3 (3,0-4,0).

Определение риска неблагоприятного прогноза с применением регистра REVEAL 2.0 [12], учитывающего этиологию заболевания и содержащего в том числе инвазивные критерии стратификации риска (полная оценка риска была возможной лишь у 8 человек в связи с отсутствием данных DLCO), также свидетельствовало о исходной высокой тяжести состояния больных с ЛАГ-СЗСТ, включенных в исследование.

Использование как неинвазивных, так и инвазивных критериев для определения клинко-функционального статуса, оценки функционирования сердечно-легочной системы, па-

Таблица 3. Стратификация риска пациентов с ЛАГ-СЗСТ с применением различных моделей

Table 3. Risk stratification of PAH-CTD patients using different models

Стратификация риска	
ESC/ERS 2015	
Низкий риск (n=1)	1,5%
Промежуточный риск (n=13)	19,1%
Высокий риск (n=54)	79,4%
Число параметров низкого риска	3 (2-5)
REVEAL 2.0 (только при наличии данных DLCO) (n=8)	
Низкий риск (n=1)	12,5%
Промежуточный риск (n=1)	12,5%
Высокий риск (n=6)	75,0%
Число параметров низкого риска	7,5 (5,75-8,0)
REVEAL Lite	
Низкий риск (n=14)	20,6%
Промежуточный риск (n=13)	19,1%
Высокий риск (n=41)	60,3%
Число параметров низкого риска	3 (3-4)

Примечание: данные представлены в виде медианы, 25% и 75% перцентилей; DLCO – диффузионная способность легких; ERS – Европейское респираторное общество (European Respiratory Society); ESC – Европейское кардиологическое общество (European society of cardiology); REVEAL – регистр больных ЛАГ (США) (the Registry to Evaluate Early And Long-term PAH disease management)

Notes: Continuous data are summarized using median, interquartile range (IQR) and categorical data counts, and percentage of patients; DLCO – diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide; ERS – European Respiratory Society; ESC – European society of cardiology; REVEAL – the Registry to Evaluate Early And Long-term PAH disease management

Таблица 4. Специфическая терапия СЗСТ

Table 4. Specific treatment of CTD

Специфическая терапия СЗСТ 57,35% (n=39)	
Гидроксихлорохин	7,4% (n=5)
Метилпреднизолон	36,8% (n=25)
Преднизолон	7,4% (n=5)
Пентоксифиллин	2,9% (n=2)
Микофенолата мофетил	5,9% (n=4)
Пенициламин	2,9% (n=2)
Метотрексат	7,4% (n=5)
Лефлуномид	2,9% (n=2)
Циклофосфамид	1,5% (n=1)

Таблица 5. Профиль сопутствующей терапии

Table 5. Non-PAH-Specific medications

Сопутствующая терапия 95,6% (n=65)	
Антагонисты кальция	26,5% (n=18)
Ацетилсалициловая кислота	25,0% (n=17)
Варфарин	4,4% (n=3)
Эноксапарин натрия	1,5% (n=1)
Пероральные антикоагулянты	17,7% (n=12)
Апиксабан	4,4% (n=3)
Дабигатран	1,5% (n=1)
Ривароксабан	11,8% (n=8)
Петлевые диуретики	69,1% (n=47)
Антагонисты альдостерона	75,0% (n=51)
Статины	48,5% (n=33)
Ивабрадин	35,3% (n=24)
Бета-адреноблокаторы	23,5% (n=16)

раметров гемодинамики с помощью шкалы из европейских клинических рекомендаций ESC/ERS 2015 г. [1] с последующей стратификацией риска неблагоприятного прогноза у пациентов с ЛАГ-СЗСТ, включенных в исследование, также свидетельствовало о высоком исходном риске данных больных.

Для раннего выявления ЛАГ у пациентов с ССД (как наиболее часто встречающейся нозологии среди СЗСТ, а также с учетом низкой выживаемости данной категории больных) и оценки необходимости в инвазивных методах исследования проводится разработка различных алгоритмов, одним из которых является DETECT [11]. Диагностика основывается на оценке наличия телеангиоэктазий, антицентромерных антител, уровня МК и NT-proBNP, отклонения электрической оси сердца вправо на электрокардиограмме, площади правого предсердия и скорости трикуспидальной регургитации по данным ЭхоКГ, отношения форсированной жизненной емкости легких к DLCO у пациентов с лимитированной формой ССД в течение не менее 3 лет. Однако в связи со значительными финансовыми затратами, недоступностью некоторых методов (DLCO), а также снижением DLCO не только при ЛАГ-СЗСТ, но и на старте интерстициальных заболеваний легких, прогностическая ценность вышеописанного алгоритма уступает диагностической [9,11].

Анализ группы пациентов с ЛАГ-СЗСТ, включенных в рандомизированное клиническое исследование GRIPHON – наиболее масштабное среди пациентов с ЛАГ, что ухудшение прогноза этой группы пациентов связано как с наличием СЗСТ-обусловленных коморбидностей, исходно более низким клинико-функциональным статусом (пациенты с СЗСТ обычно более старшего возраста часто имеют скелетно-мышечные проблемы, что ограничивает выполнение и интерпретацию нагрузочных проб), так и с несвоевременной диагностикой [4].

Таким образом, проведение инвазивной диагностики в дополнение к оценке клинико-функционального статуса, а также данных ЭхоКГ у пациентов с ЛАГ-СЗСТ на старте диагностического поиска является важной составляющей с точки зрения как постановки диагноза, так и стратификации риска с последующим решением вопроса о необходимости назначения ЛАГ-специфической терапии, что подтверждается результатами клинических исследований и закреплено в протоколах клинических рекомендаций [1-3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство пациентов с ЛАГ-СЗСТ находятся в группе высокого риска летальности не только по критериям инвазивной, но и неинвазивной диагностики. Значительный временной интервал от появления симптомов до обращения к врачу и постановки диагноза ЛАГ способствует более позднему назначению лечения и ухудшению прогноза пациентов с ЛАГ-СЗСТ.

Ранний скрининг больных с СЗСТ на наличие ЛАГ, регулярная оценка риска всех пациентов с ЛАГ-СЗСТ даже при субъективной стабильности состояния – ключ к улучшению качества жизни и прогноза выживаемости данной категории больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES:

- Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016; 37:67–119. <https://doi.org/10.1183/13993003.01032-2015>
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., соавт. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал* 2020;

- 1:78-122. [Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S., et al. *Eurasian Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eurasian Heart Journal* 2020; 1:78-122. (In Russ.)] <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-78-122>
3. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации. https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_LG.pdf
4. Gaine S, Chin K, Coghlan G, et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1602493. Published 2017 Aug 17. <https://doi.org/10.1183/13993003.02493-2016>
5. Chazova IY, Martynyuk TV, Valieva ZS, et al. Clinical and Instrumental Characteristics of Newly Diagnosed Patients with Various Forms of Pulmonary Hypertension according to the Russian National Registry. *Biomed Res Int*. 2020;2020:6836973. Published 2020 Jun 14. [v10.1155/2020/6836973](https://doi.org/10.1155/2020/6836973)
6. Weatherald J, Montani D, Jevnikar M, Jais X, Savale L, Humbert M. Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Eur Respir Rev*. 2019;28(153):190023. Published 2019 Jul 31. <https://doi.org/10.1183/16000617.0023-2019>
7. Humbert M, Yaici A, de Groote P, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum*. 2011;63(11):3522-3530. <https://doi.org/10.1002/art.30541>
8. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1747-1755. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204424>
9. Юдкина НН, Николаева ЕВ, Мартынюк ТВ, Волков АВ. Клинический субтип системной склеродермии, ассоциированный с легочной артериальной гипертензией. *Кардиологический вестник*. 2017;(4):66-75 [Yudkina NN, Nikolaeva EV, Martynyuk TV, Volkov AV. The clinical subtype of systemic sclero-derma associated with pulmonary arterial hypertension. *Kardiologicheskiy Vestnik*. 2017;(4):66-75 (In Russ.)].
10. Morrisroe K, Huq M, Stevens W, et al. Risk factors for development of pulmonary arterial hypertension in Australian systemic sclerosis patients: results from a large multicenter cohort study. *BMC Pulm Med*. 2016;16(1):134. Published 2016 Sep 27. <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0296-z>
11. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1340-1349. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203301>
12. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, et al. Predicting Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: The REVEAL Risk Score Calculator 2.0 and Comparison With ESC/ERS-Based Risk Assessment Strategies. *Chest*. 2019;156(2):323-337. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.02.004>
13. Benza RL, Kanwar MK, Raina A, et al. Development and Validation of an Abridged Version of the REVEAL 2.0 Risk Score Calculator, REVEAL Lite 2, for Use in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2021;159(1):337-346. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.2069>
14. Bendayan D, Shitrit D, Ygla M, et al. Hyperuricemia as a prognostic factor in pulmonary arterial hypertension. *Respir Med*. 2003 Feb;97(2):130-3. <https://doi.org/10.1053/rmed.2003.1440>
15. Simpson CE, Damico RL, Hummers L, et al. Serum uric acid as a marker of disease risk, severity, and survival in systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2019 Jul 29;9(3):2045894019859477. <https://doi.org/10.1177/2045894019859477>



Ушанова А.М.¹, *Окишева Е.А.², Миронова О.Ю.²

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО И КОЛЕННОГО СУСТАВОВ

¹ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ «ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА № 31 ИМЕНИ АКАДЕМИКА Г.М. САВЕЛЬЕВОЙ ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ», ул. Лобачевского, д. 42, г. Москва 119415, РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ;
²ФГАОУ ПЕРВЫЙ МГМУ ИМ. И. М. СЕЧЕНОВА (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ) МЗ РФ, ул. Бол. Пироговская, д. 6, стр. 1, г. Москва 119435, РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ.

***Ответственный автор:** Окишева Елена Андреевна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии №1, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) МЗ РФ, ул. Лобачевского, д. 42, г. Москва 119415, Российская Федерация, e-mail: e.okisheva@gmail.com, ORCID:0000-0003-2977-7203
Ушанова Алина Михайловна, врач-кардиолог, ГБУЗ «ГКБ №31 ДЗМ», ORCID: 0000-0003-4327-5525
Миронова Ольга Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №1, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) МЗ РФ, ул. Бол. Пироговская, д. 6, стр. 1, г. Москва 119435, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-5820-1759

РЕЗЮМЕ

Тромбоэмболические осложнения (ТЭО) остаются важной проблемой в современной хирургии, ухудшая прогноз и снижая эффективность выполненной операции. Рост числа венозных тромбоэмболий (ВТЭ) определяется тяжестью исходных повреждений, объемом и травматичностью оперативного вмешательства, а также увеличением числа пациентов пожилого возраста с большим количеством сопутствующих заболеваний.

Пациенты ортопедических отделений после перенесенных обширных операций, таких как эндопротезирование тазобедренного сустава (ЭТС) или эндопротезирование коленного сустава (ЭКС), характеризуются повышенным риском ВТЭ, которые становятся причинами развития послеоперационных осложнений и смертности. Тромбозы в ортопедической хирургии обусловлены несколькими протромботическими механизмами: повреждение стенки вен, активация прокоагулянтных факторов из-за массивного повреждения костей и тканей, длительная послеоперационная иммобилизация. Чаще всего после эндопротезирования встречаются тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА).

При отсутствии профилактики у большинства пациентов после обширных ортопедических операций развиваются ТЭО.

На сегодняшний день вопрос первичной профилактики ВТЭ после хирургических вмешательств у пациентов ортопедического про-

филя остается актуальным. До сих пор нет единого мнения относительно наиболее оптимального способа тромбопрофилактики после проведения ЭТС и ЭКС.

Оценка риска является первым шагом в предотвращении смерти и осложнений вследствие ВТЭ. В настоящее время для первичной профилактики используют как механические, так и фармакологические методы, нередко в сочетании друг с другом. Применение антитромботических препаратов в послеоперационном периоде является высокоэффективным способом профилактики тромбозов. При назначении таких препаратов важно минимизировать вероятность развития кровотечений, в том числе в области послеоперационных ран. В качестве фармакологической профилактики ТЭО используют различные антитромботические препараты. Данные относительно дозировки, продолжительности, эффективности и безопасности их применения, описанные в литературе, значительно различаются. В нашем обзоре мы оцениваем опубликованную в литературе информацию относительно эффективности и безопасности различных антитромботических препаратов для профилактики ВТЭ.

Ключевые слова: венозная тромбоэмболия, тромбопрофилактика, эндопротезирование, аспирин, антикоагулянтная терапия, ПОАК, антитромботическая терапия, тромбоз, прогноз

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Информация о конфликте интересов/финансировании. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Работа выполнена без привлечения грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.

✉ E.OKISHEVA@GMAIL.COM

Для цитирования: Ушанова А.М., Окишева Е.А., Миронова О.Ю. Эффективность и безопасность профилактики тромботических осложнений у пациентов в послеоперационном периоде эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов). Евразийский кардиологический журнал. 2023;(2):56-63. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-2-56-63>

Рукопись получена: 11.04.2023 | **Рецензия получена:** 13.04.2023 | **Принята к публикации:** 19.04.2023

© Ушанова А.М., Окишева Е.А., Миронова О.Ю., 2023

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



Alina M. Ushanova¹, *Elena A. Okisheva², Olga Iu. Mironova²

PREVENTION OF THROMBOTIC COMPLICATIONS IN PATIENTS IN THE POSTOPERATIVE PERIOD OF TOTAL HIP AND KNEE ARTHROPLASTY: EFFICACY AND SAFETY

¹G.M. SAVELYEVA CITY CLINICAL HOSPITAL №31, ST. LOBACHEVSKY, 42, MOSCOW 119415, RUSSIAN FEDERATION;

²I.M. SECHENOV FIRST MOSCOW STATE MEDICAL UNIVERSITY (SECHENOV UNIVERSITY), ST.

BOL. PIROGOVSKAYA, 6/1, MOSCOW 119435, RUSSIAN FEDERATION.

*Corresponding author: Elena Andreevna Okisheva, Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor, Chair of Faculty Therapy №1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, st. Lobachevsky, 42, Moscow 119415, Russian Federation, e-mail: e.okisheva@gmail.com, ORCID: 0000-0003-2977-7203

Alina Mikhailovna Ushanova, cardiologist, G.M. Savelyeva City Clinical Hospital №31, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0003-4327-5525

Olga Iu. Mironova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair of Faculty Therapy №1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Bol. Pirogovskaya, 6/1, Moscow 119435, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-5820-1759

SUMMARY

Thromboembolic complications (TEC) remain a significant problem in modern surgery, worsening the prognosis and reducing the effectiveness of the operation performed. The increase in the number of venous thromboembolisms (VTE) is determined by the severity of the initial injuries, the volume and traumatic nature of the surgical intervention, as well as the increase in the number of elderly patients with multiple comorbidities.

Patients in orthopedic departments who have undergone major surgeries such as total hip arthroplasty (THA) or total knee arthroplasty (TKA) are at increased risk of VTE, leading to significant postoperative morbidity and mortality. Thromboses in extensive orthopedic surgery are caused by several prothrombotic mechanisms, such as venous injury, activation of procoagulation factors due to massive bone and tissue damage, and prolonged postoperative immobilization. The most common potential thrombotic complications after arthroplasty are deep vein thrombosis (DVT) of the lower extremities and pulmonary embolism (PE). In the absence of prophylaxis in the postoperative period of major orthopedic surgeries, TECs develop in most patients.

To date, the issue of primary prevention of VTE in orthopedic patients remains relevant, and there is still no consensus on the best way to prevent thrombosis after THA and TKA.

Risk assessment is the first step in preventing death and disability from VTE. Currently, mechanical and pharmacological methods are used for primary prevention in orthopedics, often in combination. Certainly, the use of antithrombotic drugs in the postoperative period is an effective way to prevent thrombosis. When prescribing antithrombotic drugs, it is also important to minimize the risk of bleeding, including in the area of postoperative wounds. Various antithrombotic drugs are used as pharmacological prophylaxis for TEC. The literature on the dosage, duration, efficacy, and safety of their use varies considerably. Our review assessed published literature on the efficacy and safety of antiplatelet agents for VTE prophylaxis.

Key words: venous thromboembolism, thromboprophylaxis, endoprosthetics, aspirin, DOAC, antithrombotic therapy, thrombosis, prognosis

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of Interest. All authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

Funding for the article: none.

✉ E.OKISHEVA@GMAIL.COM

For citation: Alina M. Ushanova, Elena A. Okisheva, Olga Iu. Mironova. Prevention of thrombotic complications in patients in the postoperative period of total hip and knee arthroplasty: efficacy and safety. Eurasian heart journal. 2023;(2):56-63 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-2-56-63>

Received: 11.04.2023 | **Revision Received:** 13.04.2023 | **Accepted:** 19.04.2023

© Alina M. Ushanova, Elena A. Okisheva, Olga Iu. Mironova, 2023

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ВВЕДЕНИЕ

Тотальное эндопротезирование суставов требует от 3 до 5 дней иммобилизации в условиях стационара с последующей длительной послеоперационной реабилитацией. За последние несколько лет процесс активизации и реабилитации пациентов был существенно оптимизирован, и теперь пациентов выписывают через несколько дней после операции. С началом рутинного назначения профилактики частота послеоперационных венозных тромбозов (ВТЭ), включая тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоз легочных артерий (ТЭЛА), после больших ортопедических операций снизилась. Согласно опубликованным данным, в настоящее время частота всех симптоматических ВТЭ составляет от 0,1% до 4,1%, ТГВ – от 0,1% до 3,0% и ТЭЛА – от 0,1% до 1,5%. [1] Без профилактики показатели ВТЭ составляют 40-60% после ЭТС и 40-85% после ЭКС. После первого эпизода тромбоза ВТЭ рецидивирует примерно у 25% пациентов в течение последующих 10 лет [2]. Осложнения, связанные с ВТЭ, включают посттромботический синдром после ТГВ (частота 20-50%) и хроническую тромбоземболическую легочную гипертензию после ТЭЛА (частота 0,1-3,8%) [3]. Оценка риска является первым шагом в предотвращении смерти и осложнений вследствие ВТЭ. Общепринятой моделью оценки риска является шкала Caprini, которая валидизирована более чем у 250 000 пациентов в многочисленных международных клинических исследованиях [4]. Количество баллов по шкале Caprini напрямую коррелирует с клинической частотой ВТЭ в соответствующих группах пациентов; например, оценка по шкале Caprini 10 и более указывает, что пациент имеет высокий риск ВТЭ, а при 9 баллах или менее риск тромботических осложнений считается низким. Данная шкала является эффективным инструментом для индивидуального выбора тромбопрофилактики после тотального эндопротезирования суставов [5].

Механическая профилактика ВТЭ

Методы первичной профилактики разделяются на механические и фармакологические. К механическим методам относятся эластическая компрессия нижних конечностей с использованием эластического трикотажа, последовательная перемежающаяся пневматическая компрессия, миостимуляция мышц голени и лечебная физкультура. Основной целью применения этих методов является ускорение венозного кровотока без увеличения вероятности развития геморрагических осложнений. Механическую профилактику следует начинать до операции, продолжать во время и после хирургического вмешательства вплоть до полного восстановления двигательной активности [6]. Опубликованные рекомендации предлагают использовать механические методы в дополнение к фармакологической профилактике во время госпитализации у пациентов с высоким риском ВТЭ [7,8].

Фармакологическая профилактика ВТЭ

Фармакологическая профилактика ВТЭ включает применение аспирина, нефракционированного гепарина (НФГ), низкомолекулярных гепаринов (НМГ), антагониста витамина К (АВК) варфарина и прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК).

Аспирин (ацетилсалициловая кислота) – недорогой, широкодоступный во многих стационарах пероральный антиагрегант, использование которого в качестве первичной профилактики тромбоземболических осложнений (ТЭО) после перенесенной ортопедической операции до сих пор остается неоднозначным. В 2008 году Американская академия хирургов-ортопедов (AAOS) опубликовала руководство, в котором рекомендовала прием аспирина по 325 мг два раза в сутки в течение 6 недель

для профилактики ТЭО у пациентов с низким риском ВТЭ [7]. Во многих исследованиях и мета-анализах показано, что аспирин обладает высокой эффективностью и безопасностью [9-11]. Однако в дальнейшем были проведены исследования, направленные на определение оптимального режима его дозирования, который будет обладать клинической эффективностью с минимальными рисками кровотечений. В 2019 году был опубликован систематический обзор, включающий 45 статей, целью которого стало определение адекватной дозы аспирина и длительности его применения [12]. В этом обзоре не выявлено существенных различий в развитии клинически выраженных ТЭЛА и ТГВ, 90-дневной смертности или массивных кровотечениях между пациентами, получавшими низкие (<162 мг в сутки) или высокие (>162 мг в сутки) дозы аспирина. Кроме того, авторы предположили, что пациенты, получающие аспирин менее 4 недель, могут иметь более высокий риск больших кровотечений и 90-дневной смертности по сравнению с пациентами, принимавшими препарат в течение более длительного периода.

В популяционном эпидемиологическом исследовании Yhim et al., включающем 306 912 пациентов, при применении аспирина в сравнении с антикоагулянтами, назначенными с профилактической целью, необходимость переливания крови была статистически значимо ниже (отношение шансов (ОШ) для НМГ = 1,6 (1,56-1,65), для ривароксабана = 1,46 (1,42-1,50) и для фондапаринукса = 1,25 (1,18-1,33)) [13]. В исследованиях ПОАК была показана их эффективность и относительная безопасность. В 2015 году были опубликованы результаты отечественного проспективного многоцентрового исследования СОПРАНО, оценивающего эффективность применения ривароксабана для профилактики ТЭО после эндопротезирования крупных суставов [14]. Получены убедительные данные об эффективности ривароксабана в послеоперационном периоде. В рандомизированном исследовании с участием 3424 человек сравнивали использование аспирина и ривароксабана у пациентов после тотального эндопротезирования крупных суставов [15]; значимых различий с точки зрения предотвращения ВТЭ не выявлено. Также сравнивалась и эффективность применения аспирина и дабигатрана этексилата [16]. По результатам исследования сделан вывод, что оба препарата обладают сопоставимой эффективностью и безопасностью. Данные мета-анализа, проведенного группой Aryal et al., доказывают эффективность применения аликсабана для предотвращения симптоматического ТГВ нижних конечностей с низким риском развития кровотечений, но при этом авторы отмечают сохранение высокой частоты ТЭЛА [17].

В рекомендациях, опубликованных группой ICM-VTE (International Consensus Meeting on Venous Thromboembolism) в 2022 году, сообщается, что низкие дозы аспирина являются самым эффективным и безопасным методом профилактики ВТЭ у пациентов после эндопротезирования крупных суставов [18]. Группой экспертов рекомендовано использование аспирина в низких дозах в качестве основного метода профилактики ВТЭ у всех пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование крупных суставов, включая пациентов с умеренным и высоким риском. В 2018 году NICE (National Institute for Health and Care Excellence) опубликовали обновленное руководство по снижению риска ТЭО, которое остается актуальным в настоящее время [19]. После тотального эндопротезирования крупных суставов приоритетными названы следующие схемы: НМГ в течение 10 дней с последующим переходом на аспирин в течение 28 дней; НМГ в течение 28 дней; ривароксабан в течение 5 недель. При противопоказаниях к назначению антитромботической терапии предлагается рассмотреть воз-

Таблица 1. Частота больших кровотечений при назначении различных антитромботических препаратов [38]
Table 1. MBE rates by the type of VTE prophylaxis. MBE, major bleeding event [38]

	Больших кровотечений не было	Большие кровотечения
Аспирин	22611	106
Варфарин	11224	139
Другие	1755	25
Апиксабан/Ривароксабан	1239	14
НФГ/НМГ/Фондапаринукс	442	9
Другие антиагреганты	38	2
Дабигатрана этексилат	36	0

Примечание/Note: НФГ – нефракционированный гепарин (UFH – unfractionated heparin); НМГ – низкомолекулярный гепарин (LMWH – low molecular weight heparin)

возможность ношения компрессионного трикотажа до выписки. Для пациентов, перенесших операцию ЭКС, рекомендовано назначение аспирина, или НМГ в сочетании с компрессионным бельем в течение всей госпитализации, или ривароксабана в течение 14 дней. При невозможности назначения фармакологической профилактики рекомендовано использовать последовательную перемежающуюся пневматическую компрессию. Следует отметить, что данные рекомендации основаны на исследованиях, большая часть которых составляла основу документа, опубликованного в 2010 году. Кроме того, самое последнее включенное рандомизированное клиническое исследование (РКИ) датируется 2013 годом [20].

В Российских рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению ТЭО применение НМГ в течение 5 недель является одним из приоритетных вариантов [21–23]. В мета-анализе Palmer et al., опубликованном еще в 1997 году, оценивали эффективность и безопасность НМГ, НФГ и варфарина для профилактики ТЭО в ортопедической хирургии [24]. Сделан вывод о том, что НМГ статистически значимо превосходит как НФГ, так и варфарин и приводит к значительно меньшему количеству геморрагических осложнений по сравнению с применением НФГ. В дальнейшем данные выводы также были подтверждены рядом исследований, что подчеркивает возможность назначения данной группы препаратов с целью профилактики ТЭО в послеоперационном периоде после эндопротезирования крупных суставов [25–27]. С профилактической целью НМГ используют в определенных утвержденных дозировках, за исключением надропарина. У пациентов с низкой массой тела (менее 50 кг) рекомендуется уменьшать профилактическую дозу НМГ в 2 раза, а у пациентов с выраженным ожирением, определяемого как масса тела более 120 кг (индекс массы тела (ИМТ) более 50 кг/м²) — увеличить ее на 25% [28]. Одними из важных условий, ограничивающих применение препаратов группы НМГ, являются парентеральный путь введения, высокая стоимость и, как следствие, низкая приверженность к соблюдению схемы лечения на амбулаторном этапе.

В отечественных методических рекомендациях предусмотрено назначение аспирина в качестве профилактики после планового ЭТС или ЭКС при условии ранней активизации пациента и отсутствия других факторов риска ВТЭ, кроме самого оперативного вмешательства [21]. По результатам кластерного рандомизированного исследования CRISTAL, включавшего 9711 пациентов, авторы заявляют, что среди пациентов, перенесших ЭТС или ЭКС по поводу остеоартрита, аспирин по сравнению с эноксапарином приводил к значительно более высокой частоте симптоматических ВТЭ в течение 90 дней [29]. Ривароксабан в клинических исследованиях III фазы продемонстрировал преимущество по сравнению с эноксапарином

натрия в качестве средства профилактики ВТЭ у пациентов, перенесших ЭТС и ЭКС [30–33]. Также при сравнении применения дабигатрана этексилата с эноксапарином натрия, доказана равнозначная эффективность профилактики ВТЭ при назначении обоих препаратов [34,35].

НМГ имеют более высокую биодоступность в сравнении с НФГ, обладают более длительным периодом полувыведения и реже приводят к развитию негеморрагических побочных эффектов [36]. Однако применение НФГ, согласно рекомендациям, также возможно [7,8,19,21–23]. НФГ вводят путем непрерывной внутривенной инфузии или подкожно. Подкожное введение характеризуется сниженной биодоступностью, поэтому только внутривенное введение НФГ обладает предсказуемым и контролируемым эффектом. В действующих Российских рекомендациях указан способ подкожного введения НФГ, дозировка определяется степенью риска развития ВТЭ [21]. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) является самым важным негеморрагическим побочным эффектом при применении НФГ. ГИТ связана с образованием аутоантител к комплексу гепарина и тромбоцитарного фактора 4, которое приводит к развитию тромбоцитопении и активации протромботических эффектов, что может способствовать развитию как кровотечений, так и тромбозов. При любом подозрении на ГИТ введение НФГ следует немедленно приостановить и назначить альтернативную антикоагулянтную терапию до тех пор, пока не будет исключена ГИТ [37].

Прием препаратов из группы ПОАК не требует рутинного лабораторного контроля, и для профилактики их назначают в фиксированной дозировке. Проведенные исследования доказали значимую эффективность при назначении ПОАК в послеоперационном периоде для ЭТС и ЭКС, однако при их применении может увеличиваться риск таких послеоперационных осложнений, как длительная экссудация из раны, расхождение краев раны, перипротезная инфекция [38–39].

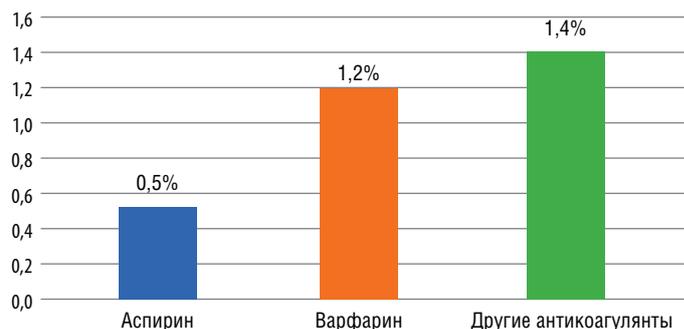


Рисунок 1. Частота больших кровотечений при назначении различных антитромботических препаратов
Figure 1. Major bleeding event (MBE) rates stratified by the type of VTE prophylaxis [38]

Таблица 2. Использование анти тромботических препаратов и продолжительность их применения в послеоперационном периоде ЭТС и ЭКС по данным действующих рекомендаций [7,8,13,18,19,23-24]
Table 2. Antithrombotic drugs and the duration of their administration in the THA and TKA postoperative period according to current recommendations [7,8,13,18-19,23-24]

Аспирин	НФГ	НМГ (эноксапарин натрия)	Ривароксабан	Дабигатрана этексилат	Апиксабан
Рекомендации National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018 [19]					
После ЭТС в качестве монотерапии не рекомендован ЭКС: 75 мг или 150 мг – 14 дней	Без уточнения срока приема и дозировки	ЭТС: 10 дней, далее аспирин (75 или 150 мг) еще 28 дней ЭКС: 14 дней	Без уточнения сроков приема и дозировки	При невозможности назначения другого препарата, без уточнения дозировки	При невозможности назначения другого препарата, без уточнения дозировки
Рекомендации American Academy Orthopaedic Surgeons (AAOS), 2011 год [7]					
Без рекомендации конкретного препарата и продолжительности применения					
Рекомендации American College of Chest Physicians (ACCP), 2012 [8]					
При невозможности назначения другого препарата, без уточнения дозировки	Может быть использован, без уточнения дозировки	Может быть использован, без уточнения дозировки	Может быть использован, без уточнения дозировки	Может быть использован, без уточнения дозировки	Может быть использован, без уточнения дозировки
10-14 дней (при наличии дополнительных факторов риска продление до 35 дней)					
Аспирин	НФГ	НМГ (эноксапарин натрия)	Ривароксабан	Дабигатрана этексилат	Апиксабан
Рекомендации Ассоциация травматологов и ортопедов России, 2012 [23]					
При невозможности назначения другого препарата	Подкожно по 5000 Ед. 3 р/сут	Подкожно 40 мг 1 р/сут (эноксапарин натрия)	10 мг 1 р/сут (через 6-10 часов после операции)	220 мг 1 р/сут (первый прием в половинной дозе через 1-4 часа после операции)	Не указан
Не менее 5-6 недель					
Рекомендации Ассоциация флебологов, сердечно-сосудистых хирургов, кардиологов России, 2015 [24]					
Не рассматривается для применения	5000 МЕ 3 раза/сут (только при невозможности назначения другого препарата)	Подкожно 40 мг 1 р/сут (эноксапарин натрия)	10 мг 1 раз/сут ^а	220 мг или по 150 мг ^{б,в}	2,5 мг 2 раза/сут ^а
5-6 недель					
Методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению ТЭО, 2022 [18]					
Возможно рассмотреть назначение при условии ранней активизации и отсутствия других ФР. Без уточнения дозировки	Подкожно 5000 МЕ за 2-4 часа до операции, затем 5000 МЕ через 6-8 часов после операции, далее по 5000 МЕ 3 р/сут (при высокой степени риска развития ВТЭ)	Подкожно 40 мг за 12 ч до операции или через 12-24 ч после операции, далее 40 мг 1 р/сут (при высокой степени риска развития ВТЭ)	10 мг 1 раз/сут ^а	220 мг или по 150 мг ^{б,в}	2,5 мг 2 раза/сут ^а
После ЭТС – до 5 недель, после ЭКС – минимум 2 недели. Или до восстановления ожидаемой двигательной активности					
Рекомендации International Consensus Meeting on Venous Thromboembolism (ICM-VTE), 2022 [13]					
Рекомендовано назначение низких доз аспирина (75-100 мг/сут) Продолжительность приема не обсуждается					

а: первая доза не ранее чем через 6-10 часов после завершения операции после достижения гемостаза

б: сниженная дозировка – пациентам старше 75 лет; при умеренном нарушении функции почек (клиренс креатинина 30-50 мл/мин.); принимающим амиодарон, верапамил, хинидин

в: первый прием – половина суточной дозы через 1-4 ч, если достигнут гемостаз

Примечание: НФГ – нефракционированный гепарин; НМГ – низкомолекулярный гепарин, ТЭО – тромбоемболические осложнения, ЭТС – эндопротезирование тазобедренного сустава, ЭКС – эндопротезирование коленного сустава.

Notes: UFH – unfractionated heparin; LMWH – low molecular weight heparin, TEC – thromboembolic complications, THA – total hip arthroplasty, TKA – total knee arthroplasty

В одноцентровом ретроспективном исследовании Shoat et al. было отмечено недостаточное внимание к нежелательным явлениям антитромботических препаратов, в том числе частоте массивных кровотечений [40]. Данное исследование продемонстрировало, что назначение аспирина в качестве профилактического средства ВТЭ в послеоперационном периоде ЭТС и ЭКС связано с более низким риском больших массивных кровотечений в сравнении с применением антикоагулянтных препаратов, включая варфарин (рис. 1, табл. 1). В настоящее время варфарин для первичной профилактики тромбозов и тромбоземболий после выполнения ЭТС и ЭКС применяется редко. Данные о его назначении описаны лишь в немногочисленных исследованиях [41–44]. В представленных работах варфарин не продемонстрировал преимуществ, и его применение было связано с большим риском развития кровотечений и осложнений. Однако в руководстве группы АССР и Российских клинических рекомендациях по профилактике ВТЭ в травматологии и ортопедии авторы оставляют возможным прием варфарина у пациентов, перенесших операцию по поводу ЭТС, ЭКС или перелома шейки бедра [8,22]. Профилактической дозировки данного препарата не существует, и даже в случае его применения с целью предотвращения тромбозов и тромбоземболий необходимо назначение максимально эффективной дозировки для достижения целевых значений МНО. В методических рекомендациях 2022 года возможность применения варфарина указана только для группы пациентов, которым необходим его прием по иным показаниям, например, при наличии фибрилляции предсердий [21].

Также необходимо указать, что перипротезная инфекция суставов является опасным осложнением и значительно увеличивает частоту осложнений и смертность [45]. В исследовании Anil U et al. было показано, что применение аспирина после первичного эндопротезирования коленного сустава независимо связано с более низкой частотой ранних инфекций протезированных суставов [46].

На сегодняшний день разработан ряд рекомендаций, регламентирующих способы и продолжительность профилактики ТЭО в послеоперационном периоде ортопедических операций, включая ЭТС и ЭКС (табл. 2).

Несмотря на то, что рекомендации публикуются в том числе для облегчения принятия решений врачам-клиницистам и быстрого назначения эффективной и безопасной терапии, значительные различия между представленными руководствами в отношении выбора оптимального способа антитромботической профилактики заставляют врачей принимать решение самостоятельно, часто руководствуясь личным опытом. Эти расхождения сохраняются, несмотря на важность и актуальность вопроса, а также большое количество опубликованных данных, что указывает на необходимость проведения дополнительных крупномасштабных исследований и мета-анализов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С момента внедрения в клиническую практику медикаментозной антитромботической профилактики частота тромбозов и тромбоземболий в послеоперационном периоде значительно снизилась, но по-прежнему остается существенной. Данные, отражающие оптимальный подход к выбору препарата, остаются противоречивыми. Нет единого мнения о «золотом стандарте» применения какого-либо препарата в послеоперационном периоде больших ортопедических операций. Для обеспечения сопоставимых оценок риска и эффективности, связанных с различными видами фармакологической тромбопрофилактики в послеоперационном периоде после эндопротезирования крупных суставов, необходимо проведение

новых проспективных рандомизированных контролируемых исследований со сравнением различных схем терапии, их преимуществ и рисков.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Rinehart, Dustin MD; Youngman, Tyler MD; Huo, Michael MD. Aspirin as venous thromboembolism prophylaxis in total joint arthroplasty: a narrative review of the current evidence. *Current Orthopaedic Practice*. July/August 2021;32(4):p 383-389. <https://doi.org/10.1097/BCO.0000000000001009>
2. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism. *American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition)*. *Chest*. 2008;133(6):381S-453S. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0656>
3. Becattini C, Agnelli G. Treatment of venous thromboembolism with new anticoagulant agents. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(16):1941-1955. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.01.072>
4. Cronin M, Dengler N, Krauss ES, Segal A, Wei N, Daly M, Mota F, Caprini JA. Completion of the Updated Caprini Risk Assessment Model (2013 Version). *ClinAppThrombHemost*. 2019 Jan-Dec; 25:1076029619838052. <https://doi.org/10.1177/1076029619838052>
5. Eugene S. Krauss, Ayal Segal, Nancy Dengler, MaryAnne Cronin, Janelle Pettigrew, Barry G. Simonson. Utilization of the Caprini Score for Risk Stratification of the Arthroplasty Patient in the Prevention of Postoperative Venous Thrombosis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2022;48(04):407-412. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1742739>
6. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(suppl):338S-400S. https://doi.org/10.1378/chest.126.3_suppl.338S
7. Lieberman JR: The new AAOS clinical practice guidelines on venous thromboembolic prophylaxis: How to adapt them to your practice. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011;19(12):717-721. <https://doi.org/10.5435/00124635-201112000-00001>
8. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:e278S-e325S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2404>
9. Arijit Ghosh, MBBS, MS, MRCS, Alistair J. Best, MBChB, FRCS, Simon J. Rudge, RGN, Urjit Chatterji, MBBS (Hons), FRCS. Clinical Effectiveness of Aspirin as Multimodal Thromboprophylaxis in Primary Total Hip and Knee Arthroplasty: A Review of 6078 Cases. *The Journal of Arthroplasty*. 2019;34:1359-1363. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2019.03.021>
10. Chelsea Matzko, Zachary P. Berliner, Gregg Husk, Bushra Mina, Barton Nisonson and Matthew S. Hepinstall. Equivalent VTE rates after total joint arthroplasty using thromboprophylaxis with aspirin versus potent anticoagulants: retrospective analysis of 4562 cases across a diverse healthcare system. *Arthroplasty*. 2021;3:45. <https://doi.org/10.1186/s42836-021-00101-8>
11. Leonard Christianto Singjie, Reynaldo Halomoan, Ifran Saleh, Endrotomo Sumargono and Erica Kholinne. Clinical effectiveness and safety of aspirin and other anticoagulants for venous thromboembolism prophylaxis after major orthopedic surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *General Orthopaedics*. 2022; 7:12 792-799. <https://doi.org/10.1530/EOR-22-0053>
12. Ibrahim Azboy, MD, Hannah Groff, DO, Karan Goswami, MD, Mohammed Vahedian, MD, Javad Parvizi, MD FRCS. Low Dose Aspirin is Adequate for VTE Prevention Following Total Joint Arthroplasty: A Systematic Review. *The Journal of Arthroplasty*. 2020;35:886-892. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2019.09.043>
13. Yhim HY, Lee J, Lee JY, Lee JO, Bang SM. Pharmacological thromboprophylaxis and its impact on venous thromboembolism following total knee and hip arthroplasty in Korea: a nationwide population-based study. *PLoS One*. 2017;12(5):e0178214. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178214>
14. Загородний Н.В., Бухтин К.М. Применение ривароксабана для профилактики тромбоземблических осложнений после эндопротезирования крупных суставов в условиях реальной клинической практики в России (по данным проспективного многоцентрового неинтервенционного исследования СОПРАНО). *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2015;22(1):84-90. [Zagorodny N.V., Bukhtin K.M. Use of Rivaroxaban for Prevention of Thromboembolism after Major Joints Arthroplasty under Conditions of Real Clinical Practice in Russia (on the data of prospective multicenter non-interventional study SOPRANO). *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2015;22(1):84-90

- (in Russ.)). <https://doi.org/10.17816/vto201522184-90>
15. Anderson DR, Dunbar M, Murnaghan J, et al. Aspirin or rivaroxaban for VTE prophylaxis after hip or knee arthroplasty. *Aspirin or Rivaroxaban for VTE Prophylaxis after Hip or Knee Arthroplasty*. 2018;378(8):699-707. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1712746>
 16. Stephen McHale, Mark Williams, Canice O'Mahony, Michael Hockings. Should we use dabigatran or aspirin thromboprophylaxis in total hip and knee arthroplasty? A natural experiment. *Journal of Orthopaedics*. Volume 16, Issue 6, November–December 2019;16(6):563-568. <https://doi.org/10.1016/j.jor.2019.05.008>
 17. Aryal M.R., Pandit A., Ghimire S., Pathak R., Karmacharya P., Poudel D.R., Shamoun F.E. Thromboprophylaxis with apixaban and the risk of pulmonary embolism in patients undergoing knee replacement surgery. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*. 2015;5(4):27889. <https://doi.org/10.3402/jchimp.v5.27889>
 18. The ICM-VTE Hip & Knee Delegates. Recommendations from the ICM-VTE: Hip & Knee. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 2022 March 16;104(1):180-231. <https://doi.org/10.2106/JBJS.21.01529>
 19. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism. NICE Guideline, No. 89. 2019 Aug 13. ISBN-13: 978-1-4731-2871-2
 20. C.C. Jørgensen, P.B. Petersen, M. Reed, H. Kehlet. Recommendations on thromboprophylaxis in major joint arthroplasty – many guidelines, little consensus? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2019;17:250-253. <https://doi.org/10.1111/jth.14362>
 21. Божкова С.А., Тихилов Р.М., Андрияшкин В.В., Ахтямов И.Ф., Белов М.В., Дианов С.В., Касимова А.Р., Каплунов О.А., Копенкин С.С., Маланин Д.А., Муштин Н.Е., Цед А.Н. Профилактика, диагностика и лечение тромбозмобилических осложнений в травматологии и ортопедии: методические рекомендации. *Травматология и ортопедия России*. 2022;28(3):136-166. [Bozhkova S.A., Tikhilov R.M., Andriyashkin V.V., et al. Prevention, Diagnosis and Treatment of Thromboembolic Complications in Traumatology and Orthopedics: Methodological Guidelines. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2022;28(3):136-166 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/2311-2905-1993>
 22. Российские клинические рекомендации. Профилактика венозных тромбозмобилических осложнений в травматологии и ортопедии. *Травматология и ортопедия России*. 2012; Приложение 1(63). [Russian clinical guidelines. Prevention of venous thromboembolic complications in traumatology and orthopedics. *Traumatology and orthopedics of Russia*. 2012; Appendix 1(63) (in Russ.)]. ISSN 0869-8106
 23. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО. *Флебология*. 2015;9(4):2-52. [Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of vtec. *Phlebology*. 2015;9(4):2-52 (In Russ.)].
 24. Palmer AJ, Koppenhagen K, Kirchhof B, Weber U & Bergemann R. Efficacy and safety of low molecular weight heparin, unfractionated heparin and warfarin for thrombo-embolism prophylaxis in orthopaedic surgery: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Haemostasis*. 1997;27:75-84. <https://doi.org/10.1159/000217437>
 25. Howard AW & Aaron SD. Low molecular weight heparin decreases proximal and distal deep venous thrombosis following total knee arthroplasty. A meta-analysis of randomized trials. *Thromb Haemost*. 1998;79:902-906. PMID: 9609217
 26. Mismetti P, Laporte S, Zufferey P et al. Prevention of venous thromboembolism in orthopedic surgery with vitamin K antagonists: a meta-analysis. *Journal of thrombosis and haemostasis* 2004; 2:1058-1070. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2004.00757.x>
 27. Westrich GH, Haas SB, Mosca P & Peterson M. Meta-analysis of thromboembolic prophylaxis after total knee arthroplasty. *Journal Bone Joint Surg [Br]*. 2000;82-B:795-800. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.82b6.9869>
 28. Brookenthal KR, Freedman KB, Lotke PA, Fitzgerald RH & Lonner JH. A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis in total knee arthroplasty. *Journal Arthroplasty*. 2001;16:293-300. <https://doi.org/10.1054/arth.2001.21499>
 29. CRISTAL Study Group. Effect of Aspirin vs Enoxaparin on Symptomatic Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Hip or Knee Arthroplasty The CRISTAL Randomized Trial. *JAMA*. 2022;328(8):719-727. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.13416>
 30. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ et al.; RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *New England Journal Medicine*. 2008;358:2765-2775. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0800374>
 31. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE et al.; RECORD2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372:31-39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60880-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60880-6)
 32. Lassen MR, Ageno W, Borris LC et al.; RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *New England Journal Medicine*. 2008;358:2776-2786. <https://doi.org/10.1056/nejmoa076016>
 33. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL et al.; RECORD4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet*. 2009;373:1673-1680. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60734-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60734-0)
 34. Eriksson BI, Dahl OE, Buller HR et al.; BISTRO II Study Group. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005;3:103-111. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2004.01100.x>
 35. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al.; RE-MODEL Study Group. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2007;5:2178-2185. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02748.x>
 36. Palmer AJ, Koppenhagen K, Kirchhof B, Weber U & Bergemann R. Efficacy and safety of low molecular weight heparin, unfractionated heparin and warfarin for thrombo-embolism prophylaxis in orthopaedic surgery: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Haemostasis*. 1997;27:75-84. <https://doi.org/10.1159/000217437>
 37. Levine RL, McCollum D & Hursting MJ. How frequently is venous thromboembolism in heparin-treated patients associated with heparin-induced thrombocytopenia? *Chest*. 2006;130:681-687. <https://doi.org/10.1378/chest.130.3.681>
 38. Rath NK, Goodson MW, White SP, Forster MC. The use of rivaroxaban for chemical thromboprophylaxis following total knee replacement. *Knee*. 2013;20(6):397-400. <https://doi.org/10.1016/j.knee.2013.01.006>
 39. Beyer-Westendorf J, Lützner J, Donath L, Tittl L, Knoth H, Radke OC, Kuhlisch E, Stange T, Hartmann A, Günther KP, Weiss N, Werth S. Efficacy and safety of thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin or rivaroxaban in hip and knee replacement surgery: findings from the ORTHO-TEP registry. *Thromb Haemost*. 2013;109(1):154-163. <https://doi.org/10.1160/TH12-07-0510>
 40. Noam Shohat, Leanne Ludwick, Graham S. Goh, Sydney Streicher, Emanuele Chisari, Javad Parvizi. Aspirin Thromboprophylaxis Is Associated With Less Major Bleeding Events Following Total Joint Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*. 2022; 37:379-384. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2021.10.001>
 41. Sachs RA, Smith JH, Kuney M, Paxton L. Does anticoagulation do more harm than good? A comparison of patients treated without prophylaxis and patients treated with low-dose warfarin after total knee arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*. 2003;18(4):389-395. [https://doi.org/10.1016/S0883-5403\(03\)00071-8](https://doi.org/10.1016/S0883-5403(03)00071-8)
 42. Bayley E, Brown S, Bhamber NS, Howard PW. Fatal pulmonary embolism following elective total hip arthroplasty: a 12-year study. *Bone Joint J*. 2016; 98-B(5):585-588. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.98B5.34996>
 43. Goel R, Fleischman AN, Tan T, et al. Venous thromboembolic prophylaxis after simultaneous bilateral total knee arthroplasty: aspirin versus warfarin. *Bone Joint J*. 2018;100-B(1 Suppl A):68-75. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.100B1.BJJ-2017-0587>
 44. Joshua S. Bingham, Christophe G. Salib, Kyle Labban, Zachary Morrison, Mark J. Spangehl. A dedicated anticoagulation clinic does not improve postoperative management of warfarin after total joint arthroplasty. *Arthroplasty Today*. 2018;4(3):340-342. <https://doi.org/10.1016/j.artd.2018.04.004>
 45. Lum ZC, Natsuhara KM, Shelton TJ, Giordani M, Pereira GC, Meehan JP. Mortality During Total Knee Periprosthetic Joint Infection. *The Journal Arthroplasty*. 2018; 33:3783-3788. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.08.021>
 46. Anil U, Kirschner N, Teo GM, Lygrisse KA, Sicat CS, Schwarzkopf R, Aggarwal VK, Long WJ. Aspirin thromboprophylaxis following primary total knee arthroplasty is associated with a lower rate of early prosthetic joint infection compared with other agents. *The Journal of Arthroplasty*. 2023 Feb 23;S0883-5403(23)00156-0. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2023.02.041>



ЕВРАЗИЙСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ
КАРДИОЛОГОВ

МЕЖДУНАРОДНАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ

СПОРНЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ
ВОПРОСЫ
КАРДИОЛОГИИ
2023

онлайн-трансляция

18-19 октября 2023 года

WWW.CARDIO-EUR.ASIA



*Миронова О.Ю.¹, Бердышева М.В.¹, Елфимова Е.М.²

МикроРНК: ВЗГЛЯД КЛИНИЦИСТА НА СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ. ЧАСТЬ 2. МИКРОРНК В КАЧЕСТВЕ БИОМАРКЕРА

¹ФГАОУ ПЕРВЫЙ МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) МЗ РФ, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1, г. Москва 119435, Российская Федерация;

²ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация;

***Ответственный автор:** Миронова Ольга Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) МЗ РФ, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1, г. Москва 119435, Российская Федерация; e-mail: mironova_o_yu@staff.sechenov.ru, ORCID: 0000-0002-5820-1759

Бердышева Мария Валерьевна, студент 5 курса, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); e-mail: berdyшеваam@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3393-6863

Елфимова Евгения Михайловна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории апноэ сна отдела гипертонии, ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова» МЗ РФ, тел: 8(495)414-65-43, e-mail: eelfimova@cardio.ru, ORCID: 0000-0002-3140-5030

РЕЗЮМЕ

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности и инвалидности в экономически развитых странах мира. В ответ на воздействие различных стимулов изменяется строение и функция нескольких типов клеток, способствуя возникновению и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в диагностике и прогнозировании сердечно-сосудистых заболеваний, по-прежнему одной из проблем остается поиск чувствительных и специфических биомаркеров, уровень которых можно регулярно измерять в плазме или других жидкостях организма. В связи с достижениями в области биоинформатики, лабораторной медицины и, в частности, высокопроизводительной технологии секвенирования в последнее десятилетие микроРНК все чаще стали рассматривать в качестве потенциальных биомаркеров широкого спектра сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда, хронические коронарные синдромы, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, сахарный диабет и синдром обструктивного апноэ сна. Ранняя диагностика этих состояний имеет важное значение для начала немедленного лечения, которое может привести к улучшению результатов. МикроРНК представляют собой эндогенные небольшие (21–23 нуклеотида) рибонуклеотиды, участвующие в регуляции процесса синтеза белка из аминокислот на базе матричной РНК. МикроРНК участвуют в регуляции экспрессии большинства (>60%) генов, кодирующих белки, в основном за счет ее подавления, модулируют многочисленные сигнальные пути и клеточные процессы и участвуют в межклеточной коммуникации. Выделяют ряд преимуществ данных биомаркеров: малоинвазивность при проведении исследова-

ований, стабильность, устойчивость к разрушающим факторам, например, циклы замораживания-оттаивания или ферменты в крови. Некоторые микроРНК экспрессируются повсеместно, другие же являются специфичными для определенных тканей и/или стадий развития организма. При этом микроРНК выявлены в различных биологических жидкостях: в плазме крови, моче, семенной жидкости, слюне, грудном молоке. Изменения как количества, так и функциональной активности микроРНК могут приводить к развитию различных заболеваний. В сердечно-сосудистой системе микроРНК контролируют функции различных клеток, таких как кардиомиоциты, эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки и фибробласты. Так, благодаря тканеспецифичному характеру экспрессии микроРНК и секреции в специфические жидкости, появляется возможность рассматривать их как привлекательный диагностический инструмент. Также особенно важно то, что уровни экспрессии определенных микроРНК отражают не только наличие заболеваний на ранних стадиях, но и динамичное развитие заболеваний на поздних стадиях. В настоящем обзоре представлены особенности различных микроРНК как биомаркеров и их влияние на некоторые молекулярные пути, лежащие в основе сердечно-сосудистых заболеваний, описан существенный потенциал дополнения традиционно используемых маркеров в клинической практике биомаркерами микроРНК. Также вкратце излагаются перспективы развития и ограничения использования микроРНК в качестве потенциальных биомаркеров.

Ключевые слова: микроРНК, мРНК, биоинформационный поиск, биомаркер, посттранскрипционная регуляция экспрессии, сердечно-сосудистые заболевания

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: не осуществлялось.

✉ MIRONOVA_O_YU@STAFF.SECHENOV.RU

Для цитирования: Миронова О.Ю., Бердышева М.В., Елфимова Е.М. МикроРНК: взгляд клинициста на состояние проблемы. Часть 2. МикроРНК в качестве биомаркера. Евразийский кардиологический журнал. 2023;(2):64-71. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-2-64-71>

Рукопись получена: 10.01.2023 | **Рецензия получена:** 01.04.2023 | **Принята к публикации:** 03.04.2023

© Миронова О.Ю., Бердышева М.В., Елфимова Е.М., 2023

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike») / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



*Olga Iu. Mironova¹, Mariia V. Berdysheva¹, Eugenia M. Elfimova²

MicroRNA: A CLINICIAN'S VIEW OF THE STATE OF THE PROBLEM. PART 2. MicroRNA AS A BIOMARKER

¹I.M. SECHENOV FIRST MOSCOW STATE MEDICAL UNIVERSITY (SECHENOV UNIVERSITY), ST.
BOL. PIROGOVSKAYA, 6/1, MOSCOW 119435, RUSSIAN FEDERATION;

²E.I. CHAZOV NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER OF CARDIOLOGY; ST. ACADEMICIAN
CHAZOVA, 15A, MOSCOW, 121552, RUSSIAN FEDERATION;

*Corresponding author: Olga Iu. Mironova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair of Faculty Therapy #1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), e-mail: mironova_o_yu@staff.sechenov.ru, ORCID: 0000-0002-5820-1759

Mariia V. Berdysheva, 5th year medical student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), e-mail: berdyshevaam@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3393-6863

Eugenia M. Elfimova, Cand. of Sci. (Med.), senior research scientist of the Sleep Laboratory, Hypertension Department, E.I. Chazov National Medical Research Centre Of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, tel.: 8(495)414-65-43, e-mail: eelfimova@cardio.ru, ORCID: 0000-0002-3140-5030

SUMMARY

Cardiovascular diseases are the main cause of death and disability in economically developed countries in the world. In response to the impact of various factors, the structure and function of several types of cells changes, contributing to the occurrence and progression of cardiovascular diseases. Search for sensitive and specific biomarkers is one of the most important problems in the field of diagnosis of cardiovascular diseases. In the last decade, microRNAs have more often been considered as potential biomarkers of a wide range of cardiovascular diseases, such as myocardial infarction, ischemic heart disease, heart failure, hypertension, diabetes mellitus and obstructive sleep apnoea. Early diagnosis of these diseases is essential to initiate immediate treatment, which can lead to improved outcomes. MicroRNAs are endogenous small (21-23 nucleotides) ribonucleotides involved in the regulation of protein synthesis from amino acids based on matrix RNA. MicroRNAs are involved in the regulation of expression of the majority (>60%) of genes encoding proteins, mainly due to its suppression, modulate numerous signaling pathways and cellular processes and participate in intercellular communication. There are different advantages of these biomarkers: low invasiveness during research, stability, resistance to destructive factors, for example, freeze-thaw cycles, enzymes in the blood. Some microRNAs are expressed everywhere, while others are

specific to certain tissues and/or stages of development of the organism. At the same time, microRNAs were detected in various biological fluids: blood plasma, urine, seminal fluid, saliva, breast milk. Changes in both the amount and functional activity of microRNAs can lead to the development of various diseases. In the cardiovascular system, microRNAs control the functions of various cells, such as cardiomyocytes, endothelial cells, smooth muscle cells and fibroblasts. Thus, due to the stability of microRNAs, the tissue-specific nature of expression and secretion into specific fluids, it becomes possible to consider them as an attractive diagnostic. It is also particularly important that the expression levels of certain microRNAs reflect not only the presence of diseases in the early stages, but also the dynamic development of diseases in the later stages. This review presents the features of various microRNAs as biomarkers and their influence on some molecular pathways underlying cardiovascular diseases and describes the significant potential of supplementing traditionally used markers in clinical practice with microRNA biomarkers. Prospects for the development and limitations of the use of microRNAs as potential biomarkers are also described.

Key words: miRNA, mRNA, biomarker, posttranscriptional expression regulation, cardiovascular disease

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of interest: no
Funding for the article: none.

✉ MIRONOVA_O_YU@STAFF.SECHENOV.RU

For citation: Olga Iu. Mironova, Mariia V. Berdysheva, Eugenia M. Elfimova. MicroRNA: a clinician's view of the state of the problem. Part 2. MicroRNA as a biomarker. Eurasian heart journal. 2023;(2):64-71 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-2-64-71>

Received: 10.01.2023 | **Revision Received:** 01.04.2023 | **Accepted:** 03.04.2023

© Olga Iu. Mironova, Mariia V. Berdysheva, Eugenia M. Elfimova, 2023

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ВВЕДЕНИЕ

МикроРНК обладают рядом свойств, которые делают их удобными биомаркерами. МикроРНК легко определяются в различных средах организма (крови, плазме, слезной жидкости, грудном молоке, смывах с бронхов, молозиве) с помощью метода микрочипов, полимеразной цепной реакции (ПЦР), «глубокого» секвенирования [1]. Важно отметить, что микроРНК являются чрезвычайно стабильными, в частности, они демонстрируют очень маленький процент распада при замораживании и размораживании образцов, а также в широком диапазоне pH [2]. Уровень микроРНК позволяет определить активность процесса и исходы при лимфоме, лейкемии, миелодисплазии и при некоторых миелопролиферативных заболеваниях [3]. Выявлено, что при различных мутациях генов в опухолевых клетках меняется и профиль экспрессии микроРНК, и сведения о микроРНК используются для определения типа и подтипа опухоли, первичных очагов новообразований неизвестного происхождения, прогноза, а также восприимчивости к проводимой терапии. МикроРНК довольно подробно изучены при таких нозологиях, как карцинома молочной железы, гепатоцеллюлярная карцинома, папиллярная карцинома щитовидной железы и при раке легких [4-7].

Также микроРНК используются в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Уровни циркулирующих miR-126, -17, -92a и -155 ниже у пациентов с коронарной болезнью сердца [8-9], а плазменные уровни miR-1, -133a, -208a и -499 повышены у больных инфарктом миокарда [10]. Стоит отметить, что биологическая роль микроРНК в сердечно-сосудистой системе млекопитающих была определена лишь в 2005 году [11].

Около 10 лет назад микроРНК тромбоцитов стали рассматри-

ваться как биомаркеры тромбоцитарной реактивности. В ряде проведенных исследований было доказано, что агрегация тромбоцитов может быть спрогнозирована с помощью определения всего лишь нескольких микроРНК (miR-19b, -34b, -190, -320a, -320c, -320d, 126, 223) [12-13]. Полученные результаты позволяют предположить, что вышеуказанные маркеры могут быть информативны у пациентов с нарушениями процессов тромбообразования и гемостаза, но требуется проведение большего количества исследований с большим числом больных.

В настоящее время циркулирующие микроРНК всё чаще применяются как новый биомаркер сердечно-сосудистых заболеваний [14-15]. Клинические и доклинические исследования демонстрируют влияние микроРНК на сложные пути, лежащие в основе заболеваний (например, дислипидемии, диабета, гипертонии), которые повышают риск сердечно-сосудистых событий (рис. 1). Содержание микроРНК в крови отражает степень активации циркулирующих клеток и маркеров тканевого повреждения. Рассмотрим некоторые из них более подробно.

Инфаркт миокарда**miR-1**

Изучение диагностической и прогностической ценности микроРНК как маркеров ИМ началось с крыс, у которых лигировали коронарные артерии. Уровень циркулирующей miR-1 коррелировал с обширностью зоны инфаркта миокарда, с максимальным повышением показателя через 6 часов и возвращением к исходному значению через 3 дня после инфаркта миокарда. Исследователями было выяснено, что уровень циркулирующей miR-1 повышен у пациентов с ИМ [17] и коррелирует со значениями МВ-фракции креатинкиназы [18].

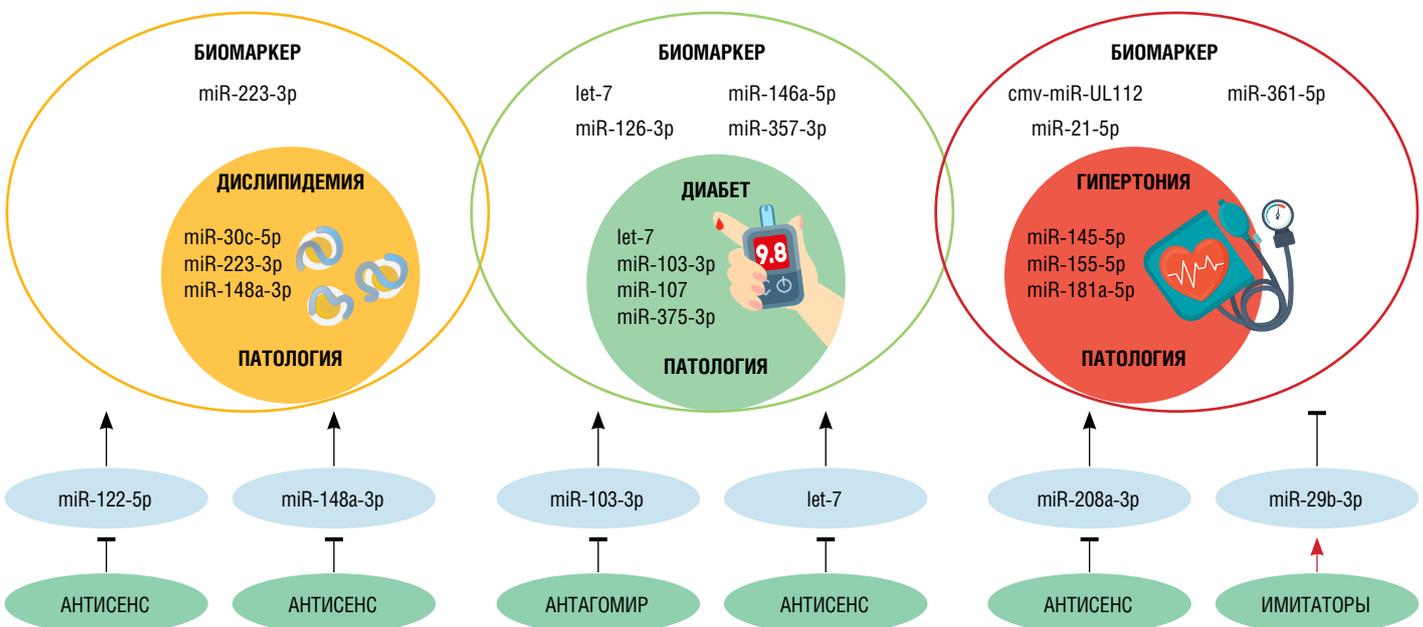


Рисунок 1. МикроРНК как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [16]

МикроРНК, участвующие в патогенезе дислипидемии, диабета и гипертонии, показаны во внутренних желтых, зеленых и красных кругах, соответственно. Во внешних кругах перечислены микроРНК, которые были изучены в качестве диагностического биомаркера. Терапевтически нацеленные микроРНК показаны синими кружками, а их начальное влияние на факторы сердечно-сосудистого риска изображено стимулирующей или ингибирующей стрелкой. Зелеными кружками обозначены методы взаимодействия.

Figure 1. MicroRNA as a risk factor for the development of cardiovascular diseases [16]

MicroRNAs involved in the pathogenesis of dyslipidemia, diabetes and hypertension are shown in the inner yellow, green and red circles. The microRNAs that have been studied as a diagnostic biomarker are listed in the outer circles. Therapeutically targeted microRNAs are shown in blue circles, and their initial effect on cardiovascular risk factors is depicted by a stimulating or inhibitory arrow. The green circles indicate the methods of interaction.

В настоящее время многочисленные исследования показывают связь между miR-1 и поврежденным миокардом человека: циркулирующая miR-1 в течение 3 ч после острой боли в груди имеет потенциальную диагностическую ценность для ОИМ, и которая является независимым фактором риска для прогноза ОИМ [19].

miR-208

В то время как miR-1 экспрессируется и в сердце, и в скелетной мускулатуре, экспрессия miR-208 относится только к миокарду. Установлено, что уровень циркулирующей miR-208 был повышен у крыс с повреждением миокарда после введения изопроterenолола [20]. У человека с помощью метода микрочипов было установлено, что miR-208 экспрессируется только в сердце. В самом деле, miR-208a не определяется у здоровых добровольцев, а на ее уровень совершенно не оказывают влияния такие факторы, как острое повреждение почек (ОПП), хроническая почечная недостаточность (ХПН), инсульт, травма. MiR-208a является высокочувствительным и высокоспецифичным маркером инфаркта миокарда [21]. В частности, было установлено, что уже через 1-4 часа после начала ангинозного приступа определяется подъем miR-208a, в то время как уровень тропонина I не успевал измениться, что позволяет говорить о том, что микроРНК могут попадать в системный кровоток в самые ранние сроки от начала повреждения миокарда.

miR-499

Исследователи выделяли циркулирующие микроРНК у пациентов с ИМ, вирусным миокардитом, диастолической дисфункцией, острой сердечной недостаточностью (ОСН). Помимо подъема уровня miR-208b, был зафиксирован значительный подъем ассоциированной с кардиомиоцитами miR-499 при ИМ. Уровень обеих микроРНК коррелировал с уровнем сердечного тропонина T и совсем незначительно повышался при вирусном миокардите. [22]. В исследовании Xin Y. и соавторов было выявлено, что miR-499 является одной из микроРНК, кодирующей миозин и расположенной в интроне гена 7B тяжелой цепи

b-миозина (Myh7b) в сердце человека [23-24]. Wang Xiaoping и соавторы в своих недавних исследованиях доказали, что чувствительность микроРНК-499 для диагностики ОИМ составила 86,00%, специфичность – 98,00% [25].

miR-133

В ряде исследований было выявлено, что уровни циркулирующих miR-1 и miR-133a были повышены у пациентов с ИМ, позволяя предположить, что источником последних является поврежденный миокард. Было установлено, что уровни miR-1, miR-133a и miR-133b выше у пациентов с ИМ по сравнению со здоровыми добровольцами [26], а miR-133 – специфичная микроРНК, обильно экспрессируемая в кардиомиоцитах. MiR-133 также обладает кардиопротекторной функцией, подавляя фиброз миокарда путем прямого блокирования экспрессии профибробных генов и ремоделирования в поврежденном миокарде [27-28].

Хронические коронарные синдромы (ХКС)

Хронические коронарные синдромы (ХКС) и их осложнения остаются ведущими причинами смертности в экономически развитых странах.

Коронароангиография является «золотым стандартом» диагностики хронических коронарных синдромов, однако существует ряд трудностей, связанных с инвазивным характером исследования и риском осложнений. В связи с этим в настоящее время большое количество исследований направлено на изучение неинвазивных методов диагностики ХКС, часть из которых рассматривает микроРНК в качестве надежного биомаркера ХКС [29].

Так, в своем исследовании Wang D. и Yan C. показали значимую роль микроРНК в патогенезе и диагностике ХКС: уровень miR-208a-3p был значительно повышен в образцах периферической крови пациентов с ХКС по сравнению со здоровыми добровольцами [30]. Кроме того, исследование также показало, что miR-208a-3p играла ингибирующую роль в пролиферации гладкомышечных клеток и индуцировала апоптоз [30].

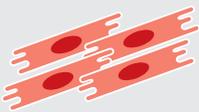
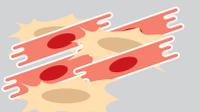
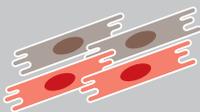
Натрийуретический пептид	+++	+++	++	++++
Тропонин	+	+++	+	+++
СРБ	–	+++	–	+
sST2	–	–	+++	+
GDF-15	+	+	+++	+
Галектин-3	–	–	+++	+
микроРНК	–	–	++	+
Изменение сердечной мышцы				
Течение СН	Бессимптомный статус	Прогрессирование заболевания	Структурные изменения	Клинически выраженная СН

Рисунок 2. Высвобождение биомаркеров во время течения сердечной недостаточности.

Высвобождение ++++ очень высокое, +++ высокое, ++ среднее, + низкое, – клинически не актуальное [34]

Примечание: СРБ – С-реактивный белок, GDF-15 – фактор дифференцировки роста 15, sST2 – растворимый супрессор онкогенности 2 типа.

Figure 2. Biomarker release during the course of heart failure.

Release ++++ very high, +++ high, ++ medium, + low, – not clinically relevant [34]

Note: CRP – C-reactive protein, GDF-15 – growth differentiation factor 15, sST2 – a type 2 tumorigenicity soluble suppressor

В другом исследовании профилирование микроРНК позволило предположить, что уровень miR-133a повышен у пациентов хроническими коронарными синдромами, однако уровень miR-155, ассоциированной с воспалением, был заметно снижен [31].

Shuai Yang и коллеги в своем исследовании показали роль miR-23a-5p в развитии нестабильности бляшек и ХКС, влияя на экспрессию ABCA1 и ABCG [32].

Сердечная недостаточность (СН)

Tijssen и соавт. определяли профиль плазменной микроРНК у пациентов с СН (n=50). В качестве группы контроля было решено избрать пациентов с иными причинами одышки. С помощью метода количественной ПЦР были изучены в общей сложности 16 микроРНК, однако лишь для 10 из них были выявлены различия между пациентами исследуемой группы и группы контроля. MiR-423-5p оказалась важным предиктором развития СН в многофакторной логистической регрессионной модели. Определение MiR-423-5p позволяло дифференцировать пациентов с СН и больных с иным генезом одышки, не связанным с развитием СН. Необходимо отметить, что ряд исследователей высказывал сомнения в отношении корректности статистической обработки материала и объема выборки в исследовании [33]. Очевидно, что требуются новые более крупные исследования этого маркера для оценки его роли в диагностике и терапии СН. Так, Magnussen С. в своем исследовании говорит о потенциальной пользе использования микроРНК в качестве биомаркеров СН и прогнозировании течения заболевания при добавлении к установленным биомаркерам, при этом на данный момент также утверждает, что их самостоятельная польза пока не убедительна [34]. На рисунке 2 приведены различные биомаркеры и их выделение во время течения СН от бессимптомного состояния до клинически выраженного синдрома СН.

Исследуются и другие маркеры, например, Serge Masson и соавт. в своем исследовании определили, что у пациентов с более тяжелой СН уровни miR-132 повышались, тогда как более низкие уровни циркулирующей miR-132 улучшали прогноз в отношении риска повторной госпитализации с СН, но не смертности [35].

Сердечная недостаточность также может быть клиническим проявлением гипертрофической кардиомиопатии. В своем исследовании Ntelios D. и соавт. обследовали 140 пациентов с ГКМП. Результаты исследования показали, что уровни miR-146a-5p в плазме были значительно повышены у пациентов с ГКМП с обструкцией выносящего тракта левого желудочка [36].

Артериальная гипертензия

В своем исследовании Improta-Caria AC и соавт. показывают взаимосвязь микроРНК и сигнальных путей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), активации симпатической нервной системы (СНС) и гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертензии. В частности, miR-133a играет ключевую мультирегуляторную роль в трех анализируемых процессах, регулируя сигнальный путь PRR [37].

Кроме того, скрининг циркулирующих микроРНК позволил выявить связь между человеческим цитомегаловирусом (ЦМВ) и эссенциальной гипертензией [38]. Были идентифицированы 27 различных микроРНК. Авторам удалось обнаружить нарушение экспрессии miR-296-5p, let-7e и hcmv-miR-UL112. Непосредственной мишенью hcmv-miR-UL112 является интерферон-регулирующий фактор 1. Было отмечено, что пациенты с эссенциальной гипертензией гораздо чаще являются носителями и имеют высокие титры антител к ЦМВ. Таким образом, можно отметить, что профилирование микроРНК позволило выявить новое возможное звено патогенеза эссенциальной гипертензии [38].

Сахарный диабет II типа

Относительно недавно было проведено довольно крупное исследование (n=822), посвященное циркулирующим микроРНК при сахарном диабете II типа [39]. Любопытно, что miR-126 оказалась наиболее тесно ассоциированной с сахарным диабетом (СД) II типа. Необходимо подчеркнуть, что уровень miR-126 коррелирует с уровнем инсулинорезистентности пациентов. По мере снижения толерантности к глюкозе у больных отмечено снижение уровня miR-126. Эндотелиальные клетки являются одной из мишеней повреждения при сахарном диабете, поскольку они лишены адекватного контроля регуляции транспорта глюкозы. В первую очередь на фоне по-

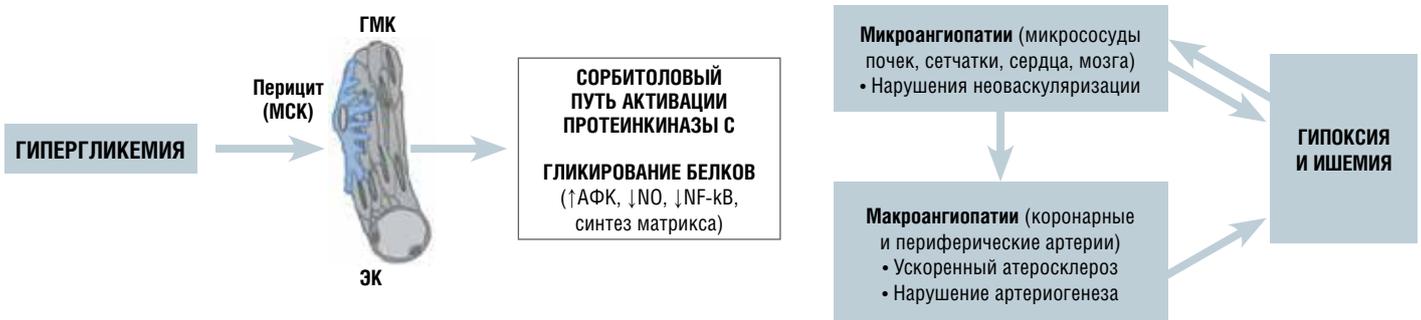


Рисунок 3. Гипергликемия

Активация сорбитолового пути, протеинкиназы С и гликирования белков, что приводит к развитию оксидативного стресса, уменьшению образования оксида азота, активации провоспалительного пути NF-kB и увеличению синтеза белков внеклеточного матрикса клетками сосудистой стенки, что, с одной стороны, способствует ускоренному развитию атеросклероза и прогрессированию макроангиопатий, а с другой — вызывает повреждение микрососудистого русла [40].

Figure 3. Hyperglycemia

Activation of the sorbitol pathway, protein kinase C and protein glycation, which leads to the development of oxidative stress, a decrease in the formation of nitric oxide, activation of the proinflammatory pathway NF-kB and an increase in the synthesis of extracellular matrix proteins by vascular wall cells, which, on the one hand, contributes to the accelerated development of atherosclerosis and the progression of macroangiopathies, and on the other — causes damage to the microvascular bed [40].

вышенного уровня глюкозы крови развивается эндотелиальная дисфункция, увеличивается проницаемость сосудистой стенки и гибель эндотелиальных клеток вследствие апоптоза (рис. 3) [40]. Системная эндотелиальная дисфункция ведет к увеличению выработки вазоактивных веществ и активных форм кислорода. Считается, что изменения, происходящие в базальных мембранах клеток, играют ключевую роль в развитии сосудистых осложнений СД, приводя к нарушению ангиогенеза и развития коллатералей. В самом деле, снижение количества циркулирующей miR-126 оказалось предиктором развития субклинических и манифестных форм поражения периферических сосудов при СД. Эти данные позволяют предположить, что микроРНК имеют как диагностическую, так и прогностическую ценность при СД, однако требуется проведение более масштабных исследований. Кроме того, до сих пор не изучен механизм деградации miR-126. В модели развития гипергликемии эндотелиальные клетки культивировались в условиях избыточного содержания глюкозы, различий в экспрессии микроРНК обнаружено не было, но было зафиксировано снижение темпов включения miR-126 в апоптотические тельца [39]. Пытаясь внедрить новый подход к идентификации циркулирующих микроРНК, Kong и соавт. исследовали экспрессию микроРНК [41], участвующих в биосинтезе и секреции инсулина, а именно miR-9, miR-29a, miR-30d, miR-34a, miR-124a, miR-146a и miR-375. Было отмечено, что экспрессия всех семи вышеуказанных микроРНК была заметно повышена по сравнению с группой контроля. Стоит отметить, что не было зафиксировано значительных различий в уровнях микроРНК у пациентов с преддиабетом и здоровых добровольцев, что позволяет говорить о том, что повышение уровня данных микроРНК, участвующих в регуляции обмена глюкозы, не предшествует развитию заболевания.

Другое исследование, Rosa Jiménez-Lucena и соавт., показало, что нерегулируемые уровни miR-150, miR-30a-5p, miR-15a и miR-375 в плазме крови наблюдались за несколько лет до начала СД2 и преддиабета и могут быть использованы для оценки риска развития заболевания, что может улучшить прогноз и профилактику среди лиц с высоким риском развития СД2 [42].

В своём исследовании Monjezi и соавт. оценили miR-124-3p как биомаркер диабетической нефропатии. Экспрессию данной микроРНК изучали в мононуклеарных клетках периферической крови пациентов с диабетом с нефропатией и без нее. В статье сообщают о 10-кратном снижении экспрессии miR-124-3 у пациентов с диабетической нефропатией по сравнению с пациентами без нефропатии [43].

Синдром обструктивного апноэ сна

Обструктивное апноэ сна (СОАС) – распространенное заболевание, которым страдают примерно 10-17% населения среднего возраста, связанное с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности [44].

Частым сочетанием является АГ + синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), затрагивающие по разным данным до 30% больных резистентной АГ [45]. Золотым стандартом лечения СОАС тяжелой степени является ПАП-терапия, терапия путем создания положительного давления в верхних дыхательных путях. Однако несмотря на хороший эффект в устранении нарушений дыхания во время сна у 25-30% пациентов, которые используют ПАП-терапии в течение >4 ч/ночь, не выявлено снижения АД в ответ на терапию [46-47]. Основные причины вариабельности реакции пациента на постоянное применение ПАП-терапии неизвестны. В исследовании Manuel Sánchez-de-la-Torre было предпринято изучение микроРНК в качестве

биомаркеров, предсказывающих реакцию артериального давления на ПАП-терапию [48]. В результате был идентифицирован особый кластер микроРНК, связанных с сердечно-сосудистой системой, который специфически различает пациентов с резистентной АГ и СОАС с благоприятным ответом АД на ПАП-терапию и пациентов с отсутствием ответа. Определение данного кластера микроРНК позволило создать инструмент прогностического скрининга (HIPARCO-Score) для выявления респондентов [48].

В исследовании Santamaria-Martos и соавт. был идентифицирован определенный для мужчин кластер микроРНК, который специфически отличает пациентов без СОАС и СОАС [49]. Также были выявлены молекулярные пути, связанные как с раком, так и с СОАС, поэтому ранняя диагностика СОАС может быть особенно важна в связи с данной корреляцией [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день не остается сомнений в важности роли микроРНК в диагностике, стратификации риска и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Различный уровень экспрессии данных молекул позволяет их рассматривать в качестве потенциальных биомаркеров различных состояний. МикроРНК при ряде нозологий повышается раньше традиционно используемых маркеров. Однако их чувствительность, специфичность, а также экономическая целесообразность использования требует дальнейшего изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Weber JA, Baxter DH, Zhang S, Huang DY, Huang KH, Lee MJ, Galas DJ, Wang K. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin Chem.* 2010 Nov;56(11):1733-41. Epub 2010 Sep 16. PMID: 20847327; PMCID: PMC4846276. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.147405>
2. Chen X, Ba Y, Ma L, Cai X, Yin Y, Wang K, Guo J, Zhang Y, Chen J, Guo X, Li Q, Li X, Wang W, Zhang Y, Wang J, Jiang X, Xiang Y, Xu C, Zheng P, Zhang J, Li R, Zhang H, Shang X, Gong T, Ning G, Wang J, Zen K, Zhang J, Zhang CY. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res.* 2008 Oct;18(10):997-1006. PMID: 18766170. <https://doi.org/10.1038/cr.2008.282>
3. Garzon R, Croce CM. MicroRNAs in normal and malignant hematopoiesis. *Curr Opin Hematol.* 2008 Jul;15(4):352-8. PMID: 18536574. <https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e328303e15d>
4. Takamizawa J, Konishi H, Yanagisawa K, Tomida S, Osada H, Endoh H, Harano T, Yatabe Y, Nagino M, Nimura Y, Mitsudomi T, Takahashi T. Reduced expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival. *Cancer Res.* 2004 Jun 1;64(11):3753-6. PMID: 15172979. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-0637>
5. Calin GA, Ferracin M, Cimmino A, Di Leva G, Shimizu M, Wojcik SE, Iorio MV, Visone R, Sever NI, Fabbri M, Iuliano R, Palumbo T, Pichiorri F, Roldo C, Garzon R, Sevignani C, Rassenti L, Alder H, Volinia S, Liu CG, Kipps TJ, Negrini M, Croce CM. A MicroRNA signature associated with prognosis and progression in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2005 Oct 27;353(17):1793-801. Erratum in: *N Engl J Med.* 2006 Aug 3;355(5):533. PMID: 16251535. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050995>
6. Lu J, Getz G, Miska EA, Alvarez-Saavedra E, Lamb J, Peck D, Sweet-Cordero A, Ebert BL, Mak RH, Ferrando AA, Downing JR, Jacks T, Horvitz HR, Golub TR. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature.* 2005 Jun 9;435(7043):834-8. PMID: 15944708. <https://doi.org/10.1038/nature03702>
7. Nana-Sinkam SP, Croce CM. MicroRNAs as therapeutic targets in cancer. *Transl Res.* 2011 Apr;157(4):216-25. Epub 2011 Feb 4. PMID: 21420032. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2011.01.013>
8. Nagalingam RS, Safi HA, Czubyrt MP. Gaining myocytes or losing fibroblasts: Challenges in cardiac fibroblast reprogramming for infarct repair. *J Mol Cell Cardiol.* 2016 Apr;93:108-14. Epub 2015 Nov 27. PMID: 26640115. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.11.029>
9. Richard Y, Cao, Qing Li, Yi Miao, Ying Zhang, Wenchao Yuan, Li Fan, Gongliang Liu, Qiongyao Mi, Jian Yang. The Emerging Role of MicroRNA-155 in Cardiovascular Diseases. *BioMed Research*

- International. 2016;2016:9869208. PMID: 28018919. PMCID: PMC5149600. <https://doi.org/10.1155/2016/9869208>
10. Wang J, Xu L, Tian L, Sun Q. Circulating microRNA-208 family as early diagnostic biomarkers for acute myocardial infarction: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Dec 23;100(51):e27779. PMID: 34941030; PMCID: PMC8702233. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027779>
 11. Zhao Y, Samal E, Srivastava D. Serum response factor regulates a muscle-specific microRNA that targets Hand2 during cardiogenesis. *Nature*. 2005 Jul 14;436(7048):214-20. PMID: 15951802. <https://doi.org/10.1038/nature03817>
 12. Nagalla S, Shaw C, Kong X, Kondkar AA, Edelstein LC, Ma L, Chen J, McKnight GS, López JA, Yang L, Jin Y, Bray MS, Leal SM, Dong JF, Bray PF. Platelet microRNA-mRNA coexpression profiles correlate with platelet reactivity. *Blood*. 2011 May 12;117(19):5189-97. Epub 2011 Mar 17. PMID: 21415270; PMCID: PMC3109541. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-09-299719>
 13. Procyk G, Klimczak-Tomaniak D, Sygitowicz G, Tomaniak M. Circulating and Platelet MicroRNAs in Cardiovascular Risk Assessment and Antiplatelet Therapy Monitoring. *J Clin Med*. 2022 Mar 22;11(7):1763. PMID: 35407371; PMCID: PMC899342. <https://doi.org/10.3390/jcm11071763>
 14. Siasos G, Bletsas E, Stampouloglou PK, Oikonomou E, Tsigkou V, Paschou SA, Vlasis K, Marinou G, Vavuranakis M, Stefanadis C, Tousoulis D. MicroRNAs in cardiovascular disease. *Hellenic J Cardiol*. 2020 May-Jun;61(3):165-173. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32305497. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2020.03.003>
 15. Zampetaki A, Willeit P, Drozdov I, Kiechl S, Mayr M. Profiling of circulating microRNAs: from single biomarkers to re-wired networks. *Cardiovasc Res*. 2012 Mar 15;93(4):555-62. Epub 2011 Oct 25. PMID: 22028337; PMCID: PMC3291086. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvr266>
 16. Peters LJF, Biessen EAL, Hohl M, Weber C, van der Vorst EPC, Santovito D. Small Things Matter: Relevance of MicroRNAs in Cardiovascular Disease. *Front Physiol*. 2020 Jul 7;11:793. PMID: 32733281; PMCID: PMC7358539. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00793>
 17. D'Alessandra Y, Devanna P, Limana F, Straino S, Di Carlo A, Brambilla PG, Rubino M, Carena MC, Spazzafumo L, De Simone M, Micheli B, Biglioli P, Achilli F, Martelli F, Maggolini S, Marenzi G, Pompilio G, Capogrossi MC. Circulating microRNAs are new and sensitive biomarkers of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2010 Nov;31(22):2765-73. Epub 2010 Jun 9. PMID: 20534597; PMCID: PMC2980809. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq167>
 18. Cheng Y, Tan N, Yang J, Liu X, Cao X, He P, Dong X, Qin S, Zhang C. A translational study of circulating cell-free microRNA-1 in acute myocardial infarction. *Clin Sci (Lond)*. 2010 Apr 20;119(2):87-95. PMID: 20218970; PMCID: PMC3593815. <https://doi.org/10.1042/CS20090645>
 19. Su T, Shao X, Zhang X, Yang C, Shao X. Value of circulating miRNA-1 detected within 3 h after the onset of acute chest pain in the diagnosis and prognosis of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2020 May 15;307:146-151. Epub 2019 Oct 8. PMID: 31611081. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.09.050>
 20. Ji X, Takahashi R, Hiura Y, Hirokawa G, Fukushima Y, Iwai N. Plasma miR-208 as a biomarker of myocardial injury. *Clin Chem*. 2009 Nov;55(11):1944-9. Epub 2009 Aug 20. PMID: 19696117. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.125310>
 21. Wang GK, Zhu JQ, Zhang JT, Li Q, Li Y, He J, Qin YW, Jing Q. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans. *Eur Heart J*. 2010 Mar;31(6):659-66. Epub 2010 Feb 16. PMID: 20159880. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq013>
 22. Corsten MF, Dennert R, Jochems S, Kuznetsova T, Devaux Y, Hofstra L, Wagner DR, Staessen JA, Heymans S, Schroen B. Circulating MicroRNA-208b and MicroRNA-499 reflect myocardial damage in cardiovascular disease. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010 Dec;3(6):499-506. Epub 2010 Oct 4. PMID: 20921333. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.110.957415>
 23. Xin Y, Yang C, Han Z. Circulating miR-499 as a potential biomarker for acute myocardial infarction. *Ann Transl Med*. 2016 Apr;4(7):135. PMID: 27162785; PMCID: PMC4842393. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.03.40>
 24. Shalaby SM, El-Shal AS, Shoukry A, Khedr MH, Abdelraheim N. Serum miRNA-499 and miRNA-210: A potential role in early diagnosis of acute coronary syndrome. *IJMBMB Life*. 2016 Aug;68(8):673-82. Epub 2016 Jun 27. PMID: 27346801. <https://doi.org/10.1002/iub.1529>
 25. Wang X, Tian L, Sun Q. Diagnostic and prognostic value of circulating miRNA-499 and miRNA-22 in acute myocardial infarction. *J Clin Lab Anal*. 2020 Aug;34(8):2410-2417. Epub 2020 Jun 11. PMID: 32529742; PMCID: PMC7439427. <https://doi.org/10.1002/jcla.23332>
 26. Widera C, Gupta SK, Lorenzen JM, Bang C, Bauersachs J, Bethmann K, Kempf T, Wollert KC, Thum T. Diagnostic and prognostic impact of six circulating microRNAs in acute coronary syndrome. *J Mol Cell Cardiol*. 2011 Nov;51(5):872-5. Epub 2011 Jul 23. PMID: 21806992. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.07.011>
 27. Zhang L, Ding H, Zhang Y, Wang Y, Zhu W, Li P. Circulating MicroRNAs: Biogenesis and Clinical Significance in Acute Myocardial Infarction. *Front Physiol*. 2020 Sep 3;11:1088. PMID: 33013463; PMCID: PMC7494963. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.01088>
 28. Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Cardiac-specific miRNA in cardiogenesis, heart function, and cardiac pathology (with focus on myocardial infarction). *J Mol Cell Cardiol*. 2016 May;94:107-121. Epub 2016 Apr 4. PMID: 27056419. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2016.03.015>
 29. Abdallah HY, Hassan R, Fareed A, Abdelgawad M, Mostafa SA, Mohammed EA. Identification of a circulating microRNAs biomarker panel for non-invasive diagnosis of coronary artery disease: case-control study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022 Jun 24;22(1):286. PMID: 35751015; PMCID: PMC9233383. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02711-9>
 30. Wang D, Yan C. MicroRNA-208a-3p participates in coronary heart disease by regulating the growth of hVSMCs by targeting BTG1. *Exp Ther Med*. 2022 Jan;23(1):71. Epub 2021 Nov 23. PMID: 34934442; PMCID: PMC8649848. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10994>
 31. Fichtlscherer S, De Rosa S, Fox H, Schwietz T, Fischer A, Liebetrau C, Weber M, Hamm CW, Röxe T, Müller-Ardogan M, Bonauer A, Zeiher AM, Dimmeler S. Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease. *Circ Res*. 2010 Sep 3;107(5):677-84. Epub 2010 Jul 1. PMID: 20595655. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.215566>
 32. Yang S, Ye ZM, Chen S, Luo XY, Chen SL, Mao L, Li Y, Jin H, Yu C, Xiang FX, Xie MX, Chang J, Xia YP, Hu B. MicroRNA-23a-5p promotes atherosclerotic plaque progression and vulnerability by repressing ATP-binding cassette transporter A1/G1 in macrophages. *J Mol Cell Cardiol*. 2018 Oct;123:139-149. Epub 2018 Sep 15. PMID: 30227118. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2018.09.004>
 33. Kumarswamy R, Anker SD, Thum T. MicroRNAs as circulating biomarkers for heart failure: questions about miR-423-5p. *Circ Res*. 2010 May 14;106(9):e8; author reply e9. Erratum in: *Circ Res*. 2010 Jul 9;107(1):e4. PMID: 20466983. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.220616>
 34. Magnussen C, Blankenberg S. Biomarkers for heart failure: small molecules with high clinical relevance. *J Intern Med*. 2018 Jun;283(6):530-543. Epub 2018 Apr 22. PMID: 29682806. <https://doi.org/10.1111/joim.12756>
 35. Masson S, Batkai S, Beermann J, Bär C, Pfanne A, Thum S, Magnoli M, Balconi G, Nicolosi GL, Tavazzi L, Latini R, Thum T. Circulating microRNA-132 levels improve risk prediction for heart failure hospitalization in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2018 Jan;20(1):78-85. Epub 2017 Oct 12. PMID: 2902732. <https://doi.org/10.1002/ehfj.961>
 36. Ntelios D, Efthimiadis G, Zegkos T, Didagelos M, Katopodi T, Meditskou S, Parcharidou D, Karvounis H, Tzimogiorgis G. Correlation of miR-146a-5p plasma levels and rs2910164 polymorphism with left ventricle outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Hellenic J Cardiol*. 2021 Sep-Oct;62(5):349-354. Epub 2020 May 7. PMID: 32389629. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2020.04.015>
 37. Improta-Caria AC, Aras MG, Nascimento L, De Sousa RAL, Aras-Júnior R, Souza BSF. MicroRNAs Regulating Renin-Angiotensin-Aldosterone System, Sympathetic Nervous System and Left Ventricular Hypertrophy in Systemic Arterial Hypertension. *Biomolecules*. 2021 Nov 26;11(12):1771. PMID: 34944415; PMCID: PMC8698399. <https://doi.org/10.3390/biom11121771>
 38. Li S, Zhu J, Zhang W, Chen Y, Zhang K, Popescu LM, Ma X, Lau WB, Rong R, Yu X, Wang B, Li Y, Xiao C, Zhang M, Wang S, Yu L, Chen AF, Yang X, Cai J. Signature microRNA expression profile of essential hypertension and its novel link to human cytomegalovirus infection. *Circulation*. 2011 Jul 12;124(2):175-84. Epub 2011 Jun 20. PMID: 21690488. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.012237>
 39. Zampetaki A, Kiechl S, Drozdov I, Willeit P, Mayr U, Prokopi M, Mayr A, Weger S, Oberhollenzer F, Bonora E, Shah A, Willeit J, Mayr M. Plasma microRNA profiling reveals loss of endothelial miR-126 and other

- microRNAs in type 2 diabetes. *Circ Res*. 2010 Sep 17;107(6):810-7. Epub 2010 Jul 22. PMID: 20651284. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.226357>
40. Парфенова Е.В., Ткачук В.А. Влияние гипергликемии на ангиогенные свойства эндотелиальных и прогениторных клеток сосудов. *Вестник РАМН*. 2012;67(1):38-44. [Parfenova E.V., Tkachuk V.A. Hyperglycemia impact on angiogenic properties of endothelial and progenitor vascular cells (in Russ.)]. PMID: 22550709.
 41. Kong L, Zhu J, Han W, Jiang X, Xu M, Zhao Y, Dong Q, Pang Z, Guan Q, Gao L, Zhao J, Zhao L. Significance of serum microRNAs in pre-diabetes and newly diagnosed type 2 diabetes: a clinical study. *Acta Diabetol*. 2011 Mar;48(1):61-9. Epub 2010 Sep 21. PMID: 20857148. <https://doi.org/10.1007/s00592-010-0226-0>
 42. Jiménez-Lucena R, Camargo A, Alcalá-Díaz JF, Romero-Baldonado C, Luque RM, van Ommen B, Delgado-Lista J, Ordoñas JM, Pérez-Martínez P, Rangel-Zúñiga OA, López-Miranda J. A plasma circulating miRNAs profile predicts type 2 diabetes mellitus and prediabetes: from the CORDIOPREV study. *Exp Mol Med*. 2018 Dec 26;50(12):1-12. PMID: 30598522; PMCID: PMC6312530. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0194-y>
 43. Monjezi A, Khedri A, Zakerkish M, et al. Resistin, TNF- α , and microRNA 124-3p expressions in peripheral blood mononuclear cells are associated with diabetic nephropathy. *Int J Diabetes Dev Ctries* 42, 62–69 (2022). <https://doi.org/10.1007/s13410-021-00966-0>
 44. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, Mooser V, Preisig M, Malhotra A, Waeber G, Vollenweider P, Tafti M, Haba-Rubio J. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015 Apr;3(4):310-8. Epub 2015 Feb 12. PMID: 25682233; PMCID: PMC4404207. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00043-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00043-0)
 45. Williams SK, Ravenell J, Jean-Louis G, Zizi F, Underberg JA, McFarlane SI, Ogedegbe G. Resistant hypertension and sleep apnea: pathophysiologic insights and strategic management. *Curr Diab Rep*. 2011 Feb;11(1):64-9. PMID: 21104207. <https://doi.org/10.1007/s11892-010-0161-z>
 46. Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, Martínez-Alonso M, Carmona C, Barceló A, Chiner E, Masa JF, Gonzalez M, Marín JM, García-Río F, Díaz de Atauri J, Terán J, Mayos M, de la Peña M, Monasterio C, del Campo F, Montserrat JM; Spanish Sleep And Breathing Network. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012 May 23;307(20):2161-8. PMID: 22618923. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.4366>
 47. Martínez-García MA, Capote F, Campos-Rodríguez F, Lloberes P, Díaz de Atauri MJ, Somoza M, Masa JF, González M, Sacristán L, Barbé F, Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Mañas E, Barreiro B, Mosteiro M, Cebrián JJ, de la Peña M, García-Río F, Maimó A, Zapater J, Hernández C, Grau SanMarti N, Montserrat JM; Spanish Sleep Network. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Dec 11;310(22):2407-15. PMID: 24327037. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281250>
 48. Sánchez-de-la-Torre M, Khalyfa A, Sánchez-de-la-Torre A, Martínez-Alonso M, Martínez-García M, Barceló A, Lloberes P, Campos-Rodríguez F, Capote F, Díaz-de-Atauri MJ, Somoza M, González M, Masa JF, Gozal D, Barbé F; Spanish Sleep Network. Precision Medicine in Patients With Resistant Hypertension and Obstructive Sleep Apnea: Blood Pressure Response to Continuous Positive Airway Pressure Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Sep 1;66(9):1023-32. PMID: 26314530. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.06.1315>
 49. Santamaria-Martos F, Benítez I, Ortega F, Zapater A, Giron C, Pinilla L, Pascual L, Cortijo A, Dalmasas M, Fernandez-Real JM, Barbé F, Sánchez-de-la-Torre M. Circulating microRNA profile as a potential biomarker for obstructive sleep apnea diagnosis. *Sci Rep*. 2019 Sep 17;9(1):13456. PMID: 31530881; PMCID: PMC6748919. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49940-1>
 50. Campos-Rodríguez F, Martínez-García MA, Martínez M, Durán-Cantolla J, Peña Mde L, Masdeu MJ, Gonzalez M, Campo Fd, Gallego I, Marín JM, Barbe F, Montserrat JM, Farre R; Spanish Sleep Network. Association between obstructive sleep apnea and cancer incidence in a large multicenter Spanish cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Jan 1;187(1):99-105. Epub 2012 Nov 15. PMID: 23155146. <https://doi.org/10.1164/rccm.201209-1671OC>



*Андросов Н.А., Шамрина Н.С., Ширяев А.А.,
Ширкин А.В., Матчин Ю.Г.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: АНОМАЛЬНОЕ ОТХОЖДЕНИЕ ЛЕВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ ОТ СТВОЛА ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ (СИНДРОМ BLAND-WHITE-GARLAND) У ВЗРОСЛОГО ПАЦИЕНТА

ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова»
Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, Москва 121552, Российская Федерация

***Ответственный автор:** Андросов Николай Алексеевич, врач-ординатор по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, лаборант-исследователь, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, Москва 121552, Российская Федерация, телефон: +7 (495) 414-53-07, Email: androssov-nikolai97@mail.ru, ORCID: 0009-0009-1496-3151

Шамрина Наталья Сергеевна, врач-кардиолог, лаборант-исследователь, ORCID: 0000-0001-9778-5825

Ширяев Андрей Андреевич, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории микрохирургии сердца и сосудов ОССХ, ORCID: 0000-0002-3325-9743

Ширкин Андрей Викторович, врач-рентгенолог кабинета РКТ, аспирант отдела томографии, ORCID: 0009-0004-3327-8778

Матчин Юрий Георгиевич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях, ORCID: 0000-0002-0200-852X

АННОТАЦИЯ

Рассмотрен редкий клинический случай аномалии развития коронарных артерий – отхождение ствола левой коронарной артерии от основного ствола легочной артерии (синдром Bland-White-Garland) у пациента 61 года. Представлена подробная визуализация в виде ангиограмм и данных мультиспиральной ком-

пьютерной томографии коронарных артерий, в том числе после оперативного вмешательства.

Ключевые слова: аномалия развития коронарных артерий, синдром Bland-White-Garland, коронарная ангиография, мультиспиральная компьютерная томография.

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование статьи не осуществлялось.

✉ ANDROSOV-NIKOLAI97@MAIL.RU

Для цитирования: Андросов Н.А., Шамрина Н.С., Ширяев А.А., Ширкин А.В., Матчин Ю.Г. Клинический случай: аномальное отхождение левой коронарной артерии от ствола легочной артерии (синдром Bland-White-Garland) у взрослого пациента. Евразийский кардиологический журнал. 2023;(2):72-75. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-2-72-75>

Рукопись получена: 20.03.2023 | Принята к публикации: 22.03.2023

© Андросов Н.А., Шамрина Н.С., Ширяев А.А., Ширкин А.В., Матчин Ю.Г., 2023

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike») / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



*Nikolai A. Androsov, Nataliya S. Shamrina, Andrey A. Shiryaev,
Andrey V. Shirkin, Yuriy G. Matchin

CASE REPORT: ANOMALOUS LEFT CORONARY ARTERY FROM THE PULMONARY ARTERY (BLAND-WHITE-GARLAND SYNDROME) IN AN ADULT PATIENT

*E.I. CHAZOV NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER OF CARDIOLOGY,
Ac. CHAZOV STREET, 15 A, MOSCOW 121552, RUSSIAN FEDERATION*

***Corresponding author: Nikolai A. Androsov**, endovascular diagnosis and treatment resident, research laboratory assistant, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Ac. Chazov street, 15 a, Moscow 121552, Moscow, Russian Federation, Phone: +7 (495) 414-53-07, Email: androsov-nikolai97@mail.ru, ORCID: 0009-0009-1496-3151

Nataliya S. Shamrina, cardiologist, research laboratory assistant, ORCID: 0000-0001-9778-5825

Andrey A. Shiryaev, corresponding member of the Russian Academy of Science, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, ORCID: 0000-0002-3325-9743

Andrey V. Shirkin, CT-scan radiologist, tomography postgraduate student, ORCID: 0009-0004-3327-8778

Yuriy G. Matchin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Head of the Laboratory of endovascular methods of diagnosis and treatment on an outpatient basis, ORCID: 0000-0002-0200-852X

ABSTRACT

A rare clinical case of malformation of the coronary arteries is considered – anomalous left coronary artery from the pulmonary artery (Bland-White-Garland syndrome) in a 61-year-old patient. Detailed visualization in the form of angiograms and multispiral-CT, including those after surgery, is presented.

Key words: malformation of the coronary arteries, Bland-White-Garland syndrome, coronary angiography, multispiral-CT.

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of Interest. No conflict of interest to declare.
Funding for the article: none.

✉ ANDROSOV-NIKOLAI97@MAIL.RU

For citation: Nikolai A. Androsov, Nataliya S. Shamrina, Andrey A. Shiryaev, Andrey V. Shirkin, Yuriy G. Matchin. Case report: anomalous left coronary artery from the pulmonary artery (Bland-White-Garland syndrome) in an adult patient. Eurasian heart journal. 2023;(2):72-75 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-2-72-75>

Received: 20.03.2023 | **Accepted:** 22.03.2023

© Nikolai A. Androsov, Nataliya S. Shamrina, Andrey A. Shiryaev, Andrey V. Shirkin, Yuriy G. Matchin, 2023

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больной С., 61 года, поступил с жалобами на одышку, возникающую при минимальной физической нагрузке и сопровождающуюся ощущением «сдавления» за грудиной, проходящими самостоятельно в течение 5 минут.

По данным ЭхоКГ фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) 49%, нарушение локальной сократимости по передне-перегородочной стенке ЛЖ, легочная гипертензия I степени.

При проведении перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) миокарда в сочетании с нагрузочной пробой выявлено крупноочаговое интрамуральное рубцовое повреждение миокарда передней локализации, площадью 15-17%, а также достоверные признаки интра- и перифокальной преходящей ишемии миокарда ЛЖ передней локализации.

На селективной коронарной ангиографии и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки с контрастированием выявлено аномальное отхождение основного ствола левой коронарной артерии (ЛКА) от легочной артерии (ЛА). Доминантная правая коронарная артерия (ПКА) отходит типично от аорты из правого коронарного синуса, значительно расширена до 7-8 мм, имеются развитые коллатерали, через которые хорошо заполняется ЛКА до основного ствола ЛА (рис. 1, 2).

В условиях искусственного кровообращения успешно выполнена операция коронарного шунтирования (КШ) передней нисходящей артерии аутовенозным шунтом, ушивание устья

аномально отходящей ЛКА. На рисунке 3 представлены результаты контрольной МСКТ после оперативного вмешательства.

Пациент выписан через 12 дней в удовлетворительном состоянии, одышка и боли в грудной клетке регрессировали.

ОБСУЖДЕНИЕ

Аномальное отхождение ЛКА от ствола легочной артерии или **Синдром Бланда-Уайта-Гарланда (СБУГ)**, выявляется примерно у 1 из 300 000 живых новорожденных, что составляет 0,24-0,46% от всех врожденных аномалий сердца [1]. Однако некоторые авторы полагают, что эта аномалия наблюдается на порядок чаще, чем диагностируется и является одной из самых частых причин развития инфаркта миокарда (ИМ), сердечной недостаточности (СН) и внезапной смерти у детей первого года жизни [2-3]. Более 90% детей со СБУГ не доживают до конца первого года жизни [4].

У взрослых данный порок встречается крайне редко: так, J.M. Yau et al. (2011), начиная с 1908 г. нашли описание всего 151 случаев указанной аномалии, среди которых только 64% больных подверглись хирургической коррекции порока; при этом преобладали пациенты женского пола [4-6].

При правом типе кровоснабжения миокарда с хорошо развитыми межсистемными коллатеральями ПКА→ЛКА прогноз заболевания более благоприятен [7].

Наличие у пациента СБУГ служит абсолютным показанием к хирургическому методу лечения, так как это имеет определяющее значение для отдаленного прогноза у данной категории пациентов.



Рисунок 1а. Селективная коронарография правой коронарной артерии, обращает на себя внимание ее выраженное диффузное расширение до 7-8 мм. Белыми стрелками указаны межсистемные коллатерали к левой коронарной артерии

Figure 1a. Selective coronary angiography of the right coronary artery, its expressed diffuse expansion up to 7-8 mm attracts attention. White arrows indicate collaterals to the left coronary artery

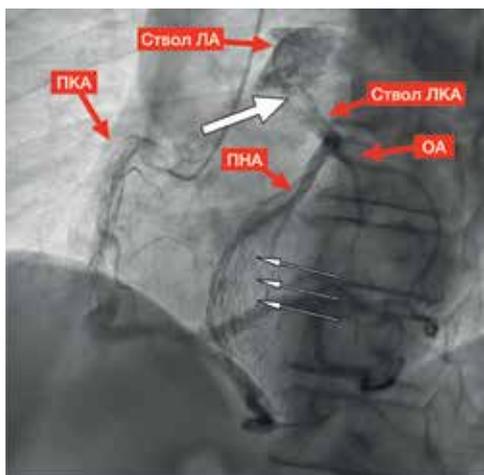


Рисунок 1б. Отсроченное заполнение левой коронарной артерии по коллатералям (обозначены тонкими белыми стрелками); жирной белой стрелкой указан сброс контрастного вещества (рефлюкс) в ствол легочной артерии.

ПКА = правая коронарная артерия; ЛКА = левая коронарная артерия; ПНА = передняя нисходящая артерия; ОА = огибающая артерия; ЛА = легочная артерия

Figure 1b. Delayed collateral filling of the left coronary artery (indicated by white arrows); the bold white arrow indicates reflux of the contrast agent into the pulmonary artery.

ПКА (RCA) = right coronary artery; ЛКА (LCA) = left coronary artery; ПНА (LAD) = left anterior descending artery; ОА (LCX) = left circumflex artery; ЛА (PA) = pulmonary artery

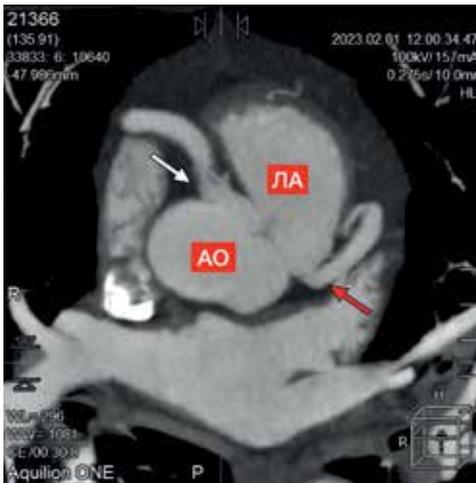


Рисунок 2а. МСКТ до оперативного лечения. Белой стрелкой обозначена правая коронарная артерия, отходящая от аорты. Красной стрелкой обозначена левая коронарная артерия, отходящая от задней стенки ствола легочной артерии. АО = аорта; ЛА = легочная артерия

Figure 2a. Multispiral-CT before surgical treatment. The white arrow indicates the right coronary artery arising from the aorta. The red arrow indicates the left coronary artery arising from the posterior wall of the pulmonary artery.

АО = aorta; ЛА (PA) = pulmonary artery

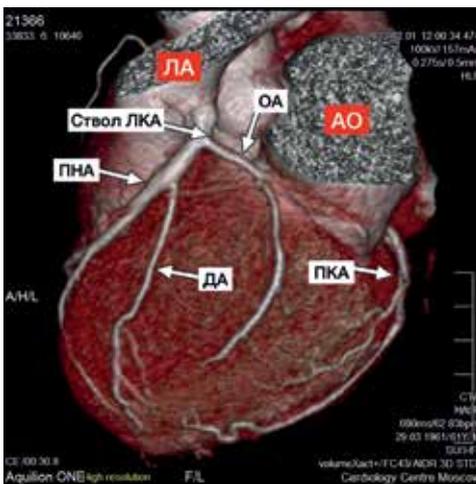


Рисунок 2б. МСКТ с 3D-реконструкцией до оперативного лечения. Анатомия левой коронарной артерии, отходящей от задней стенки ствола легочной артерии.

АО = аорта; ЛА = легочная артерия; ПКА = правая коронарная артерия; ЛКА = левая коронарная артерия; ПНА = передняя нисходящая артерия; ОА = огибающая артерия; ДА = диагональная артерия

Figure 2b. Multispiral-CT with 3D reconstruction before surgical treatment. Anatomy of the left coronary artery, arising from the posterior wall of the pulmonary artery.

АО = aorta; ЛА (PA) = pulmonary artery; ПКА (RCA) = right coronary artery; ЛКА (LCA) = left coronary artery; ПНА (LAD) = left anterior descending artery; ОА (LCX) = left circumflex artery; ДА (DA) = diagonal artery

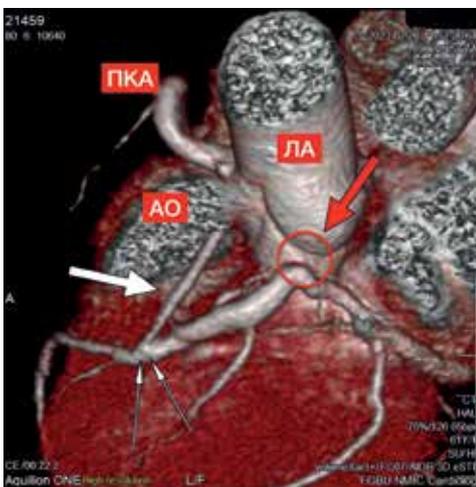


Рисунок 3. МСКТ с 3D-реконструкцией после оперативного лечения. Жирной белой стрелкой обозначен венозный шунт, отходящий от боковой стенки аорты к дистальному сегменту передней нисходящей артерии; двумя тонкими белыми стрелками указан дистальный анастомоз. Красной стрелкой обозначен перевязанный ствол левой коронарной артерии, разобщенный с основным стволом легочной артерии (состояние после операции ушивания устья аномальной ЛКА). АО = аорта; ЛА = легочная артерия; ПКА = правая коронарная артерия

Figure 3. Multispiral-CT with 3D reconstruction after surgical treatment. The white arrow indicates the saphenous vein graft, extending from the lateral wall of the aorta to the distal segment of the left anterior descending artery; two white arrows indicate the distal anastomosis. The red arrow indicates the ligated trunk of the left coronary artery, disconnected from the pulmonary artery (after suturing the orifice of the abnormal LCA).

АО = aorta; ЛА (PA) = pulmonary artery; ПКА (RCA) = right coronary artery

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- Lee A.C., Foster E., Yeghiazarians Y. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery: a case series and brief review. *Congenital Heart Disease* 2006; v1.:111–115. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0803.2006.00017.x>
- Бураковский В.А., Бухарин В.А., Подзолков В.П. и соавт. Врожденные пороки сердца. В кн. *Сердечно-сосудистая хирургия. Под ред. В.И. Бураковского, Л.А. Бокерия. М: Медицина 1989; 345–382.* [Burakovskiy V.A., Buharin V.A., Podzolkov V.P. et al. Congenital heart defects. In book *Cardiovascular Surgery 1989;345–382 (in Russ.)*].
- Kamperidis V., Karamitsos T.D., Pappa Z.O. Nikolaidou et al. ALCAPA syndrome and risk of sudden death in young people. *QJM*. 2019; 112(4):291–292. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcz018>
- Cambronero-Cortinas E., Moratalla-Haro P., González- García A.E., Oliver-Ruiz J.M. Case report of asymptomatic very late presentation of ALCAPA syndrome: review of the literature since pathophysiology until treatment. *European Heart Journal Case Report*. 2020; 4(5): 1–5. <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytaa257>
- Roberts S.M., Banbury T., Mehta A. Rare Case of Anomalous Left Coronary Artery from the Pulmonary Artery (Bland-White-Garland Syndrome) in a 68-Year-Old Woman. *Case Reports Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2017. 2017 Jun;21(2):186–190. <https://doi.org/10.1177/1089253216659146>
- Yau J.M., Singh R., Halpern E.J., Fischman D. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery in adults: a comprehensive review of 151 adult cases and a new diagnosis in a 53-year-old woman. *Clinical Cardiology*. 2011; 34:204–210. <https://doi.org/10.1002/clc.20848>
- Беляева Е.Э., Жуков С.Ю., Царев В.Н., Копейкин А.В. и соавт. Аномальное отхождение коронарных артерий сердца от легочных артерий – Синдром Бланда-Уайта-Гарленда. *Лучевая диагностика и терапия*. 2018;(1):36-39. [Belyaev E.E., Zhukov S.Yu., Tsarev V.N., Kopeykin A.V. et al. Abnormal origin of the coronary arteries from the pulmonary arteries – Bland-White-Garland Syndrome. *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2018;(1):36-39. (in Russ.)] <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2018-9-1-36-39>

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES

EVENT TITLE	EVENT LOCATION	DATE OF THE EVENT	LINK
-------------	----------------	-------------------	------

Июнь 2023 | JUNE 2023

III Всероссийская конференция Евразийской ассоциации кардиологов «Кардиогастроэнтерология 2023»	On-line	14.06.2023	https://cardio-eur.asia/conferences/14_jun_2023
ACNAP 2023	Edinburgh, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland	23.06.2023-24.06.2023	https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/ACNAP-Congress
32 nd Scientific Meeting of the European Society of Hypertension (ESH) on «Hypertension and Cardiovascular Protection»	Milan, Italy	23.06.2023-26.06.2023	https://esh2023.eu/
BCIS AHP Annual Conference	Bournemouth, United Kingdom	26.06.2023-27.06.2023	https://www.millbrook-events.co.uk/event/f17a2b8a-bc1d-4b39-afdf-f3e1a02d4fa9/summary

Июль 2023 | JULY 2023

BCIS Education Forum — Chronic Total Occlusions (3)	On-line	11.07.2023	https://www.bcis.org.uk/event/bcis-education-forum-chronic-total-occlusions-3/
Basic Cardiovascular Sciences Scientific Sessions 2023	Boston, Massachusetts	31.07.2023-03.08.2023	https://professional.heart.org/en/meetings/basic-cardiovascular-sciences

Август 2023 | AUGUST 2023

ESC Congress 2023	Amsterdam, Netherlands	25.08.2023-28.08.2023	https://esc365.escardio.org/ESC-Congress
-------------------	------------------------	-----------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------

СЕНТЯБРЬ 2023 | SEPTEMBER 2023

ANA Hypertension Scientific Sessions 2023	Boston, Massachusetts	07.09.2023-10.09.2023	https://professional.heart.org/en/meetings/hypertension
ERS International Congress 2023	Milan, Italy	09.09.2023-13.09.2023	https://www.ersnet.org/congress-and-events/congress/registration/
II международная конференция Евразийской ассоциации кардиологов «Кардиоревматология – 2023»	On-line	20.09.2023	http://cardio-eur.asia/
Российский национальный конгресс кардиологов 2023	Москва, Россия	21.09.2023-23.09.2023	https://scardio.ru/events/rossiyskiy_nacionalnyy_kongress_kardiologov/rossiyskiy_nacionalnyy_kongress_kardiologov_2023/

Октябрь 2023 | OCTOBER 2023

Vascular 2023	Montreal, Canada	25.10.2023-29.10.2023	https://www.eventscribe.net/2023/vascular2023/
Международная конференция Евразийской ассоциации кардиологов «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2023»	On-line	18.10.2023-19.10.2023	http://cardio-eur.asia/
I Всероссийская конференция Евразийской ассоциации кардиологов «Кардионеврология – 2023»	On-line	26.10.2023	http://cardio-eur.asia/

Ноябрь 2023 | NOVEMBER 2023

Resuscitation Science Symposium 2023	Philadelphia, Pennsylvania	11.11.2023-12.11.2023	https://professional.heart.org/en/meetings/resuscitation-science-symposium
ANA Scientific Sessions 2023	Philadelphia, USA	11.11.2023-13.11.2023	https://professional.heart.org/en/meetings/scientific-sessions
IV Всероссийская конференция Евразийской ассоциации кардиологов «Кардионефрология – 2023»	On-line	16.11.2023	http://cardio-eur.asia/
PCR London Valves 2023	London, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland	19.11.2023-21.11.2023	https://www.pconline.com/Courses/PCR-London-Valves

Декабрь 2023 | DECEMBER 2023

XI Всероссийский конгресс «Легочная гипертензия – 2023»	On-line	14.12.2023-15.12.2023	http://www.gipertonik.ru/
---------------------------------------------------------	---------	-----------------------	-------------------------------------------------------------------



ЕВРАЗИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ КАРДИОЛОГОВ

II МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

КАРДИО РЕВМАТОЛОГИЯ 2023

20 сентября
онлайн-трансляция

WWW.CARDIO-EUR.ASIA