ISSN 2225-1685 (Print)
ISSN 2305-0748 (Online)

Евразийский кардиологический журнал

EURASIAN HEART JOURNAL

4/2023

ТЕТРАДА ФАЛЛО. ДВУХЭТАПНАЯ КОРРЕКЦИЯ

ВОСПРОИЗВОДИМОСТЬ МОМЕНТАЛЬНОГО РЕЗЕРВА КРОВОТОКА ПРИ МНОГОУРОВНЕВОМ ПОРАЖЕНИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

НЕКОНТРОЛИРУЕМАЯ АГ. ПРОВОДИМАЯ ТЕРАПИЯ И ОЦЕНКА ПРИВЕРЖЕННОСТИ

КОМБИНИРОВАННАЯ ЛАГ-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И ОЦЕНКА ЕЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВА ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

TETRALOGY OF FALLOT. TWO-STAGE CORRECTION

REPRODUCIBILITY OF INSTANTANEOUS BLOOD FLOW RESERVE IN MULTILEVEL CORONARY ARTERY DISEASE

UNCONTROLLED HYPERTENSION. CONDUCTED THERAPY AND ASSESSMENT OF ADHERENCE

COMBINED PAH-SPECIFIC THERAPY AND EVALUATION OF ITS EFFECTIVENESS

EPIGENETIC DRUGS FOR HEART FAILURE

EURASIAN HEART JOURNAL

ISSN 2225-1685
9 772225 168001

EURASIAN HEART JOURNAL
Евразийский кардиологический журнал
4/2023
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.

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, researches 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.

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: 10.11.2023
Дата выхода: 25.11.2023

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

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: Aksenova A.V.

Journal layout: Individual Entrepreneur Egorycheva Ekaterina Valer'evna

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

Signed to print: 10.11.2023
Published date: 25.11.2023

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 рентгенхирургических 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
Матчин 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 последипломного образования в сфере здравоохранения; председатель Ассоциации кардиологов РТ
Самко А.Н. *(Москва, Россия)*	Профессор, д.м.н., руководитель отдела рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения 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	
Аннаниязова 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 2nd Cardiac Surgery Department, Republican Scientific and Practical Center «Cardiology»
Ponasenko 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
Mirrakhimov E.M. *(Bishkek, Kyrgyzstan)*	Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of M.E. Volsky – M.M. Mirrakhimov 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. Mirrakhimov 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. Морсина М.Г., Сойнов И.А., Войтов А.В., Пурсанов М.Г., Кулябин Ю.Ю., Ничай Н.Р., Горбатых А.В., Архипов А.Н., Богачев-Прокофьев А.В., Чернявский А.М. ОЦЕНКА РАЗВИТИЯ ЛЕГОЧНОГО РУСЛА И РЕЗУЛЬТАТОВ ДВУХЭТАПНОЙ КОРРЕКЦИИ У МЛАДЕНЦЕВ С КРИТИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ ТЕТРАДЫ ФАЛЛО — 6-15

2. Клинкова А.С., Каменская О.В., Логинова И.Ю., Поротникова С.С., Едемский А.Г., Ломиворотов В.Н., Чернявский А.М. ДИНАМИКА СОЦИАЛЬНО-ТРУДОВОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ ПЕРЕНЕСШИХ ЛЕГОЧНУЮ ТРОМБЭНДАРТЕРЭКТОМИЮ — 16-22

3. Солнцева Т.Д., Сивакова О.А., Аксёнова А.В., Чазова И.Е. АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ У ПАЦИЕНТОВ С НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ — 24-30

4. Бубнов Д.С., Атанесян Р.В., Карданахишвили З.Б., Агеев Ф.Т., Матчин Ю.Г. ВОСПРОИЗВОДИМОСТЬ АНГИОКОРЕГИСТРАЦИИ МОМЕНТАЛЬНОГО РЕЗЕРВА КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ ИБС С ДИФФУЗНЫМ И МНОГОУРОВНЕВЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ — 32-40

5. Мусашайхова С.А., Валиева З.С., Мартынюк Т.В. РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ РИОЦИГУАТОМ, ВКЛЮЧАЯ СТРАТЕГИЮ ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ С СИЛДЕНАФИЛА, У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА — 42-55

6. Аллахвердиев Э.С., Резухина Е.А., Слатинская О.В., Родненков О.В., Бочкова Ж.В., Браже Н.А., Максимов Г.В., Мартынюк Т.В. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАГ-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ, ВКЛЮЧАЮЩЕЙ СЕЛЕКСИПАГ, У ПАЦИЕНТОВ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПО ДАННЫМ КОМПЛЕКСНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА ПЕКТРОСКОПИИ РЕЗОНАНСНОГО КОМБИНАЦИОННОГО РАССЕЯНИЯ — 56-63

Обзор

7. Хазова Е.В., Булашова О.В., Валеева Е.В. ПОЛИМОРФИЗМ RS1143634 ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-1В И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ — 64-68

8. Саличкин Д.В., Комлев А.Е., Лепилин П.М., Колегаев А.С., Кучин И.В., Нурхаметова А.А., Имаев Т.Э. ТРАНСКАТЕТЕРНАЯ ИМПЛАНТАЦИЯ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА С КОМИССУРАЛЬНЫМ СООТВЕТСТВИЕМ — 70-75

9. Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Муркамилова Ж.А., Фомин В.В., Кудайбергенова И.О., Юсупова Т.Ф., Юсупов Ф.А. ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВА: НОВЫЙ РУБЕЖ В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ — 76-82

Клинический случай

10. Босиков Д.В., Степанова Н.В., Тарасова В.Е., Ботнарь Ю.М. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПОВТОРНОЙ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ЦИРКУЛЯРНО-ВЕРХУШЕЧНОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА, ОСЛОЖНЁННОГО АНГИНОЗНЫМ СТАТУСОМ — 84-88

Наглядная кардиология

11. Белькинд М.Б., Буторова Е.А., Стукалова О.В., Гаман С.А., Смирнов С.М. КАЗЕОЗНЫЙ КАЛЬЦИНОЗ КОЛЬЦА МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА — 90-93

Хроника, информация, календарь проведения научных мероприятий

12. КАЛЕНДАРЬ НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ — 94

Правила для авторов

13. 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. *Meline G. Morsina, Ilya A. Soynov, Aleksey V. Voitov, Manolis G. Pursanov, Yury Yu. Kulyabin, Nataliya R Nichay, Artem V. Gorbatykh, Aleksey N. Arkhipov, Aleksander V. Bogachev-Prokophiev, Aleksander M. Chernyavskiy*
ASSESSMENT OF THE PULMONARY ARTERIAL GROWTH AND RESULTS OF TWO-STAGE REPAIR IN INFANTS WITH SEVERE FORM OF TETRALOGY OF FALLOT — 6-15

2. *Asya S. Klinkova, Oksana V. Kamenskaya, Irina Y. Loginova, Svetlana S. Porotnikova, Alexander G. Edemskiy, Vladimir N. Lomivorotov, Alexander M. Chernyavskiy*
DYNAMICS OF SOCIAL AND LABOR STATUS IN PATIENTS UNDERGOING PULMONARY THROMBOENDARTERECTOMY — 16-22

3. *Tatiana D. Solntseva, Olga A. Sivakova, Anna V. Aksenova, Irina E. Chazova*
ANTIHYPERTENSIVE THERAPY AND MEDICATION ADHERENCE IN PATIENTS WITH UNCONTROLLED ARTERIAL HYPERTENSION — 24-30

4. *Dmitry S. Bubnov, Ruslan V. Atanesyan, Zurab B. Kardanakhishvili, Fail' T. Ageev, Yuriy G. Matchin*
REPRODUCIBILITY OF INSTANTANEOUS WAVE-FREE RATIO AND ANGIOGRAPHY COREGISTRATION IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND DIFFUSE AND MULTILEVEL CORONARY ARTERY LESION — 32-40

5. *Saina A. Musashaykhova, Zarina S. Valieva, Martynyuk Tamila V.*
RESULTS OF LONG-TERM RIOCIGUAT THERAPY, INCLUDING A SWITCHING STRATEGY FROM SILDENAFIL, IN PATIENTS WITH PULMONARY HYPERTENSION OF VARIOUS GENESIS — 42-55

6. *Elvin S. Allakhverdiev, Elizaveta A. Rezukhina, Olga V. Slatinskaya, Oleg V. Rodnenkov, Zhanna V. Bochkova, Nadezhda A. Brazhe, Georgy V. Maksimov, Tamila V. Martynyuk*
ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF PAH-SPECIFIC THERAPY, INCLUDING SELEXIPAG, IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC PULMONARY HYPERTENSION ACCORDING TO A COMPREHENSIVE EXAMINATION USING RAMAN SPECTROSCOPY — 56-63

Review

7. *Elena V. Khazova, Olga V. Bulashova, Elena V. Valeeva*
INTERLEUKIN-1B GENE RS1143634 POLYMORPHISM AND CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY ATHEROSCLEROSIS — 64-68

8. *Dmitry V. Salichkin, Alexey E. Komlev, Petr M. Lepilin, Alexander S. Kolegaev, Ivan V. Kuchin, Alina A. Nurkhametova, Timur E. Imaev*
TRANSCATHETER AORTIC VALVE IMPLANTATION WITH COMMISSURAL ALIGNMENT — 70-75

9. *Kubanych A. Aitbaev, Ilkhom T. Murkamilov, Zhamila A. Murkamilova, Viktor V. Fomin, Indira O. Kudaibergenova, Tursunoy F. Yusupova, Furkat A. Yusupov*
EPIGENETIC DRUGS: A NEW FRONTIER IN THE TREATMENT OF HEART FAILURE — 76-82

Case report

10. *Dmitry V. Bosikov, Natalya V. Stepanova, Vera E. Tarasova, Yuri M. Botnar*
CASE REPORT OF REPEAT THROMBOLYTIC THERAPY IN PATIENT WITH ACUTE CIRCULAR-APICAL MYOCARDIAL INFARCTION, COMPLICATED ANGINOUS STATUS — 84-88

Visual cardiology

11. *Mikhail B. Belkind, Ekaterina A. Butorova, Olga V. Stukalova, Svetlana A. Gaman, Stanislav M. Smirnov*
CASEOUS CALCIFICATION OF THE MITRAL ANNULUS — 90-93

Current events, information, schedule of scientific activities

12. *SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES* — 94

Author Guidelines

13. *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

УДК: 616.12-089 + 616.12-008.48
https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-6-15

ISSN 2225-1685 (Print)
ISSN 2305-0748 (Online)

Check for updates

***Морсина М.Г.[1], Сойнов И.А.[1], Войтов А.В.[1], Пурсанов М.Г.[2], Кулябин Ю.Ю.[1], Ничай Н.Р.[1,4], Горбатых А.В.[3], Архипов А.Н.[1], Богачев-Прокофьев А.В.[1], Чернявский А.М.[1]**

ОЦЕНКА РАЗВИТИЯ ЛЕГОЧНОГО РУСЛА И РЕЗУЛЬТАТОВ ДВУХЭТАПНОЙ КОРРЕКЦИИ У МЛАДЕНЦЕВ С КРИТИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ ТЕТРАДЫ ФАЛЛО

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Речкуновская, д. 15, г. Новосибирск 630055, Российская Федерация;
[2]ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9, г. Москва 119049, Российская Федерация;
[3]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Аккуратова, д. 2, г. Санкт-Петербург, 197341, Российская Федерация;
[4]ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Красный проспект, д. 52, г. Новосибирск, 630091, Российская Федерация.

***Ответственный автор: Морсина Мелине Гамлетовна**, врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения №1, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, ул. Речкуновская, д. 15, г. Новосибирск 630055, Российская Федерация, e-mail: melinegamletovna@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-3870-169X
Сойнов Илья Александрович, к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения №1, старший научный сотрудник центра новых хирургических технологий ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-3691-2848
Войтов Алексей Викторович, к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения №1, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-3797-4899
Пурсанов Манолис Георгиевич, д.м.н., врач рентгенэндоваскулярный хирург ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-1421-1795
Кулябин Юрий Юрьевич, к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения №1, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-2361-5847
Ничай Наталия Романовна, к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-1763-9535
Горбатых Артем Викторович, к.м.н., заведующий НИЛ интервенционной хирургии, врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, врач сердечно-сосудистый хирург, ФГБУ »НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России», Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0003-4017-4198
Архипов Алексей Николаевич, к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург, заведующий кардиохирургического отделения №1, старший научный сотрудник центра новых хирургических технологий ФГБУ «НМИЦ» им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-3234-5436
Богачев-Прокофьев Александр Владимирович, д.м.н., директор института патологии кровообращения, врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения №3 ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-4625-4631
Чернявский Александр Михайлович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-9818-8678

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить развитие легочного русла и результаты радикальной коррекции после паллиативного лечения у младенцев с критической формой тетрады Фалло.
Материалы и методы. В проспективное рандомизированное двуцентровое исследование включены младенцы с тетрадой Фалло, оперированные в период с 2019 по 2022 гг.: которым выполнялось стентирование выходного отдела правого желудочка (группа «стент», n=21) или формирование модифицированного шунта по Блэлок-Тауссиг (группа «шунт», n=21).
Результаты. В группе стент отмечен более значимый прирост индекса Nakata в среднем с 104,2 до 208,6 мм^2/м^2, в то время как в группе шунт – с 107,3 до 169,4 мм^2/м^2 (p<0,01). По результатам смешанной модели скорость роста правой легочной артерии в группе стент 2,05*10^{-2} z score/день, что в 3,01 раз больше, чем в группе шунт. Скорость роста левой легочной артерии в группе стент 2,3*10^{-2} z score/день, что в 1,47 раз больше, чем в группе шунт. В группе стент в межэтапном периоде 1 летальный исход, обусловленный некардиальной патологией. При радикальной коррекции у 12 (60%) пациентов в группе стент и у 15 (71,4%) – в группе шунт выполнена трансаннулярная пластика пути оттока в легочную артерию (p=0,52). В оставшихся 8 (40%) случаях группы стент и 6 (28,6%) группы шунт выполнено протезирование легочной артерии. При межгрупповом сравнении длительность операции радикальной коррекции в группе стент достоверно короче (p=0,046), в то время как время окклюзии аорты (p<0,01) и искусственного кровообращения (p<0,01) достоверно меньше в группе шунт.
Выводы. Стентирование выходного отдела правого желудочка обеспечивает стабилизацию гемодинамики и равномерный рост легочного русла в сравнении с формированием модифицированного шунта Блэлок-Тауссиг.
Ключевые слова: тетрада Фалло, гипоплазия легочных артерий, двухэтапная коррекция, стентирование выходного отдела правого желудочка, модифицированный шунт Блэлок-Тауссиг.

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.
Информация и соблюдение этических норм. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования №9 был одобрен на заседании Этического комитета ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. До включения в исследование у опекунов участников было получено письменное информированное согласие.
Финансирование статьи. Исследование выполнено в рамках проекта № 22-25-20102 (соглашение № 22-25-20102 от 22.03.2022 г. с РНФ и соглашение № р-29 от 13.03.2023 г. с Министерством науки и инновационной политики Новосибирской области).

✉ **MELINEGAMLETOVNA@YANDEX.RU**

Для цитирования: Морсина М.Г., Сойнов И.А., Войтов А.В., Пурсанов М.Г., Кулябин Ю.Ю., Ничай Н.Р., Горбатых А.В., Архипов А.Н., Богачев-Прокофьев А.В., Чернявский А.М. Оценка развития легочного русла и результатов двухэтапной коррекции у младенцев с критической формой Тетрады Фалло. 2023;(4):6-15. https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-6-15

Рукопись получена: 20.10.2023 | **Рецензия получена:** 23.10.2023 | **Принята к публикации:** 31.10.2023

© Морсина М.Г., Сойнов И.А., Войтов А.В., Пурсанов М.Г., Кулябин Ю.Ю., Ничай Н.Р., Горбатых А.В., Архипов А.Н., Богачев-Прокофьев А.В., Чернявский А.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

UDC: 616.12-089 + 616.12-008.48
https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-6-15

CC BY NC SA

ISSN 2225-1685 (Print)
ISSN 2305-0748 (Online)

Check for updates

*Meline G. Morsina[1], Ilya A. Soynov[1], Aleksey V. Voitov[1], Manolis G. Pursanov[2], Yury Yu. Kulyabin[1], Nataliya R Nichay[1,4], Artem V. Gorbatykh[3], Aleksey N. Arkhipov[1], Aleksander V. Bogachev-Prokophiev[1], Aleksander M. Chernyavskiy[1]

ASSESSMENT OF THE PULMONARY ARTERIAL GROWTH AND RESULTS OF TWO-STAGE REPAIR IN INFANTS WITH SEVERE FORM OF TETRALOGY OF FALLOT

[1]Meshalkin National Medical Research Center, Rechkunovskaya Str. 15, Novosibirsk 630055, Russian Federation;
[2]Morozov Children's Municipal Clinical Hospital of the Moscow City Health Department, 1/9, 4th Dobryninskiy pereulok, Moscow 119049, Russian Federation;
[3]Almazov National Medical Research Centre, Akkuratova Str. 2, Saint Petersburg 197341, Russian Federation;
[4]Novosibirsk State Medical University, Krasny prospect 52, Novosibirsk 630091, Russian Federation;

***Corresponding author: Meline G. Morsina**, Cardiovascular Surgeon, Cardiosurgical Department No. 1, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation, Rechkunovskaya str, 15, Novosibirsk 630055, Russian Federation, e-mail: melinegamletovna@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-3870-169X
Ilya A. Soynov, Cand. of Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Cardiosurgical Department No. 1, Senior Researcher, Center for New Surgical Technologies, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation, ORCID: 0000-0003-3691-2848
Aleksey V. Voitov, Cand. of Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Cardiosurgical Department No. 1, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation, ORCID: 0000-0003-3797-4899
Manolis G. Pursanov, Dr. of Sci. (Med.), X-ray Endovascular Surgeon, Morozov Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow Health Department, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-1421-1795
Yury Yu. Kulyabin, Cand. of Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Cardiosurgical Department No. 1, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-2361-5847
Nataliya R Nichay, Cand. of Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Cardiosurgical Department No. 1, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-1763-9535
Artem V. Gorbatykh, Cand. Med. Sci. (Med.), Head of Research Laboratory of Interventional Surgery, Endovascular Surgeon, ORCID: 0000-0003-4017-4198
Aleksey N. Arkhipov, Cand. Med. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Head of the Cardiosurgical Department No.1, Senior Researcher, Center for New Surgical Technologies, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation, ORCID: 0000-0003-3234-5436
Alexander V. Bogachev-Prokofiev, Dr. of Sci. (Med.), Chief of department circulatory pathology, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation, ORCID: 0000-0003-4625-4631
Aleksander M. Chernyavskiy, corresponding member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., General Director, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-9818-8678

SUMMARY

Aim: assess of the pulmonary artery growth and the outcomes of complete repair after palliative treatment in infants with critical form of Tetralogy of Fallot
Methods. This was prospective randomized two-center study (2019 to 2022). Its included infants with Tetralogy of Fallot who underwent palliation with either stenting of the right ventricular outflow tract (stent group, n=21) or modified Blalock-Taussig shunt (shunt group, n=21).
Results. In the stent group Nakata index increase from median 104.2 to 208.6 mm^2/m^2, while in the shunt group, it increased from 107.3 to 169.4 mm^2/m^2 ($p<0,01$). Mixed model analysis showed that in stent group the right pulmonary artery growth rate was $2.05*10^{-2}$ z scores/day, which was 3.01 times higher than in the shunt group. In stent group the left pulmonary artery growth rate was $2.3*10^{-2}$ z scores/day, which was 1.47 times higher than in the shunt group. In the stent group, there was one noncardiac-related mortality during the intermediate period. Transannular patch repair of the right ventricular outflow tract was performed in 12 patients (60%) in the stent group and in 15 patients (71.4%) in the shunt group ($p=0.52$) during complete repair. At 8 cases (40%) in the stent group and 6 cases (28.6%) in the shunt group, pulmonary artery replacement was performed. Time to surgical repair was shorter in the stent group ($p=0.046$), while the aortic cross clamp time ($p<0,01$) and cardiopulmonary bypass time ($p<0,01$) were significantly shorter in the shunt group.
Conclusions. Right ventricular outflow tract stenting provides hemodynamic stabilization and uniform growth of the pulmonary artery compared to modified Blalock-Taussig shunt.
Key words: tetralogy of Fallot, pulmonary artery hypoplasia, two-stage repair, stenting of the right ventricular outflow tract, modified Blalock-Taussig shunt.

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.
Information about ethics. The study was performed in accordance with the standards of good clinical practice and the principles of the Helsinki Declaration. The protocol of the study No. 9 was approved at the meeting of the Ethics Committee of the Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. Prior to inclusion in the study, written informed consent was obtained from the participants' guardians.
Conflict of interest: no
Funding. The research was carried out within the framework of project No. 22-25-20102 (agreement No. 22-25-20102 dated 22.03.2022 with the Russian Science Foundation and agreement No. r-29 dated 13.03.2023 with the Ministry of Science and Innovation Policy of the Novosibirsk Region)

✉ MELINEGAMLETOVNA@YANDEX.RU

For citation: Meline G. Morsina, Ilya A. Soynov, Aleksey V. Voitov, Manolis G. Pursanov, Yury Yu. Kulyabin, Nataliya R Nichay, Artem V. Gorbatykh, Aleksey N. Arkhipov, Aleksander V. Bogachev-Prokophiev, Aleksander M. Chernyavskiy. Assessment of the pulmonary arterial growth and results of two-stage repair in infants with severe form of tetralogy of Fallot. Eurasian heart journal. 2023;(4):6-15 (In Russ.). https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-6-15

Received: 10.10.2023 | **Revision Received:** 23.10.2023 | **Accepted:** 31.10.2023

© Meline G. Morsina, Ilya A. Soynov, Aleksey V. Voitov, Manolis G. Pursanov, Yury Yu. Kulyabin, Nataliya R Nichay, Artem V. Gorbatykh, Aleksey N. Arkhipov, Aleksander V. Bogachev-Prokophiev, Aleksander M. Chernyavskiy, 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

Для симптомных младенцев с тетрадой Фалло и низкой массой тела, с сопутствующей патологией наиболее предпочтительным является этапный подход лечения, при котором вначале выполняется паллиативная операция и спустя время отсроченная анатомическая коррекция [1,2]. Однако наиболее значимыми факторами риска для развития неблагоприятных событий, как при одномоментном выполнении анатомической коррекции, так и для формирования модифицированного шунта Блэлок-Тауссиг (мБТШ) являются низкий вес и выраженная гипоплазия легочного русла [1,3,8,25]. В многочисленных исследованиях, у пациентов с синдромом гипоплазии левых отделов сердца, с атрезией легочной артерии и дефектом межжелудочковой перегородки (тип A, B по Tchervenkov) выявлено, что реконструкция выходного отдела правого желудочка приводит к более эффективной реабилитации легочного русла в сравнении с формированием шунта Блэлок-Тауссиг [9-16]. Таким образом, можно предположить, что устранение выраженной обструкции выходного отдела правого желудочка при тетраде Фалло может привести к более эффективному росту центрального легочного русла в сравнении с мБТШ. За последние годы в литературе встречается все больше работ, описывающих эндоваскулярный метод стентирования выходного отдела правого желудочка (ВОПЖ) как альтернативу формированию модифицированного шунта Блэлок-Тауссиг [3-7].

Целью нашего исследования является сравнительная оценка развития легочного русла после двух методов паллиативной помощи (стентирования выходного отдела правого желудочка или формирования модифицированного шунта Блэлок-Тауссиг) и результатов двухэтапной коррекции у младенцев с критической формой тетрады Фалло.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2019 по 2022 год на базе ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» совместно с ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» проведено проспективное рандомизированное двуцентровое исследование. Расчет размера выборки выполнен с помощью приложения G*Power 3.1 (http://gpower.hhu.de). Принимая результаты ретроспективных исследований Dohlen G. и соавторов [5], Zhou T. и соавторов [26], было рассчитано, что 21 пациента в каждой из двух групп будет достаточно для воспроизведения разницы по индексу Nakata к этапу радикальной коррекции после паллиативного вмешательства. Мощность исследования 80%. В соответствии с критериями включения и не включения (рис. 1) из 47 пациентов в исследование набрано 42 младенца, которым выполнена этапная коррекция порока. После рандомизации путем случайных цифр дети были разделены на две группы (по 21 пациенту в каждой группе) в зависимости от метода паллиативного лечения (стентирование ВОПЖ либо формирование мБТШ). Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

Данная работа посвящена сравнительной оценке степени развития центрального легочного русла после паллиативного вмешательства, описанию осложнений в межэтапном периоде и результатам отсроченной анатомической коррекции.

Первичной конечной точкой являлась: степень развития центрального легочного русла через 3 месяца после паллиативной операции. Эффект от паллиативного лечения считался достигнутым при индексе Nakata ≥200 мм^2/м^2 (результат оценивался с помощью бинарной логистической регрессии).

Вторичные конечные точки:

- сравнительная оценка роста центрального легочного русла к моменту отсроченной анатомической коррекции (результаты проанализированы с помощью смешанной модели);
- частота реинтервенций и летальность в межэтапном периоде;
- сравнительная оценка результатов отсроченной анатомической коррекции;
- вариант реконструкции выходного отдела правого желудочка при отсроченной радикальной коррекции (трансаннулярная пластика, имплантация клапансодержащего ксенокондуита легочной артерии).

Динамика роста клапана, ствола легочной артерии, правой и левой ветвей легочной артерии на уровне бифуркации оценивалась с помощью серии эхокардиографических исследований, выполненных до паллиативного лечения, амбулаторно в межэтапном периоде, к моменту отсроченной анатомической коррекции. Результаты проанализированы индексированными показателями z score [19]. Для уточнения анатомии выходного отдела правого желудочка, степени гипоплазии легочного русла, анатомии коронарных артерий до паллиативного вмешательства и спустя 3 месяца проводилась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастированием. Степень гипоплазии легочного русла оценивалась с помощью индекса Nakata [17,18].

Хирургическая техника

Стентирование выходного отдела правого желудочка

Процедура ангиопульмонографии с вентрикулографией правого желудочка, стентирование выходного отдела правого же-

Критерии включения:

вес менее 4 кг;

частые одышечно-цианотические приступы с десатурацией ниже 75%, на фоне проводимой медикаментозной терапии;

выраженная гипоплазия центрального легочного русла (z score <-2, индекс Nakata <150);

наличие тяжелой сопутствующей некардиальной патологии (инфекционный процесс, неврологическое поражение, бронхолегочная дисплазия и т.д.)

Критерии не включения:

наличие тяжелой генетической патологии;

наличие гемодинамически значимых коронарно-правожелудочковых фистул;

мультифокальный легочный кровоток;

неконфлюентные легочные артерии;

наличие сопутствующей кардиальной патологии (например, атриовентрикулярной коммуникации, гипоплазии левого желудочка и др.);

ранее выполненные хирургические вмешательства

Рисунок 1. Критерии включения и не включения в исследование

Figure 1. Inclusion and exclusion criteria for the study

лудочка осуществлялись в интервенционной операционной в условиях интубационного наркоза с искусственной вентиляцией легких и миорелаксацией. Выбор диаметра стента определялся из расчета диаметра наиболее узкого места пути оттока в легочную артерию в фазу диастолы плюс 1–2 мм. Стент устанавливался на всем протяжении выходного отдела правого желудочка. В случае выраженного комбинированного стеноза стент пересекал клапан легочной артерии.

Радикальная коррекция

Во всех случаях операция выполнялась в условиях искусственного кровообращения, умеренной гипотермии, с применением кардиоплегического раствора Кустадиол. Выбор метода реконструкции выходного отдела правого желудочка был обусловлен оценкой риска развития правожелудочковой недостаточности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Реабилитация легочного русла

Проведена сравнительная оценка динамики роста центрального легочного русла от момента паллиативной помощи до отсроченной анатомической коррекции с помощью индексированных показателей. При межгрупповом сравнении степень развития центрального легочного русла в группах стент и шунт до паллиативного лечения не отличалась.

К моменту радикальной коррекции роста клапана легочной артерии в исследуемых группах не выявлено (p=0,5 в группе стент, p=0,1 в группе шунт). Однако отмечается развитие ветвей легочной артерии. За период наблюдения медиана z score правой легочной артерии в группе стент увеличилась с −2,3 до 0,08 (p<0,01); в группе шунт – с −2,3 до −1,5 (p<0,01) соответственно.

Примечание/Note: ВОПЖ – выходной отдел правого желудочка (RVOT – right ventricular outflow tract); мБТШ – модифицированный шунт Блэлок-Тауссиг (mBTS – modified Blalock-Taussig shunt); ТАП – трансаннулярная пластика (TAP – transannular patch)

Рисунок 2. Дизайн исследования
Figure. 2. Study design

Таблица 1. Межгрупповое сравнение развития легочного русла от момента паллиативного лечения до радикальной коррекции
Table 1. Between-group comparison of pulmonary arterial growth from palliative procedures to complete repair

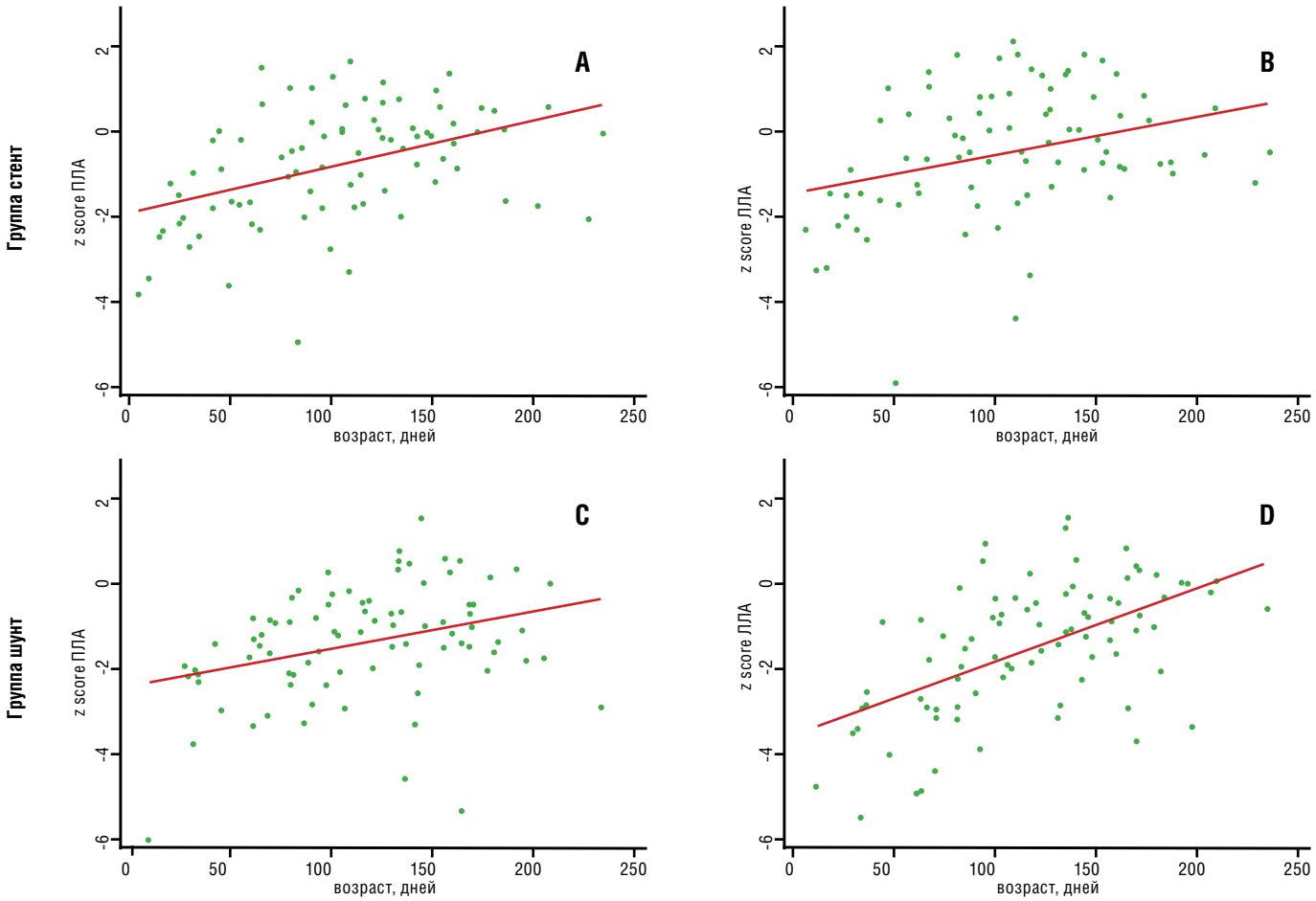
Характеристика	Показатели перед РК		P value	Характеристика	Группа шунт		P value
	группа стент (n=20)	группа шунт (n=21)			группа стент (n=20)	группа шунт (n=21)	
z score клЛА	−3,2 (−4,1;−2,6)	−3,1 (−4,5;−2,4)	0,7	Δz score клапана ЛА	0,35 (−0,34;1,1)	0,48 (-0,67;2,19)	0,6
z score стЛА	−1,6 (−2,4;−0,8)	−2,6 (−3,7;−1,9)	**0,02**	Δz score ствол ЛА	2,03 (0,49;2,77)	1,59 (0,4;2,32)	0,3
z score ПЛА	0,08 (−0,4;0,9)	−1,5 (−2,1;−0,6)	**<0,01**	Δz score ПЛА	2,2 (1,7;3,5)	1,1 (0,8;1,97)	**<0,01**
z score ЛЛА	0,5 (−0,4;1,7)	−0,3 (−0,5;0,5)	**0,049**	Δz score ЛЛА	2,6 (1,7;3,6)	1,6 (1,1;2,4)	**0,02**
Индекс Nakata	208,6 (173;266)	169,4 (139,7;187,1)	**<0,01**	ΔИндекс Nakata	105,2 (64,8;137,8)	58,2 (50,3;83,6)	**0,01**

Медиана z score левой легочной артерии в группе стент выросла с –2,1 до 0,5 (p<0,01); в группе шунт с –1,9 до –0,25 (p<0,01). На рисунке 3 представлены все измерения ветвей легочных артерий по данным эхокардиографии. Также динамика роста легочных артерий по z score за период наблюдения представлена в таблице 1 и рисунке 4. По данным МСКТ с контрастированием через 3 месяца после паллиативного лечения также отмечен рост легочного русла по индексу Nakata в среднем с 104,2 мм²/м² до 208,6 мм²/м² в группе стент (p<0,01) и с 107,3 мм²/м² до 169,4 мм²/м² в группе шунт (p<0,01). К этапу радикальной коррекции при межгрупповом сравнении показатели z score правой и левой легочных артерий, индекса Nakata в группе стент достоверно выше, чем в группе шунт (p<0,01; p=0,049 и p<0,01 соответственно). Результаты межгруппового сравнения индексированных показателей z score перед радикальной коррекцией и прирост z score за период наблюдения представлены в таблице 2.

Таблица 2. Межгрупповое сравнение индексированных показателей z score перед радикальной коррекцией и прирост z score за период наблюдения

Table 2. Between-group comparison of indexed z score before complete repair and z score growth during the observation period

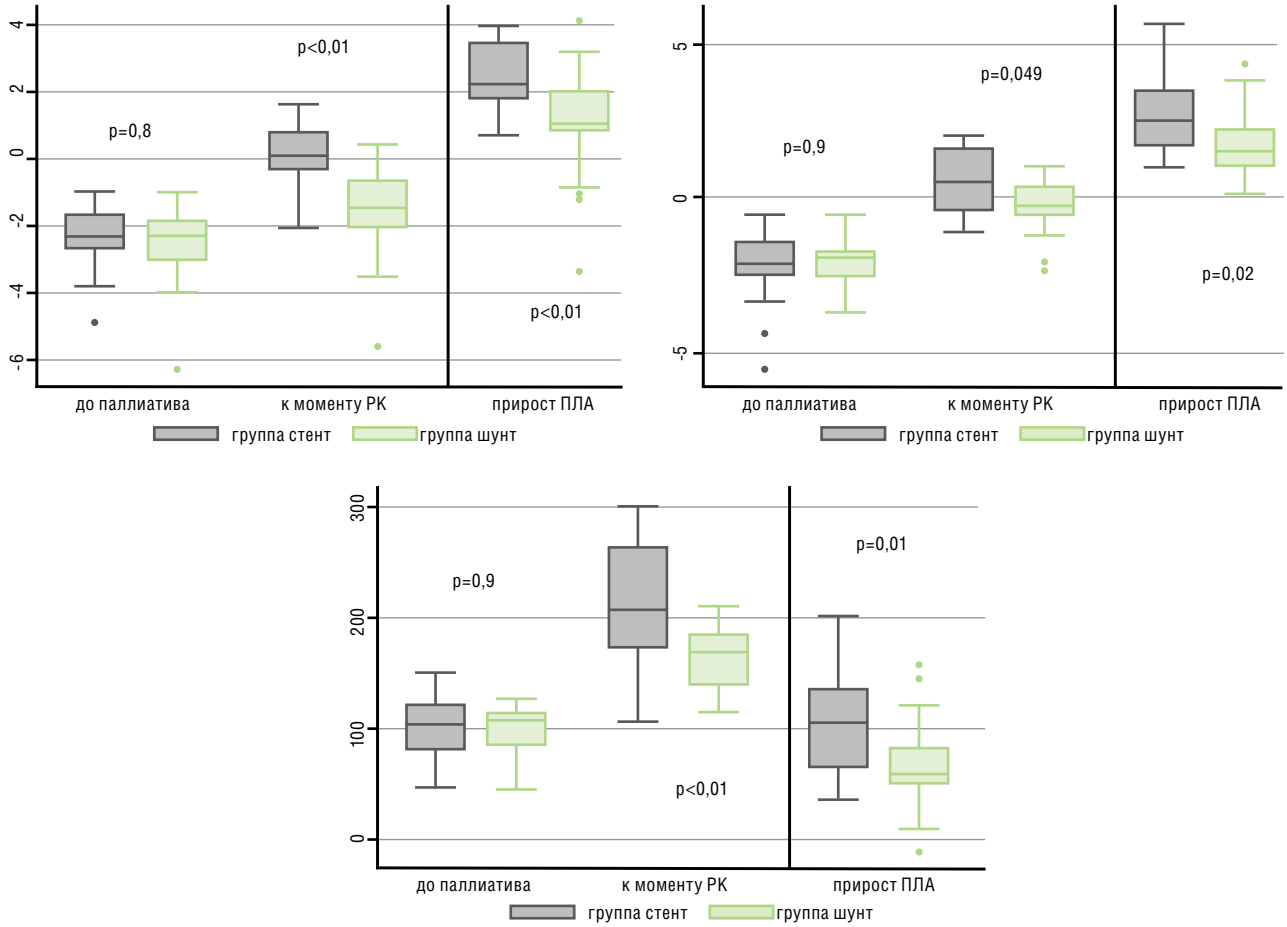
Характеристика	группа стент		P value	группа шунт		P value
	до паллиатива (n=21)	к этапу РК (n=20)		до паллиатива (n=21)	к этапу РК (n=21)	
z score клЛА	–3,3 (–4,5;–2,8)	–3,2 (–4,1;–2,6)	0,5	–3,8 (–5,7;–2,7)	–3,1(–4,5;–2,4)	0,1
z score стЛА	–3,8 (–4,7;–2,8)	–1,6 (–2,4;–0,8)	<0,01	–3,9 (–4,3;–3,5)	–2,6 (–3,7;–1,9)	0,01
z score ПЛА	–2,3 (–2,8;–1,7)	0,08 (–0,4;0,9)	<0,01	–2,3 (–3;–1,9)	–1,5 (–2,1;–0,6)	<0,01
z score ЛЛА	–2,1 (–2,4;–1,3)	0,5 (–0,4;1,7)	<0,01	–1,9 (–2,5;–1,7)	–0,25 (–0,53;0,47)	<0,01
Индекс Nakata	104,2 (81,5;122,3)	208,6 (173;266)	<0,01	107,3 (85,1;115,1)	169,4 (139,7;187,1)	<0,01



Примечание/Note: КлЛА – клапан легочной артерии (PV – pulmonary valve); ПЛА – правая легочная артерия (RPA – right pulmonary artery); ЛЛА – левая легочная артерия (LPA – left pulmonary artery); РК – радикальная коррекция (CR – complete repair).

Рисунок 3. Развитие ветвей легочной артерии (по z score) за период наблюдения в группах стент и шунт. A, B – развитие ветвей легочной артерии в группе стент; C, D – развитие ветвей легочной артерии в группе шунт. Красной линией отмечена линия предикции развития легочной артерии

Figure 3. Development of pulmonary artery branches (according to z score) during the observation period in the stent and shunt groups. A, B – development of pulmonary artery branches in the stent group; C, D – development of pulmonary artery branches in the shunt group. The red line marks the line for predicting the development of the pulmonary artery



Примечание/Note: КлЛА – клапан легочной артерии (PV – pulmonary valve); ПЛА – правая легочная артерия (RPA – right pulmonary artery); ЛЛА – левая легочная артерия (LPA – left pulmonary artery); РК – радикальная коррекция (CR – complete repair).

Прирост клЛА (Δz score) = z score клЛА перед РК – z score клЛА до паллиатива (PV growth (Δz score) = z score PV before CR – z score PV before palliative procedures).

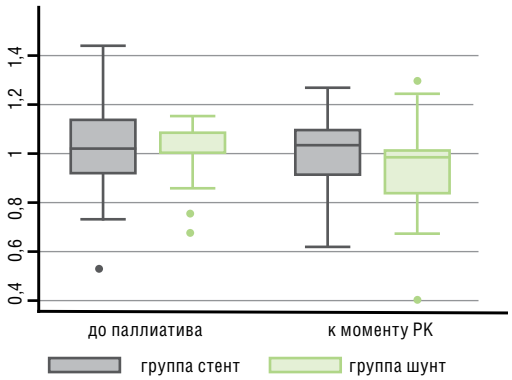
Рисунок 4. Межгрупповое сравнение развития ветвей легочной артерии от момента паллиативного лечения до радикальной коррекции

Figure. 4. Between-group comparison of pulmonary arterial growth from palliative procedures to complete repair

С помощью соотношения диаметров ПЛА/ЛЛА установлено, что после стентирования выходного отдела отмечается тенденция к более равномерному развитию ветвей легочной артерии, чем после формирования модифицированного шунта Блэлок-Тауссиг (рис. 5).

Для сравнительной оценки скорости роста центрального легочного русла в исследуемых группах выполнен анализ смешанной модели (табл. 3). В результате которой выявлено, что стентирование ВОПЖ приводит к росту правой легочной артерии со скоростью $2{,}05*10^{-2}$ z score/день, что в 3,01 раз превышает показатель в $0{,}68*10^{-2}$ z score/день группы шунт. Скорость роста левой легочной артерии в группе стент $2{,}23*10^{-2}$ z score/день, что в 1,47 раз больше, чем в группе шунт с показателем $1{,}56*10^{-2}$ z score/день. Ни один из независимых предикторов (недоношенность, новорожденность, вес перед паллиативным лечением) достоверно не повлияли на скорость роста легочных артерий.

С целью определения факторов, влияющих на достижение индекса Nakata ≥200 мм²/м² в исследуемых группах выполнена бинарная логистическая регрессия, в результате которой получено, что стентирование выходного отдела правого желудочка увеличивает шанс достижения индекса Nakata ≥200 мм²/м² в 7,78 раз чаще, в сравнении с формированием модифицированного шунта Блэлок-Тауссиг. Результаты представлены в таблице 4.



Примечание/Note: РК – радикальная коррекция (CR – complete repair).

Рисунок 5. Равномерность развития ветвей легочных артерий (соотношение ПЛА/ЛЛА) от момента паллиативной помощи до радикальной коррекции

Figure 5. Uniform of growth of the branch pulmonary arteries (RPA/LPA ratio) from palliative procedures to complete repair.

Межэтапный период

У одного пациента (4,8%) спустя 76 дней после стентирования выходного отдела правого желудочка зафиксировано тяжелое течение инфекционного процесса с развитием сепсиса, послужившим причиной летального исхода. В остальных случаях осложнений, приведших к госпитализации в межэтапном периоде, повторных реинтервенций не выявлено.

Радикальная коррекция

Отсроченная анатомическая коррекция выполнена у 20 пациентов группы стент в среднем спустя 97 (92;118) дней после паллиативного вмешательства и у 21 младенцев группы шунт спустя 109 (106;128) дней соответственно. Общие характеристики пациентов перед оперативным лечением представлены в таблице 5.

У пациентов 1-ой группы стент располагался на всем протяжении выходного отдела правого желудочка с врастанием структур голометаллического стента в гипертрофированные септо-париетальные трабекулы ВОПЖ. У 12 из 20 детей (55%) стент пересекал клапан легочной артерии, в оставшихся 9 (45%) случаях располагался изолированно в выходном отделе правого желудочка.

В обеих группах после паллиативного лечения сохранялась гипоплазия клапана легочной артерии с медианой z score –3,2 в группе стент и медианой z score –3,1 в группе шунт; створки клапана в большинстве случаев были представлены фиброзно измененными валиками. В связи с сохраняющейся выраженной гипоплазией, нативный клапан при радикальной коррекции во всех случаях был пересечен. Интраоперационно при ревизии, ранее имплантированные стенты не были деформированы, проходимы, покрыты фиброзной тканью по периметру. В процессе эксплантации стент постепенно иссекался из выходного отдела правого желудочка и извлекался из ствола легочной артерии без значимых технических проблем. В случае трансаннулярного расположения, одномоментно резецировались фи-

Таблица 3. Смешанная модель для сравнительной оценки скорости роста центрального легочного русла в исследуемых группах
Table 3. Mixed model analysis for comparison of the central pulmonary artery growth rate in the study groups)

	Ствол ЛА	p	ПЛА	p	ЛЛА	p
Группа стент (z score/день)	$2,15*10^{-2}$	<0,01	$2,05*10^{-2}$	<0,01	$2,3*10^{-2}$	<0,01
Группа шунт (z score/день)	$1,23*10^{-2}$	<0,01	$0,68*10^{-2}$	0,02	$1,56*10^{-2}$	<0,01
Отношение скорости роста легочной артерии группы стент/группы шунт	1,75		3,01		1,47	
Недоношенность	–0,337	0,49	0,17	0,68	0,22	0,5
Новорожденность	0,046	0,9	–0,27	0,5	–0,16	0,6

Примечание/Note: ЛА – легочная артерия (PA – pulmonary artery); ПЛА – правая легочная артерия (RPA – right pulmonary artery); ЛЛА – левая легочная артерия (LPA – left pulmonary artery)

Таблица 4. Бинарная логистическая регрессия для оценки факторов, влияющих на достижение индекса Nakata ≥200 мм²/м² к моменту отсроченной анатомической коррекции
Table 4. Binary logistic regression to assess factors influencing the achievement of a Nakata index ≥200 mm²/m² at the time of complete repair

Переменная	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p-значение	ОШ (95% ДИ)	p-значение
Возраст	0,986 (0,964; 1,007)	0,212	1,017 (0,983; 1,059)	0,354
Недоношенность	0,846 (0,107; 4,987)	0,858	0,200 (0,007; 3,066)	0,288
Группа	**9,000 (2,180; 48,321)**	**0,004**	**7,777 (1,612; 49,924)**	**0,016**
Длительность межэтапного периода	0,999 (0,991; 1,004)	0,641	0,998 (0,990; 1,003)	0,429

Таблица 5. Общая характеристика пациентов перед радикальной коррекцией
Table 5. Patient characteristics prior to complete repair

Характеристики	Группа стент	Группа шунт	p
Возраст, дней	151(136;192,5)	182(166;200)	0,08
Вес, кг	6,1(5,67;6,91)	6,2(5,7;6,6)	0,98
$SatO_2$, %	**89,5(86;93)**	**83(78;85)**	**<0,01**
ФВ ЛЖ, %	77(68,5;78,5)	71(68;73)	0,13
ФИП ПЖ, %	45(42;50)	45(43;50)	0,7
Диаметр ВОПЖ, мм	**4,9(4,2;5)**	**3,2(3;4)**	**<0,01**
Пиковый градиент давления ВОПЖ, мм рт. ст.	**70(55;75)**	**100(85;110)**	**<0,01**
Пиковый градиент клЛА, мм рт. ст.	**80(67;92,5)**	**106(95;116)**	**<0,01**

Примечание/Note: ВОПЖ – выходной отдел правого желудочка (RVOT – right ventricular outflow tract); клЛА – клапан легочной артерии (PV – pulmonary valve); ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка (LVEF – left ventricular ejection fraction); ФИП ПЖ – фракция выброса правого желудочка (RVEF – right ventricular ejection fraction)

брозированные створки клапана легочной артерии. У 12 (60%) из 20 пациентов группы стент и 15 (71,4%) из 21 детей группы шунт выполнена трансаннулярная пластика выходного отдела правого желудочка (p=0,52). У 8 детей (40%) группы стент и у 6 (28,6%) в группе шунт выполнено протезирование пути оттока в легочную артерию клапансодержащим ксенокондуитом Contegra №12 (Medtronic, USA) (p=0,52). В связи с деформацией и стенозом легочной артерии в области ранее сформированого шунта, реконструкция пути оттока в легочную артерию дополнялась пластикой стенозированной ветви.

В группе шунт длительность операции была достоверно дольше (p=0,046), в сравнении с группой стент, что обусловлено спаечным процессом в полости перикарда (табл. 6). Однако учитывая дополнительную трату времени на эксплантацию стента из выходного отдела правого желудочка – длительность окклюзии аорты, искусственного кровообращения в группе стент достоверно больше (p<0,01 и p<0,01 соответственно). В связи с развитием выраженной правожелудочковой недостаточности в раннем послеоперационном периоде у одного пациента группы стент (5%) и еще одного – группы шунт (4,8%) после трансаннулярной пластики, потребовалась установка экстракорпоральной мембранной оксигенации (в течение 10 дней пациенту группы стент и в течение 5 дней – в группе шунт) с дальнейшим благоприятным исходом. Также в исследуемых группах зарегистрировано по одному случаю стентирования ветвей легочных артерий после протезирования легочной артерии. В группе шунт в одном случае (4,8%) потребовалась пликация левого купола диафрагмы на 8-е сутки после операции. За период стационарного лечения летальных исходов не выявлено (p>0,99).

ОБСУЖДЕНИЕ

Стентирование выходного отдела правого желудочка является потенциально достойной альтернативой формированию модифицированного шунта Блэлок-Тауссиг, обладая такими преимуществами как: антеградный пульсирующий ток венозной крови в легочное русло с большим насыщением артериальной крови кислородом; быстрая стабилизация гемодинамики и перфузии органов за счет отсутствия снижения диастолического артериального давления [2,4,21-24].

В рамках нашего проспективного двухцентрового рандомизированного исследования проведена сравнительная оценка результатов двух методов паллиативной помощи – стентирования выходного отдела правого желудочка и формирования модифицированного шунта Блэлок-Тауссиг. С изучением их влияния на развитие легочного русла, описанием крупных кардиоваскулярных событий в межэтапном периоде и оценкой непосредственных результатов радикальной коррекции.

Ряд исследований подтверждает, что стентирование выходного отдела правого желудочка при критической форме тетрады Фалло является эффективной и безопасной процедурой с летальностью 0% [Sandoval J. P. et al], 1,7% [Quandt D, et al] в раннем послеоперационном периоде. А результаты отсроченного хирургического лечения после стентирования ВОПЖ сопоставимы с данными первичной анатомической коррекции детей более старшей возрастной группы [25]. В нашем исследовании летальность в раннем послеоперационном периоде после паллиативного лечения также составила 0%. Отмечен лишь 1 летальный исход (4,8%) в межэтапном периоде у пациента группы стент, связанный с некардиальной патологией.

В остальном больших кардиоваскулярных событий в исследуемых группах в межэтапном периоде не выявлено. Однако в литературе описаны случаи сохраняющейся десатурации после стентирования ВОПЖ, обусловленной образующейся обструкцией в проксимальной части выводного тракта правого желудочка, деформирующей соответствующий участок стента. В подобных ситуациях проводилась баллонная ангиопластика либо установка еще одного стента с заходом на предыдущий [2,5-8,25]. Ряд авторов приводят случаи сохраняющейся десатурации после стентирования ВОПЖ, потребовавшие дополнительного формирования мБТШ [7,25]. В свою очередь после формирования мБТШ отмечены случаи тромбоза, требовавшие повторного формирования шунта либо стентирования пути оттока в легочную артерию [3,7,8].

При оценке влияния обоих методов паллиативного лечения на рост легочного русла в работе показано, что стентирование выходного отдела правого желудочка приводит к более быстрому, значимому и равномерному развитию легочного рус-

Таблица 6. Интраоперационные и послеоперационные показатели
Table 6. Intraoperative and postoperative variables

Характеристики	Группа стент	Группа мБТШ	p
Окклюзия аорты, часов	**71 (64;85)**	**41 (30;48)**	**<0,01**
Длительность искусственного кровообращения, часов	**104 (96;130,5)**	**77 (63;85)**	**<0,01**
Длительность операции, часов	**241 (180;290)**	**315 (270;360)**	**0,046**
Длительность инотропной поддержки, часов	38 (10;60)	36 (24;72)	0,4
Длительность ИВЛ, часов	**15,5 (4;43)**	**24(24;36)**	**0,04**
Длительность лечения в ОРИТ, дней	3 (2;5)	2 (2;3)	0,08
ФВ ЛЖ, %	70,5 (61;75)	68 (65;73)	0,8
ФИП ПЖ, %	48(45,5;50)	45(42;50)	0,2
Градиент давления ВОПЖ/ЛА, мм рт. ст.	16 (9;24)	16 (11;19)	0,8
Осложнения, n (%)	2 (10%)	3 (14%)	0,9
Длительность госпитализации, дней	15 (12;20)	16 (15;22)	0,2

Примечание/Note: ИВЛ – искусственная вентиляция легких (ALV – artificial lung ventilation); ОРИТ – отделение реанимации (ICU – intensive care unit); ВОПЖ – выходной отдел правого желудочка (RVOT – right ventricular outflow tract); ЛА – легочная артерия (PA – pulmonary artery); ПЛА – правая легочная артерия (RPA – right pulmonary artery); ЛЛА – левая легочная артерия (LPA – left pulmonary artery)

ла в сравнении с формированием модифицированного шунта Блэлок-Тауссиг (рис. 4, 5, табл. 1). За период наблюдения в группе стент прирост правой легочной артерии (Δz score) составил 2,2, что достоверно больше чем в группе шунт с показателем в 1,1. Аналогичная картина наблюдается с левой легочной артерией: в группе стент Δz score 2,6, что достоверно превышает показатель группы шунт в 1,6. С помощью смешанной модели также установлено, что скорость роста правой и левой легочных артерий достоверно больше в группе стент (табл. 3). В ретроспективных исследованиях ряда авторов [Quandt и соавт.; McGovern и соавт.; Dohlen и соавт.; Stumper и соавт.] приведены аналогичные результаты, подтверждающие более быстрый и равномерный рост ветвей легочных артерий после стентирования пути оттока в легочную артерию. В работах группы авторов из Торонто описано, что у 80% пациентов на момент стентирования пути оттока в легочную артерию индекс Nakata был <100 мм^2/м^2, в то время как к этапу радикальной коррекции только у 16% детей индекс Nakata оставался меньше 100 мм^2/м^2 [25]. В исследовании Dohlen и соавт. описано увеличение индекса Nakata в среднем с 56 мм^2/м^2 (21–77) до 150 мм^2/м^2 (123–231) [5]. В нашем исследовании в группе стент прирост (Δ) индекса Nakata составил 105,2 мм^2/м^2, что достоверно больше чем в группе шунт с показателем 58,2 мм^2/м^2. По результатам бинарной логистической регресии отмечено, что стентирование увеличивает шанс достижения индекса Nakata ≥200 мм^2/м^2 в 7,78 раз чаще, в сравнении с формированием модифицированного шунта Блэлок-Тауссиг.

Одним из немаловажных вопросов является реконструкция выходного отдела правого желудочка при отсроченной радикальной коррекции. Коллеги из Бирменгема в одноцентровом ретроспективном исследовании описывают, что тип реконструкции выходного отдела правого желудочка после стентирования ВОПЖ или формирования мБТШ был схожим [7]. В 58% случаев после стентирования ВОПЖ и 59% после формирования мБТШ выполнена трансаннулярная пластика выходного отдела правого желудочка. В 30% после стентирования и 31% после формирования шунта выполнено протезирование легочной артерии. Также отмечено, что число пластических вмешательств на ветвях легочных артерий после стентирования ВОПЖ меньше (15%), в сравнении с результатами после формирования мБТШ (31%).

По результатам нашего исследования тип реконструкции пути оттока в легочную артерию в исследуемых группах статистически не отличался. В 12 (60%) случаях из 20 в группе стент и 15 (71,4%) из 21 – в группе шунт выполнена трансаннулярная пластика выходного отдела правого желудочка. У 8 детей (40%) группы стент и у 6 (28,6%) в группе шунт выполнено протезирование пути оттока в легочную артерию. Выбор способа реконструкции был обусловлен оценкой риска развития правожелудочковой недостаточности. У всех пациентов группы шунт потребовалось дополнительное пластическое вмешательство на стенозированной после формирования мБТШ легочной артерии. В одном случае у пациента группы стент после протезирования легочной артерии выявлены устьевые стенозы ветвей легочной артерии, потребовавшие дополнительного стентирования. При межгрупповом сравнении длительность операции радикальной коррекции в группе стент была достоверно короче. В то время как длительность окклюзии аорты и искусственного кровообращения достоверно выше в группе стентирования ВОПЖ, что можно объяснить дополнительным временем, необходимым для эксплантации стента из выходного отдела правого желудочка.

Ограничения исследования

Учитывая слишком малый процент детей с тяжелой формой тетрады Фалло, размер выборки в рамках проспективного рандомизированного исследования ограничен 21 пациентами в каждой группе. Что может быть не достаточным для определения наличия или отсутствия разницы в некоторых исследуемых параметрах и ограничивать значимость полученных результатов.

Заключение

Стентирование выходного отдела правого желудочка является безопасной процедурой, обеспечивающей более быстрое, значимое и равномерное развитие легочного русла в сравнении с формированием модифицированного шунта Блэлок-Тауссиг.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

1. *Al Habib HF, Jacobs JP, Mavroudis C, Tchervenkov CI, O'Brien SM, Mohammadi S, Jacobs ML. Contemporary patterns of management of tetralogy of Fallot: data from the Society of Thoracic Surgeons Database. Ann Thorac Surg. 2010 Sep;90(3):813–820. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.03.110*
2. *Barron DJ. Tetralogy of Fallot: controversies in early management. World J Pediatr Congenit Heart Surg. 2013 Apr;4(2):186–191. https://doi.org/10.1177/2150135112471352*
3. *Petrucci O, O'Brien SM, Jacobs ML, Jacobs JP, Manning PB, Eghtesady P. Risk factors for mortality and morbidity after the neonatal Blalock-Taussig shunt procedure. Ann Thorac Surg. 2011 Aug;92(2):642–652. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.02.030*
4. *Quandt D, Ramchandani B, Stickley J, Mehta C, Bhole V, Barron DJ, Stumper O. Stenting of the Right Ventricular Outflow Tract Promotes Better Pulmonary Arterial Growth Compared With Modified Blalock-Taussig Shunt Palliation in Tetralogy of Fallot-Type Lesions. JACC Cardiovasc Interv. 2017 Sep 11;10(17):1774–1784. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.06.023*
5. *Dohlen G, Chaturvedi RR, Benson LN, Ozawa A, Van Arsdell GS, Fruitman DS, Lee KJ. Stenting of the right ventricular outflow tract in the symptomatic infant with tetralogy of Fallot. Heart. 2009 Feb;95(2):142–147. https://doi.org/10.1136/hrt.2007.135723*
6. *Stumper O, Ramchandani B, Noonan P, Mehta C, Bhole V, Reinhardt Z, Dhillon R, Miller PA, de Giovanni JV. Stenting of the right ventricular outflow tract. Heart. 2013 Nov;99(21):1603–1608. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304155*
7. *Quandt D, Ramchandani B, Penford G, Stickley J, Bhole V, Mehta C, Jones T, Barron DJ, Stumper O. Right ventricular outflow tract stent versus BT shunt palliation in Tetralogy of Fallot. Heart. 2017 Dec;103(24):1985-1991. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310620*
8. *Barron DJ, Jegatheeswaran A. How and When Should Tetralogy of Fallot be Palliated Prior to Complete Repair? Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu. 2021;24:77-84. https://doi.org/10.1053/j.pcsu.2021.02.002*
9. *François Godart; Shakeel A Qureshi; Ary Simha; Philip B Deverall; David R Anderson; Edward J Baker; Michael Tynan (1998). Effects of modified and classic Blalock-Taussig shunts on the pulmonary arterial tree. Ann Thorac Surg. 1998 Aug;66(2):512-7; discussion 518. https://doi.org/10.1016/s0003-4975(98)00461-5*
10. *Joseph Caspi; Timothy W. Pettitt; Theodorus Mulder; Aluizio Stopa. Development of the Pulmonary Arteries After the Norwood Procedure: Comparison Between Blalock-Taussig Shunt and Right Ventricular–Pulmonary Artery Conduit. Ann Thorac Surg. 2008 Oct;86(4):0–1304. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.06.016*
11. *Rumball, Elizabeth M., McGuirk, Simon P., Stümper, Oliver, Laker, Simon J., de Giovanni, Joseph V., Wright, John G., Barron, David J., Brawn, William J. The RV–PA conduit stimulates better growth of the pulmonary arteries in hypoplastic left heart syndrome. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2005 May;27(5):801–806. https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2005.01.061*
12. *Jay D. Pruetz; Sarah Badran; Fred Dorey; Vaughn A. Starnes; Alan B. Lewis. Differential branch pulmonary artery growth after the Norwood procedure with right ventricle–pulmonary artery conduit versus modified Blalock–Taussig shunt in hypoplastic left heart syndrome.*

J Thorac Cardiovasc Surg. 2009 Jun;137(6):1342–1348. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.03.019

13. *Andrew C. Fiore; Courtney Tobin; Saadeh Jureidini; Mohammad Rahimi; Eric S. Kim; Kenneth Schowengerdt. A Comparison of the Modified Blalock-Taussig Shunt With the Right Ventricle-to-Pulmonary Artery Conduit. Ann Thorac Surg. 2011 May;91(5):1479–1485. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.11.062*
14. *Jo T. K. et al. Outcome of neonatal palliative procedure for pulmonary atresia with ventricular septal defect or tetralogy of Fallot with severe pulmonary stenosis: experience in a single tertiary center. Korean J Pediatr. 2018 Jul;61(7):210-216. https://doi.org/10.3345/kjp.2018.61.7.210*
15. *Zheng S., Yang K., Li K., Li S. Establishment of right ventricle-pulmonary artery continuity as the first-stage palliation in older infants with pulmonary atresia with ventricular septal defect may be preferable to use of an arterial shunt. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2014 Jul;19(1):88–94. https://doi.org/10.1093/icvts/ivu052*
16. *Lenoir M. et al. Outcomes of palliative right ventricle to pulmonary artery connection for pulmonary atresia with ventricular septal defect. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2017;52(3):590-598. https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx194*
17. *Di Donato, Roberto M.; Jonas, Richard A.; Lang, Peter; Rome, Jonathan J.; Mayer, John E.; Castaneda, Aldo R. Neonatal repair of tetralogy of Fallot with and without pulmonary atresia. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 1991; 101(1):126–137. https://doi.org/10.1016/s0022-5223(19)36802-3*
18. *Audrey C Marshall; Barry A Love; Peter Lang; Richard A Jonas; Pedro J del Nido; John E Mayer; James E Lock. Staged repair of tetralogy of Fallot and diminutive pulmonary arteries with a fenestrated ventricular septal defect patch. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003 Nov;126(5):1427–1433. https://doi.org/10.1016/s0022-5223(03)01182-6*
19. *Chubb, Henry; Simpson, John M. The use of Z-scores in paediatric cardiology. Annals of Pediatric Cardiology. 2012;5(2):179–84. https://doi.org/10.4103/0974-2069.99622*
20. *Pettersen, Michael D.; Du, Wei; Skeens, Mary Ellen; Humes, Richard A. Regression Equations for Calculation of Z Scores of Cardiac Structures in a Large Cohort of Healthy Infants, Children, and Adolescents: An Echocardiographic Study. Journal of the American Society of Echocardiography. 2008 Aug;21(8):922-934.. https://doi.org/10.1016/j.echo.2008.02.006*
21. *Dryzek P, Mazurek-Kula A, Moszura T, Sysa A. Right ventricle outflow tract stenting as a method of palliative treatment of severe tetralogy of Fallot. Cardiol J. 2008;15(4):376-9. PMID: 18698548*
22. *Cools, Bjorn; Boshoff, Derize; Heying, Ruth; Rega, Filip; Meyns, Bart; Gewillig, Marc. Transventricular balloon dilation and stenting of the RVOT in small infants with tetralogy of fallot with pulmonary atresia. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2013 Aug 1;82(2):260–265. https://doi.org/10.1002/ccd.24548*
23. *Niall Linnane, Mohamed Al Nasef, Colin J. McMahon, Jonathan McGuinness, Brian McCrossan, Paul Oslizlok, Kevin P. Walsh, Damien Kenny. Right ventricular outflow tract stenting in symptomatic infants without the use of a long delivery sheath. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2021;98(2):275-281. https://doi.org/10.1002/ccd.29708*
24. *Nokhrin, Andrey V.; Tarasov, Roman S.; Mukhamadiyarov, Rinat A.; Shishkova, Daria K.; Kutikhin, Anton G.; Dzyuman, Anna N.; Khlusov, Igor A.; Barbarash, Leonid S. Two stage approach for surgical treatment of tetralogy of Fallot in underweight children: Clinical and morphological outcomes. Journal of Cardiac Surgery. 2019;34(5):293-299. https://doi.org/10.1111/jocs.14031*
25. *Sandoval, Juan Pablo; Chaturvedi, Rajiv R.; Benson, Lee; Morgan, Gareth; Van Arsdell, Glen; Honjo, Osami; Caldarone, Christopher; Lee, Kyong-Jin. Right Ventricular Outflow Tract Stenting in Tetralogy of Fallot Infants With Risk Factors for Early Primary Repair. Circulation: Cardiovascular Interventions. 2016 Dec;9(12):e003979. https://doi.org/10.1161/circinterventions.116.003979*
26. *Zhou Tingwen; Wang Yixuan; Liu Junwei; Wang Yin; Wang Yongjun; Chen Si; Zhou Cheng; Dong Nianguo. Pulmonary artery growth after Modified Blalock-Taussig shunt: A single center experience. Asian Journal of Surgery, 2020;43(2):428-437. https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2019.06.002*

УДК 616.131-089
https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-16-22

ISSN 2225-1685 (Print)
ISSN 2305-0748 (Online)

Check for updates

***Клинкова А.С., Каменская О.В., Логинова И.Ю., Поротникова С.С., Едемский А.Г., Ломиворотов В.Н., Чернявский А.М.**

ДИНАМИКА СОЦИАЛЬНО-ТРУДОВОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ ПЕРЕНЕСШИХ ЛЕГОЧНУЮ ТРОМБЭНДАРТЕРЭКТОМИЮ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Речкуновская, д. 15, г. Новосибирск 630055, Российская Федерация

***Ответственный автор: Клинкова Ася Станиславовна**, к.м.н., научный сотрудник, лаборатория клинической физиологии, научно-исследовательский отдел анестезиологии и реаниматологии, ФГБУ «НМИЦ имени ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск, Российская Федерация, ул. Речкуновская, д. 15, г. Новосибирск 630055, Российская Федерация, e-mail: Klinkovaas@ngs.ru, ORCID: 0000-0003-2845-930X

Каменская Оксана Васильевна, д.м.н., заведующая лабораторией клинической физиологии, научно-исследовательский отдел анестезиологии и реаниматологии, ФГБУ «НМИЦ ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск, Российская Федерация, ORCID: 0000-0001-8488-0858

Логинова Ирина Юрьевна, к.б.н., старший научный сотрудник, лаборатория клинической физиологии, научно-исследовательский отдел анестезиологии и реаниматологии, ФГБУ «НМИЦ ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-3219-0107

Поротникова Светлана Сергеевна, младший научный сотрудник, лаборатория клинической физиологии, научно-исследовательский отдел анестезиологии и реаниматологии, ФГБУ «НМИЦ ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-0061-2205

Едемский Александр Геннадьевич, к.м.н., врач-сердечно-сосудистый хирург, кардиохирургическое отделение аорты и коронарных артерий, ФГБУ «НМИЦ ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-2175-1749

Ломиворотов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, отдела высшего и дополнительного профессионального образования, Институт высшего и дополнительного профессионального образования, ФГБУ «НМИЦ ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск, Российская Федерация, ORCID: 0000-0003-2399-563X

Чернявский Александр Михайлович, д.м.н., чл.-корр. РАН, генеральный директор, ФГБУ «НМИЦ ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск, Российская Федерация, ORCID: 0000-0001-9818-8678

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить динамику социально-трудового статуса у больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) через 6 месяцев после легочной эндартерэктомии (ЛЭЭ) и выявить клинические факторы, влияющие на возобновления трудовой деятельности в отдаленный послеоперационный период.

Материал и методы. Проанализировано 79 больных ХТЭЛГ, поступивших на оперативное лечение в виде ЛЭЭ. Средний возраст – 48,6 (39,3-59,4) лет. Анализировались клинико-функциональные данные, а также социально-трудовой статус до и через 6 месяцев после ЛЭЭ. С помощью многофакторного регрессионного анализа были изучены факторы, влияющие на возобновления трудовой деятельности после ЛЭЭ.

Результаты. В общей когорте больных ХТЭЛГ через 6 месяцев после операции выявлено незначительное увеличение доли работающих пациентов всех возрастов – с 55,7% до 65,8% (p=0,19). В подгруппе пациентов трудоспособного возраста (61 человек) доля работающих пациентов в динамике значительно увеличилась – с 67,2 до 85,2% (p=0,03). Многофакторный регрессионный анализ показал протективное влияние 2-го этапа реабилитации на социально-трудовой статус после ЛЭЭ – ОШ 4,2 (2,9-8,3 95%ДИ) (p=0,01). Наличие фибрилляции предсердий и резидуальной легочной гипертензии негативно влияли на возобновление трудовой деятельности в отдаленный период после ЛЭЭ – ОШ 0,6 (0,3-0,9 95%ДИ) (p=0,03) и ОШ 0,7 (0,2-0,8 95%ДИ) (p=0,01) соответственно.

Заключение. Динамика социально-трудового статуса больных ХТЭЛГ через 6 месяцев после ЛЭЭ характеризуется значительным увеличением доли работающих пациентов трудоспособного возраста с 67,2 до 85,2% в сравнении с дооперационным уровнем. Ведущим протективным фактором для восстановления трудового потенциала у больных ХТЭЛГ в течение 6 месяцев после ЛЭЭ является прохождение 2-го этапа реабилитационных мероприятий. Ограничительными факторами для возобновления трудовой деятельности являются резидуальная легочная гипертензия и сопутствующая фибрилляция предсердий.

Ключевые слова: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, трудовой статус, реабилитация.

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

Конфликт интересов: Автор статьи Чернявский А.М. является членом редакционной коллегии журнала «Евразийский Кардиологический Журнал», но не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов или личных отношений, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование. Данная работа была выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации №121031300225-8.

✉ KLINKOVAAS@NGS.RU

Для цитирования: Клинкова А.С., Каменская О.В., Логинова И.Ю., Поротникова С.С., Едемский А.Г., Ломиворотов В.Н., Чернявский А.М. Динамика социально-трудового статуса у пациентов перенесших легочную тромбэндартерэктомию. Евразийский кардиологический журнал. 2023;(4):16-22. https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-16-22

Рукопись получена: 01.06.2023 | **Рецензия получена:** 15.06.2023 | **Принята к публикации:** 27.07.2023

© Клинкова А.С., Каменская О.В., Логинова И.Ю., Поротникова С.С., Едемский А.Г., Ломиворотов В.Н., Чернявский А.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

UDC 616.131-089
https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-16-22

Check for updates

ISSN 2225-1685 (Print)
ISSN 2305-0748 (Online)

*Asya S. Klinkova, Oksana V. Kamenskaya, Irina Y. Loginova, Svetlana S. Porotnikova, Alexander G. Edemskiy, Vladimir N. Lomivorotov, Alexander M. Chernyavskiy

DYNAMICS OF SOCIAL AND LABOR STATUS IN PATIENTS UNDERGOING PULMONARY THROMBOENDARTERECTOMY

E.N. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 15 Rechkunovskaya street, Novosibirsk 630055, Russian Federation.

***Corresponding author: Asya S. Klinkova**, Cand. of Sci. (Med.), researcher, the Laboratory of Clinical Physiology, the Research Department of anesthesiology and critical care medicine, E.N. Meshalkin National medical research center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 15 Rechkunovskaya street, Novosibirsk 630055, Russian Federation, e-mail: Klinkovaas@ngs.ru, ORCID: 0000-0003-2845-930X
Oksana V. Kamenskaya, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Clinical Physiology, the Research Department of anesthesiology and critical care medicine, E.N. Meshalkin National medical research center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-8488-0858
Irina Y. Loginova, Cand. of Sci. (Biol.), researcher, the Laboratory of Clinical Physiology, the Research Department of anesthesiology and critical care medicine, E.N. Meshalkin National medical research center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-3219-0107
Svetlana S. Porotnikova, researcher, the Laboratory of Clinical Physiology, the Research Department of anesthesiology and critical care medicine, E.N. Meshalkin National medical research center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-0061-2205
Alexander G. Edemskiy, Cand. of Sci. (Med.), Cardiovascular surgeon, the cardiac surgery department of the aorta and coronary arteries, E.N. Meshalkin National medical research center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-2175-1749
Vladimir N. Lomivorotov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, the training department, E.N. Meshalkin National medical research center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation, ORCID: 0000-0003-2399-563X
Aleksandr M. Chernyavskiy, Dr. of Sci. (Med.), Corresponding Member of RAS, Professor, general director, E.N. Meshalkin National medical research center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-9818-8678

SUMMARY

Aim. To study the dynamics of social and labor status in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) 6 months after pulmonary endarterectomy (PEA) and to identify clinical factors affecting the resumption of labor activity in the late postoperative period.
Material and methods. The study included 79 patients with CTEPH scheduled for PEA. The average age was 48.6 (39.3-59.4) years. We analyzed clinical and functional data, as well as social and labor status before and 6 months after PEA. Using multivariate regression analysis, the factors influencing the resumption of labor activity after PEA, were studied.
Results. In the general cohort of patients with CTEPH, 6 months after surgery, a slight increase in the proportion of working patients of all ages was revealed - from 55.7% to 65.8% (p=0.19). In the subgroup of patients of working age (61 people), the proportion of working patients in dynamics increased significantly – from 67.2 to 85.2% (p=0.03). Multivariate regression analysis showed a protective effect of the 2nd stage of rehabilitation on social and labor status after PEA – OR 4.2 (2.9-8.3 95%CI) (p=0.01). The presence of atrial fibrillation and residual pulmonary hypertension negatively affected the resumption of labor activity in the long-term period after PEA – OR 0.6 (0.3-0.9 95%CI) (p = 0.03) and OR 0.7 (0.2-0.8 95%CI) (p=0.01) respectively.
Conclusion. The dynamics of the social and labor status of patients with CTEPH 6 months after PEA is characterized by a significant increase in the proportion of working patients of working age from 67.2 to 85.2% compared with the preoperative level. The leading protective factor for the renewal of labor potential in patients with CTEPH within 6 months after PEE is the underwenting of the 2nd stage of rehabilitation. Residual pulmonary hypertension and atrial fibrillation are limiting factors for resuming of labor activity.
Key words: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, labor activity, rehabilitation.

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 author of the article Aleksandr M. Chernyavskiy is member of the associate editors of Eurasian heart journal, but he has nothing to do with the decision to publish this article. The article passed the peer review procedure adopted in the journal. The authors declare no apparent and potential conflicts of interest or personal relationships related to the publication of this article.
Financial disclosure. This work was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Health of the Russian Federation No.121031300225-8.

✉ KLINKOVAAS@NGS.RU

For citation: Asya S. Klinkova, Oksana V. Kamenskaya, Irina Y. Loginova, Svetlana S. Porotnikova, Alexander G. Edemskiy, Vladimir N. Lomivorotov, Alexander M. Chernyavskiy. Dynamics of social and labor status in patients undergoing pulmonary thromboendarterectomy. Eurasian heart journal. 2023;(4):16-22 (In Russ.). https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-16-22

Received: 01.06.2023 | **Revision Received:** 15.06.2023 | **Accepted:** 27.07.2023

© Asya S. Klinkova, Oksana V. Kamenskaya, Irina Y. Loginova, Svetlana S. Porotnikova, Alexander G. Edemskiy, Vladimir N. Lomivorotov, Alexander M. Chernyavskiy, 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

Одной из важных социальных и экономических задач кардиохирургического лечения является возврат пациента к труду [1]. Больные хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) имеют низкий уровень качества жизни и, соответственно, ограничены в трудовой деятельности, что влечет за собой значительные экономические потери. Это также связано с тем, что данное заболевание характеризуется поздней диагностикой из-за отсутствия патогномонических симптомов [2].

С ростом количества выполняемых операций легочной эндартерэктомии (ЛЭЭ) у больных ХТЭЛГ с проксимальным поражением легочной артерии (ЛА) в последние годы обращено внимание на вопросы медицинской реабилитации (МР) и восстановления данных больных в послеоперационном периоде [3]. Данный интерес объясняется одной из основных целей МР – повышение качества жизни и возвращение к трудовой деятельности. Социально-экономическая значимость данного вопроса также возрастает в связи с увеличением пенсионного возраста.

Восстановление больных ХТЭЛГ после ЛЭЭ требует длительного времени. Давление в ЛА может снижаться в течение полугода после операции, что связано с обратным ремоделированием сердца и легочных сосудов [4]. Помимо этого, индивидуальные резервные возможности больных ХТЭЛГ, зависящие от многих факторов (возраст, коморбидность и т.д.) также могут влиять на послеоперационный восстановительный период и, соответственно, на возвращение к трудовой деятельности [5]. В настоящее время отсутствует информация, позволяющая определить наиболее важные факторы, влияющие на возвращение больного ХТЭЛГ к трудовой деятельности после ЛЭЭ.

На основе вышеизложенного, целью настоящего исследования явилось изучить динамику социально-трудового статуса у больных ХТЭЛГ через 6 месяцев после ЛЭЭ и выявить клинические факторы, влияющие на возобновление трудовой деятельности в отдаленный послеоперационный период.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исходно в исследование вошли 97 пациентов с ХТЭЛГ, поступивших на оперативное лечение в виде ЛЭЭ за период с августа 2020 г. по сентябрь 2022 г. Средний возраст больных составил 48,6 (39,3-59,4) лет. Исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен местным Этическим комитетом. До включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие. Клиническое исследование № AMC-1 10773.

Критерии включения: 1) пациенты с ХТЭЛГ, которым была выполнена плановая ЛЭЭ; 2) возраст >18 лет. Критерии исключения: 1) экстренное хирургическое вмешательство; 2) больные ишемической болезнью сердца, которым требуется оперативное лечение. Период от первых проявлений симптомов до постановки диагноза ХТЭЛГ составил 2,7 (1,9-3,1) года.

Первичной конечной точкой исследования явилось возобновление трудовой деятельности больных ХТЭЛГ в отдаленном послеоперационном периоде.

Блок-схема отбора пациентов в исследование представлена на рисунке 1.

Как показано на рисунке 1, в итоговый анализ вошли 79 пациентов с ХТЭЛГ.

Постановка диагноза ХТЭЛГ осуществлялась по данным ангиопульмонографии с катетеризацией правых отделов сердца: среднее давление в ЛА в покое ≥25 мм рт. ст., давление заклинивания в ЛА ≤15 мм рт. ст., сопротивление сосудов малого круга кровообращения >300 дин×с×см$^{-5}$. Хирургическое лечение всем больным ХТЭЛГ проводилось в условиях искусственного кровообращения. ЛЭЭ выполнялась во время остановки кровообращения с перфузионным охлаждением организма до 18 С° и краниоцеребральной гипотермией.

После ЛЭЭ и перевода больных ХТЭЛГ в общую палату осуществлялся 1-й этап МР, включавший постепенное расширение двигательного режима, дыхательные упражнения, физиолечение, лечебную физкультуру в щадящем режиме.

Далее пациентам проводился 2-й этап комплексной МР. Программа 2-го этапа МР продолжительностью 12 дней осуществлялась в стационарных отделениях реабилитации согласно рекомендациям Европейского респираторного общества [6]. В данную программу были включены групповые и индивидуальные занятия лечебной физкультурой при заболеваниях сердца и перикарда. Подбор нагрузки проводился персонифицированно под контролем гемодинамических показателей и ЭКГ с учетом толерантности и клинико-функционального статуса пациента. Критериями прекращения или снижения интенсивности нагрузки являлись достижение 40-50% субмаксимальной частоты сердечных сокращений, снижение артериальной сатурации <90%, субъективные жалобы, оцениваемые по модифицированной 10-балльной шкале Borg CR10 – >3 баллов на начальном этапе МР и 4-6 балла – на завершающем.

Во 2-й этап МР также входили: терренкур, респираторная терапия, физиотерапия, фитотерапия, климатотерапия, психологическая поддержка, медикаментозное лечение сопутствующей патологии, коррекция питания. Респираторная МР заключалась в обучении методам дыхательной гимнастики, проведении комплекса контролируемого диафрагмального дыхания, дыхательных упражнений, тренировки инспираторных мышц. По показаниям применялись оксигенотерапия и воздействие с помощью галакамеры при заболеваниях нижних дыхательных путей. После проведения 2-го этапа МР каждому пациенту были даны рекомендации по приему лекарственных

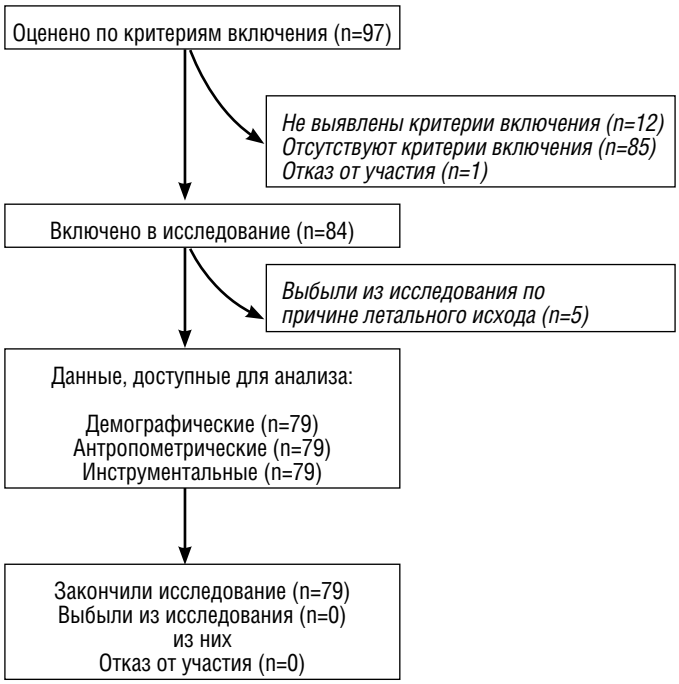


Рисунок 1. Блок-схема отбора пациентов в исследование
Figure 1. Flow chart of study selection process

препаратов, образу жизни, диете, режиме нагрузок и необходимости наблюдения у кардиолога, участкового терапевта и других необходимых специалистов по месту жительства.

До операции и через 6 месяцев после ЛЭЭ оценивались клинико-функциональные характеристики исследуемой когорты больных ХТЭЛГ, включая данные трансторакальной эхокардиографии с определением среднего давления в легочной артерии (ЛА), скорректированный по возрасту индекс коморбидности Чарльсона [7], шкалу одышки mMRC (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale), неблагоприятные сердечно-сосудистые события и летальность. Шкала одышки mMRC оценивается в баллах от 0 до 4-х, где 4 балла – самый неблагоприятный результат, 0 баллов – самый благополучный [8]. В отдаленный послеоперационный период при среднем давлении в ЛА в покое ≥25 мм рт. ст. по данным эхокардиографии проводилась ангиопульмонография с катетеризацией правых отделов сердца с целью подтверждения наличия резидуальной легочной гипертензии.

Статистический анализ результатов проведен с использованием статистических программ Statistica 6.1 (USA). Применялись непараметрические методы статистики с вычислением медианы (Me) с интерквартильным размахом (25 и 75 перцентиль, %), а также в численных значениях и процентах. Для сравнения зависимых переменных использовался критерий χ^2. Оценка влияния различных факторов на возобновление трудовой деятельности в отдаленные сроки после ЛЭЭ проводилась с помощью одно- и многофакторного логистического регрессионного анализа. В многофакторную модель регрессионного анализа включались переменные, для которых значения критерия статистической значимости при однофакторном анализе составляли меньше 0,05. Вычислялись отношения шансов (ОШ) и доверительный интервал (ДИ). Достоверными принимали значения при уровне p<0,05 для всех видов анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-функциональные параметры больных ХТЭЛГ до ЛЭЭ представлены в таблице 1.

В исследуемой когорте больных ХТЭЛГ 62% составили пациенты мужского пола, 38% – женского. В 87% случаев были зарегистрированы различные нарушения ритма и внутрисердечной проводимости, большую долю которых составили неполная блокада правой ножки пучка Гиса, синусовая тахикардия и фибрилляция предсердий (ФП). Среди других сопутствующих заболеваний наибольшее количество составили пациенты с артериальной гипертензией и ожирением.

Летальность в раннем послеоперационном периоде у больных ХТЭЛГ составила 5 человек: 3 летальных исхода в результате развития полиорганной недостаточности было зарегистрировано на 7-13 сутки после ЛЭЭ, 2 летальных исхода по причине легочно-сердечной недостаточности зарегистрировано на 13-16 сутки после операции.

В раннем послеоперационном периоде из всех больных 30 человек (38%) прошли 2-й этап комплексной МР в стационарном отделении.

Клинико-функциональные параметры больных ХТЭЛГ через 6 месяцев после ЛЭЭ представлены в таблице 2.

Через 6 месяцев после ЛЭЭ в исследуемой когорте была отмечена положительная динамика в клинико-функциональном статусе за счет выраженного увеличения доли пациентов с I ФК хронической сердечной недостаточности (ХСН) (p<0,001) и, со-

Таблица 1. Клинико-функциональные параметры пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией до оперативного лечения

Table 1. Baseline clinical and functional parameters of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Показатели, единицы измерений		n=79
Мужчины/Женщины, n		49/30
Возраст, годы (Me, 25-75%)		48,6 (39,3–60,4)
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA, n (%)	II	15 (19,0)
	III	63 (79,7)
	IV	1 (1,3)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)		5 (6,3)
Ожирение, n (%)		19 (24,1)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)		8 (10,1)
Артериальная гипертензия, n (%)		25 (31,6)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)		10 (12,7)
Фибрилляция предсердий, n (%)		9 (11,4)
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса, n (%)		36 (45,6)
Полная блокада правой ножки пучка Гиса, n (%)		3 (3,8)
Синусовая тахикардия, n (%)		21 (26,6)
Хроническая болезнь почек, n (%)		12 (15,2)
Среднее давление в легочной артерии, мм рт. ст., (Me, 25-75%)		47,4 (40,4-57,5)
Сопротивление сосудов малого круга кровообращения, дин×с×см$^{-5}$, (Me, 25-75%)		794,3 (487,4-1108)
Фракционное изменение площади правого желудочка (%), (Me, 25-75%)		30,3 (24,7-36,2)
Фракция выброса левого желудочка (%), (Me, 25-75%)		64,1 (59,5-69,8)
Скорректированный по возрасту индекс коморбидности Чарльсона (баллы), (Me, 25-75%)		4,7 (3,2-6,8)

ответственно, снижения доли больных с III ФК ХСН (p<0,001) в сравнении с исходными данными. Также было выявлено статистически значимое снижение общего количества аритмий (p<0,001). Через 6 месяцев после ЛЭЭ у больных ХТЭЛГ зарегистрировано статистически значимое снижение среднего давления в ЛА (p<0,001) и увеличение сократительной функции правого желудочка (p=0,01). В 11,4% случаев была зарегистрирована резидуальная легочная гипертензия. За период наблюдения не было зарегистрировано неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и летальных исходов.

Динамика распределения баллов шкалы одышки mMRC до и через 6 месяцев после ЛЭЭ представлена в таблице 3.

Как показано в таблице 3, исходно более 60% больных ХТЭЛГ оценивали выраженность одышки по шкале mMRC на уровне 3-4 баллов, что сопровождалось значительным снижением их физической активности. Через 6 месяцев после ЛЭЭ в 70% случаев выраженность одышки в исследуемой когорте больных была на уровне 0-1 балла и соответственно сопровождалось значительным увеличением физической активности.

В таблице 4 отражена динамика социально-трудового статуса у пациентов с ХТЭЛГ до и через 6 месяцев после хирургического лечения.

Как видно из таблицы 4, до ЛЭЭ количество пациентов трудоспособного возраста составило 61 человек – 77,2% от общего количества больных ХТЭЛГ. Из них 41 человек (67,2%) имели работу до ЛЭЭ и 20 (32,8%) человек не работали по причине основного заболевания. Больные ХТЭЛГ пенсионного возраста составили 18 человек (22,8% от общей группы), из которых 3 человека (16,7%) были работающими. Таким образом, общая доля работающих больных ХТЭЛГ до оперативного лечения составила 44 человека – 55,7% от исследуемой когорты.

В течение 6 месяцев после ЛЭЭ из подгруппы работающих пациентов трудоспособного возраста (41 человек) все вернулись к трудовой деятельности. Из подгруппы исходно безработных пациентов трудоспособного возраста (20 человек) 11 пациентов стали работать. При этом 3 изначально работающих больных пенсионного возраста после ЛЭЭ перестали заниматься трудовой деятельностью. Таким образом, в динамике в течение 6 месяцев после ЛЭЭ общая доля работающих больных составила 52 человека – 65,8% от исследуемой когорты без статистически значимых отличий с дооперационным уровнем (p=0,19), при этом значительно снизилась доля безработных больных трудоспособного возраста – с 25,3 до 11,4% (p=0,02). Следует особо отметить, что среди подгруппы пациентов трудоспособного возраста (61 человек) доля работающих пациентов в динамике увеличилась с 67,2 до 85,2%, что статистически значимо выше в сравнении с дооперационными показателями (p=0,03).

До ЛЭЭ у 32 больных (40,5%) была инвалидность 2 и 3 степени, через 6 месяцев после операции количество больных с инвалидностью составило 44 человека (55,7%) (p=0,08).

Чтобы выявить факторы, способные повлиять на возобновление трудовой деятельности у больных ХТЭЛГ через 6 месяцев после ЛЭЭ, был осуществлен одно- и многофакторный логистический регрессионный анализ, представленный в таблице 5. В анализ были включены больные ХТЭЛГ, которые не работали по причинам, связанным с основным заболеванием (n=64).

Таблица 2. Клинико-функциональные параметры пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией через 6 месяцев после оперативного лечения

Table 2. Clinical and functional parameters of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension 6 months follow-up after surgical treatment

Показатели, единицы измерений		(n=79)
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA, n (%)	I	51 (64,6)
	II	23 (29,1)
	III	5 (6,3)
	IV	0
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)		5 (6,3)
Ожирение, n (%)		17 (21,5)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)		7 (8,9)
Артериальная гипертензия, n (%)		23 (29,1)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)		1 (1,3)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)		10 (12,7)
Фибрилляция предсердий, n (%)		14 (17,7)
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса, n (%)		23 (29,1)
Полная блокада правой ножки пучка Гиса, n (%)		1 (1,3)
Синусовая тахикардия, n (%)		4 (5,1)
Все аритмии, n (%)		42 (53,2)
Хроническая болезнь почек, n (%)		12 (15,2)
Среднее давление в легочной артерии, мм рт. ст., (Me, 25-75%)		22,6 (14,8-29,1)
Резидуальная легочная гипертензия, n (%)		9 (11,4)
Фракционное изменение площади правого желудочка (%), (Me, 25-75%)		38,4 (32,3-40,9)
Фракция выброса левого желудочка (%), (Me, 25-75%)		64,7 (58,6-68,9)
Скорректированный по возрасту индекс коморбидности Чарльсона (баллы), (Me, 25-75%)		4,8 (3,0-6,5)

По данным однофакторного регрессионного анализа с возобновлением трудовой деятельности в отдаленный период после ЛЭЭ были ассоциированы 2-й этап МР и снижение выраженности одышки на ≥2 балла по шкале mMRC. Факторами, негативно влияющими на способность к трудовой деятельности, явились исходно высокий индекс коморбидности, инвалидность II группы, а также наличие фибрилляции предсердий или резидуальной легочной гипертензии через 6 месяцев после ЛЭЭ.

Многофакторный регрессионный анализ показал протективное влияние 2-го этапа МР на социально-трудовой статус после ЛЭЭ. При этом наличие фибрилляции предсердий и резидуальной легочной гипертензии негативно влияло на возобновление трудовой деятельности в отдаленный период после ЛЭЭ.

ОБСУЖДЕНИЕ

ХТЭЛГ – социально значимое заболевание, которое приводит к инвалидизации трудоспособных пациентов. Это обусловлено трудностями в своевременной диагностике и хронизацией заболевания на фоне патофизиологических изменений [2]. Несмотря на увеличение количества проводимых ЛЭЭ и совершенствование в хирургии ХТЭЛГ, не у всех больных уда-

Таблица 3. Динамика распределения баллов шкалы одышки mMRC у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией до и через 6 месяцев после хирургического лечения (n=79)
Table 3. Dynamics of the distribution of scores on the mMRC breathlessness scale in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension before and 6 months after surgical treatment (n=79)

Баллы	До операции	Через 6 месяцев после операции	p
0 – я испытываю одышку только при энергичной физической нагрузке, n (%)	0	29 (22,8)	<0,001
1 – я испытываю одышку, когда быстро иду по ровной местности или поднимаюсь на небольшую возвышенность, n (%)	6 (7,6)	38 (48,1)	<0,001
2 – из-за одышки я хожу медленнее своих сверстников, либо я вынужден останавливаться, когда иду по ровной местности в своем обычном темпе, n (%)	20 (25,3)	12 (15,2)	0,16
3 – я останавливаюсь из-за одышки через 100 метров или после нескольких минут ходьбы по ровной местности, n (%)	32 (40,5)	0	<0,001
4 – я слишком задыхаюсь, чтобы выходить из дома, либо я задыхаюсь при одевании и раздевании, n (%)	21 (26,6)	0	<0,001

Таблица 4. Динамика социально-трудового статуса у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией до и через 6 месяцев после хирургического лечения
Table 4. Dynamics of social and labor status in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension before and 6 months after surgical treatment

Форма занятости		До операции (n=79)	Через 6 месяцев после операции (n=79)	p
Работающие трудоспособного возраста, n (%)		41 (51,9)	52 (65,8)	0,07
Безработные трудоспособного возраста, n (%)		20 (25,3)	9 (11,4)	0,02
Неработающие пенсионеры, n (%)		15 (19)	18 (22,8)	0,55
Работающие пенсионеры, n (%)		3 (3,8)	0	0,08
Инвалидность, n (%)	II группа	18 (22,8)	19 (24,1)	0,85
	III группа	14 (17,7)	23 (29,1)	0,09

Таблица 5. Факторы, влияющие на возобновление трудовой деятельности через 6 месяцев после оперативного лечения у больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией
Table 5. Factors affecting the resumption of labor activity 6 months after surgical treatment in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Предикторы	ОШ	95% ДИ	p
Однофакторный анализ			
Возраст	0,7	(0,2-0,8)	0,01
Исходный индекс коморбидности Чарльсона ≥5 баллов	0,6	0,4-0,9	0,02
2-й этап медицинской реабилитации	6,1	4,5-7,8	<0,001
Снижение выраженности одышки на ≥2 балла по шкале mMRC через 6 месяцев после операции	3,1	1,6-6,9	0,03
Наличие фибрилляции предсердий через 6 месяцев после операции	0,3	0,03-0,7	0,001
Наличие инвалидности II группы до операции	0,7	0,09-0,9	0,01
Наличие инвалидности III группы до операции	0,9	0,5-2,1	0,23
Резидуальная легочная гипертензия	0,4	0,04-0,7	<0,001
Многофакторный анализ			
2-й этап медицинской реабилитации	4,2	2,9-8,3	0,01
Наличие фибрилляции предсердий через 6 месяцев после операции	0,6	0,3-0,9	0,03
Резидуальная легочная гипертензия	0,7	0,2-0,8	0,01

ется достичь целевых показателей переносимости физической нагрузки. В связи с этим, одной из важных задач является восстановление трудовой деятельности данных пациентов [3].

В настоящем исследовании была изучена динамика социально-трудового статуса у больных ХТЭЛГ через 6 месяцев после ЛЭЭ и выявлены клинические факторы, влияющие на возобновления трудовой деятельности в отдаленный послеоперационный период.

Из исследуемой когорты до ЛЭЭ 55,7% пациента (включая 3 человека пенсионного возраста) занимались трудовой деятельностью, 25,3% больных трудоспособного возраста не работали по причине основного заболевания. За 6 месяцев наблюдения после ЛЭЭ все исходно работавшие пациенты вернулись к трудовой деятельности, кроме 3 человек пенсионного возраста. Также к профессиональной деятельности присоединились 11 ранее не работавших больных ХТЭЛГ трудоспособного возраста, что составило в динамике 65,8% от общей группы без значительных отличий. При этом значимо снизилась доля неработающих пациентов трудоспособного возраста (с 25,3 до 11,4%). Следует подчеркнуть, что в подгруппе пациентов трудоспособного возраста доля работающих больных в динамике увеличилась с 67,2 до 85,2%, что статистически значимо выше в сравнении с дооперационными показателями. По данным многофакторного регрессионного анализа прохождение 2-го этапа МР больными ХТЭЛГ ассоциировано с возвращением к профессиональному труду в течение 6 месяцев после оперативного лечения. Наличие ФП и резидуальной легочной гипертензии негативно повлияло на возобновление трудовой занятости в отдаленный период после ЛЭЭ.

Представление об эффективности МР у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями не исчерпывается влиянием на общую и сердечно-сосудистую смертность. По данным литературы, своевременное и комплексное проведение кардиореабилитации положительно влияет на состояние здоровья пациентов с ишемической болезнью сердца и способствует возвращению лиц, временно утративших трудоспособность, к трудовой деятельности после коронарного шунтирования [9]. Авторы, изучавшие воздействие низкоинтенсивной и низкодозовой реабилитации на группу пациентов с ХТЭЛГ, выявили ее положительное влияние на восстановительный период после оперативного лечения [10, 11]. В нашем исследовании 2-й этап МР явился ведущим протективным фактором для восстановления социально-трудового статуса у больных ХТЭЛГ в течение 6 месяцев после ЛЭЭ, что отражает ее высокую трудонаправленность.

Трудовая деятельность, как известно, связана с физической активностью. Изучая качество жизни в отдаленный период после ЛЭЭ, авторы выявили увеличение физической активности у больных ХТЭЛГ. При этом физический компонент здоровья оставался на среднем уровне. Факторами, негативно повлиявшими на показатели физического функционирования, явились высокая коморбидность и резидуальная легочная гипертензия [5]. Эти данные согласуются с настоящим исследованием, где резидуальная легочная гипертензия и сопутствующая ФП явились ограничительными факторами для возобновления трудового статуса в течение 6 месяцев после ЛЭЭ.

На основании вышеизложенного, создается необходимость расширения охвата проведения 2-го и последующих этапов МР у больных ХТЭЛГ с целью восстановления трудового потенциала.

Ограничения исследования. Исследование является ретроспективным. Для более детального изучения факторов, влияющих на социально-трудовой потенциал в отдаленный период после ЛЭЭ, необходим дальнейший набор материала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Динамика социально-трудового статуса больных ХТЭЛГ через 6 месяцев после ЛЭЭ характеризуется значительным увеличением доли работающих пациентов трудоспособного возраста с 67,2 до 85,2% в сравнении с дооперационным уровнем.

Ведущим протективным фактором для восстановления трудового потенциала у больных ХТЭЛГ в течение 6 месяцев после ЛЭЭ является прохождение 2-го этапа реабилитационных мероприятий. Ограничительными факторами для возобновления трудовой деятельности после ЛЭЭ являются резидуальная легочная гипертензия и сопутствующая ФП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

1. *Кузьмичкина М.А., Серебрякова В.Н. Реабилитации пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию, с позиции восстановления трудоспособности. Клиническая медицина. 2020;98(4):255-263. [Kuzmichkina M.A., Serebryakova V.N. Rehabilitation of patients who underwent coronary bypass surgery from the point of view of restoring labor potential. Klinicheskaya meditsina. 2020;98(4):255-263 (In Russ.)]. http://dx.doi.org/10.3062934651/0023-2149-2020-98-4-255-263*
2. *Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и соавт. Оценка бремени хронической тромбоэмболической легочной гипертензии в Российской Федерации. Терапевтический архив. 2018;90(9):101-109. [Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S. et al. The economic burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the Russian. Terapevticheskii Arkhiv. 2018;90(9):101-109 (In Russ.)]. https://doi.org/10.26442/terarkh2018909101-109*
3. *Сагайдак О.В., Данилов Н.М., Чазова И.Е. Реабилитация больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. Терапевтический архив. 2022;94(7):903-907. [Sagaydak O.V., Danilov N.M., Chazova I.E. Rehabilitation in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Terapevticheskii Arkhiv. 2022;94(7):903–907 (In Russ.)]. https://doi.org/10.26442/00403660.2022.07.201735*
4. *Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и соавт. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (2020). Евразийский кардиологический журнал. 2021;(1):6-43. [Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S. et al. Eurasian Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (2020). Eurasian heart journal. 2021;(1):6-43 (In Russ.)]. https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-6-43*
5. *Kamenskaya O., Klinkova A., Chernyavskiy A. et al. Long-term health-related quality of life after surgery in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Quality of Life Research. 2020;29(8):2111–8. http://dx.doi.org/10.1007/s11136-020-02471-z*
6. *Delcroix M., Torbicki A., Gopalan D. et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2021;57(6):2002828. https://doi.org/10.1183/13993003.02828-2020*
7. *Choi J-W., Kim D-K., Kim J-K. et al. Age-adjusted Charlson comorbidity index v1. 2017; http://dx.doi.org/10.17504/protocols.io.mbzc2p6*
8. *S.M. Task force on surveillance for respiratory hazards in the occupational setting. Surveillance for respiratory hazards. ATS News. 1982 (8):12-16.*
9. *Полонская И.И., Сергеева В.В. Медико-социальные аспекты реабилитации при ишемической болезни сердца после шунтирования коронарных артерий. Вестник современной клинической медицины. 2018;11(6):68-73. [Polonskaya I.I., Sergeyeva V.V. Medical and social aspects of rehabilitation for coronary heart disease after coronary artery bypass grafting. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2018;11(6):68-73. (In Russ.)]. https://doi.org/10.20969/VSKM.2018.11(6).68-73*
10. *La Rovere M.T., Pinna G.D., Pin M. et al. Exercise Training After Pulmonary Endarterectomy for Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Respiration. 2019;97:1-8. https://doi.org/10.1159/000492754*
11. *An Q., Wang L., Yuan P. et al. Effectiveness and safety of exercise training and rehabilitation in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. Ann Palliat Med. 2021;10(7):8134-46. https://doi.org/10.21037/apm-21-1758*

Российское общество по гипертонии
Russian Society of Hypertension

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РОССИЙСКОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО
ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ
ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ИЗУЧЕНИЮ ЛЁГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
ОБЩЕСТВО ВРАЧЕЙ РОССИИ

XI ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

ЛЁГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ 2023

14-15 декабря 2023 г.

ОНЛАЙН-ТРАНСЛЯЦИЯ

www.gipertonik.ru/kongress-14-15-dec-2023

e-mail: rsh@gipertonik.ru

УДК 615.225.2
https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-24-30

ISSN 2225-1685 (Print)
ISSN 2305-0748 (Online)

Check for updates

*Солнцева Т.Д., Сивакова О.А., Аксёнова А.В., Чазова И.Е.

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ У ПАЦИЕНТОВ С НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

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

***Ответственный автор: Солнцева Татьяна Дмитриевна**, аспирант, отдел гипертонии, НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15а, Москва 121552, Российская Федерация, Email: tatanasolnceva372@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7381-7818

Сивакова Ольга Анатольевна, к.м.н., заведующая 5 кардиологическим отделением, НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-0060-095X

Аксёнова Анна Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник, отдел гипертонии, НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0001-8048-4882

Чазова Ирина Евгеньевна, академик РАН, профессор, д.м.н., заместитель генерального директора по научно-экспертной работе, руководитель отдела гипертонии, НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-1576-4877

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить особенности антигипертензивной терапии (АГТ) и приверженность к проводимому лечению у пациентов с неконтролируемым течением артериальной гипертонии (АГ).

Материал и методы. Включено 297 пациентов, госпитализированных в НМИЦ кардиологии им. ак. Е. И. Чазова в период с сентября 2019 года по март 2022 года. Среди них 149 отнесены в группу 1 – подъём уровня АД >140/90 мм рт. ст. один и более раз в неделю на фоне АГТ с клиническими проявлениями, и 148 – в группу 2 – подъём уровня АД >140/90 мм рт. ст. реже, чем 1 раз в неделю на фоне АГТ с клиническими проявлениями. Оценка АГТ и приверженность к лечению проводились при выписке из стационара и через 12 месяцев.

Результаты. Исходно количество антигипертензивных препаратов (АГП) больше у пациентов в группе 1 в сравнении с группой 2 (p<0,001). Кратность приёма АГТ исходно и через 12 месяцев больше в первой группе (p<0,001). Через 12 месяцев количество АГП в группе 1 уменьшается, в группе 2 остается прежним. При сравнении отдельных классов АГП в группе 1 все классы АГП назначались чаще (кроме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (p<0,05)). Через 12 месяцев отмечен более низкий уровень приверженности лечению у пациентов группы 1 в сравнении с группой 2 (6 [5-8] баллов против 8 [6-9] баллов) (p<0,001), что отражено в снижении приема отдельных классов АГТ.

Заключение. Неконтролируемая АГ с частыми подъёмами уровня АД представляет собой одну из тяжелых форм АГ, требующей назначения бóльшего количества АГП и более тщательного контроля приверженности.

Ключевые слова: неконтролируемая артериальная гипертензия, кризовое течение артериальной гипертензии, антигипертензивная терапия, антигипертензивные препараты, фиксированная комбинация, приверженность.

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

Конфликт интересов: Автор статьи Чазова И.Е. является главным редактором журнала «Евразийский Кардиологический Журнал», но не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов или личных отношений, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование статьи. Не осуществлялось.

✉ TATANASOLNCEVA372@GMAIL.COM

Для цитирования: Солнцева Т.Д., Сивакова О.А., Аксёнова А.В., Чазова И.Е. Антигипертензивная терапия и приверженность к лечению у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией. Евразийский кардиологический журнал. 2023;(4):24-30. https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-24-30

Рукопись получена: 13.09.2023 | **Рецензия получена:** 31.10.2023 | **Принята к публикации:** 01.11.2023

© Солнцева Т.Д., Сивакова О.А., Аксёнова А.В., Чазова И.Е., 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

UDC 615.225.2
https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-24-30

ISSN 2225-1685 (Print)
ISSN 2305-0748 (Online)

Check for updates

*Tatiana D. Solntseva, Olga A. Sivakova, Anna V. Aksenova, Irina E. Chazova

ANTIHYPERTENSIVE THERAPY AND MEDICATION ADHERENCE IN PATIENTS WITH UNCONTROLLED ARTERIAL HYPERTENSION

E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology,
15a Akademika Chazova St., Moscow 121552, Russian Federation

***Corresponding author: Tatiana D. Solntseva**, postgraduate student, Hypertension Department, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 15a Akademika Chazova St., Moscow 121552, Russian Federation, E-mail: TatanasoInceva372@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7381-7818
Olga A. Sivakova, Cand. of Sci. (Med.), A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-0060-095X
Anna V. Aksenova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-8048-4882
Irina E. Chazova, Academican of the Russian Academy of Sciences, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Deputy General Director for Scientific and Expert Work, Head of Hypertension Department, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-9822-4357

SUMMARY

Aim. To evaluate the antihypertensive therapy and adherence to treatment in patients with uncontrolled arterial hypertension.
Materials and Methods. The study included 297 patients hospitalized at the E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology over the period from September 2019 to March 2022. Patients were spread into two groups depending on the increase in the frequency of BP: group 1 (n=149) – increase in BP above 140/90 mm Hg 1 or more per week while taking antihypertensive therapy with clinical manifestations, and group 2 (n=148) – increase in blood pressure more than 140/90 mm Hg less than 1 per week while taking antihypertensive therapy clinical manifestations. Antihypertensive therapy and medication adherence were assessed at hospital discharge and after 12 months.
Results. Initially, the number of antihypertensive drugs was greater in patients with group 1 versus the patients with group 2 (p<0,001). The frequency of taking antihypertensive therapy initially and after 12 months was greater in group 1 (p<0,001). After 12 months, the number of antihypertensive drugs decreased in the group 1, and remained the same in group 2. When comparing the different classes of antihypertensive drugs, all classes, except angiotensin-converting enzyme inhibitors were most frequently prescribed in group 1 (p<0,05). After 12 months, a lower level of adherence was observed in group 1 patients compared to group 2 (6 [5-8] points vs. 8 [6-9] points) (p<0,001), as evidenced in the reduced intake of different classes of antihypertensive therapy.
Conclusion. Uncontrolled arterial hypertension is a release of hypertension associated with more antihypertensive medications to be prescribed and adherence to be monitored more closely.
Key words: uncontrolled arterial hypertension, uncontrolled hypertension with a hypertensive crisis, antihypertensive therapy, antihypertensive drugs, fixed combination, adherence.

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 author of the article Irina E. Chazova is Chief Editor of Eurasian heart journal, but she has nothing to do with the decision to publish this article. The article passed the peer review procedure adopted in the journal. The authors declare no apparent and potential conflicts of interest or personal relationships related to the publication of this article.
Funding for the article: none.

✉ TATANASOLNCEVA372@GMAIL.COM

For citation: Tatiana D. Solntseva, Olga A. Sivakova, Anna V. Aksenova, Irina E. Chazova. Antihypertensive therapy and medication adherence in patients with uncontrolled arterial hypertension. Eurasian heart journal. 2023;(4):24-30 (In Russ.). https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-24-30

Received: 13.09.2023 | **Revision Received:** 31.10.2023 | **Accepted:** 01.11.2023

© Tatiana D. Solntseva, Olga A. Sivakova, Anna V. Aksenova, Irina E. Chazova, 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

Сердечно-сосудистые заболевания в настоящее время остаются наиболее часто встречающейся патологией [1]. Несмотря на возможность профилактики осложнений в большинстве случаев, заболевания сердечно-сосудистой системы сохраняют лидирующую позицию как причину смертности во всем мире [2]. В данном аспекте контроль уровня АД имеет решающее значение, поскольку АГ является одним из основных модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [3]. При этом, несмотря на все проводимые мероприятия, доля пациентов, эффективно контролирующих уровень АД на фоне проводимой антигипертензивной терапии (АГТ) в РФ, составляет 49,2% [4]. В связи с этим актуальным становится разделение АГ в зависимости от достижения целевых значений АД на фоне проводимой терапии на контролируемую и неконтролируемую [5]. Известно, что неконтролируемое течение АГ связано с неблагоприятным прогнозом сердечно-сосудистых осложнений, и даже повышение АД до индивидуально значимого для больного уровня может представлять угрозу для жизни [6]. Однако, несмотря на медико-социальную значимость проблемы, до сих пор остаются малоизучены факторы, ассоциированные с низким уровнем контроля АД, не проанализированы особенности медикаментозного и немедикаментозного лечения пациентов с неконтролируемой АГ. Данная работа посвящена изучению контроля АД на фоне назначаемой АГТ исходно после госпитализации по поводу дестабилизации уровня АД и в динамике через 12 месяцев.

Цель. Оценить особенности АГТ и приверженность к проводимому лечению у пациентов с неконтролируемым течением АГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы данные историй болезней 2560 пациентов старше 18 лет с АГ, госпитализированных в период с сентября 2019 г. по март 2022 г. в НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова. Наличие неконтролируемой АГ (уровень АД выше 140/90 мм рт. ст. на фоне приема АГТ), подписание добровольного информированного согласия являлись критериями включения. В исследование не включались пациенты со вторичными формами АГ, непереносимостью АГТ, нарушениями ритма сердца, приводящими к погрешностям при измерении АД, клапанными пороками сердца и недостаточностью кровообращения III-IV функционального класса по классификации New Your Heart Association (NYHA), тяжёлыми нарушениями функции печени и почек (аланинаминотрансфераза (АЛТ) >200 ЕД/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <15 мл/мин/1,73 м^2, рассчитанная по формуле по CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)), злокачественными новообразованиями, психическими заболеваниями, беременностью и лактацией. Из 297 пациентов, соответствующих критериям включения, 149 отнесены в группу 1 – подъём уровня АД >140/90 мм рт. ст. один или более раз в неделю на фоне АГТ с клиническими проявлениями, и 148 – в группу 2 – подъём уровня АД >140/90 мм рт. ст. реже, чем 1 раз в неделю на фоне АГТ с клиническими проявлениями.

Всем пациентам проводилось обследование и назначалось лечение в соответствии с действующими рекомендациями по диагностике и лечению АГ, одобренными Научно-практическим советом Министерства здравоохранения Российский Федерации [6]. При выписке и через 12 месяцев была проанализирована АГТ: классы препаратов, дозы, количество принимаемых лекарственных средств, использование фиксированной/свободной комбинации. Помимо медикаментозного лечения изучена приверженность к модификации образа жизни. К немедикаментозной терапии были отнесены диета и выполнение физических нагрузок.

Чаще всего для оценки приверженности к проводимому лечению как в исследованиях, так и в клинической практике используется опросник Мориски-Грин. В нашей работе в качестве инструмента оценки приверженности пациентов к проводимому лечению был использован опросник, включающий вопросы из 8-балльной шкалы Мориски-Грин, а также вопросы по соблюдению диеты (ограничение потребления соли до 5 грамм в сутки и адекватной физической активности (аэробные тренировки не менее 30 минут 5 и более раз неделю). Согласно результатам опросника Мориски-Грин, пациенты, набравшие 8 баллов, считаются приверженными к назначенной терапии, 6 и менее – являются не приверженными [7]. По результатам нашего опросника, пациенты, ответившие положительно на 80-100% вопросов (8-10 баллов соответственно) из анкеты, считались приверженными к терапии, 79% и менее (7 баллов и менее) – не приверженными.

Приверженность к проводимому лечению оценивалась через 12 месяцев после выписки больного из стационара путём телефонного опроса и/или с заполнением электронной формы опросника, амбулаторного визита, повторной госпитализации пациента.

Оценивалось также обращение пациентов за помощью по поводу повышенного уровня АД в течение 12 месяцев. Учитывались амбулаторные визиты к участковому терапевту или кардиологу, вызов скорой медицинской помощи с/без последующей госпитализацией в стационар или плановая госпитализация.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.6. (ООО «Статтех»). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении данные были описаны с помощью среднего и стандартного отклонения. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Сравнение двух групп по количественному показателю выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна-Уитни, трех и более групп по количественному показателю – с помощью критерия Краскела-Уоллиса. При описании среднего количества АГП и кратности приема АГТ использовались как среднее со стандартным отклонением, так и медиана с интерквартильным размахом, сравнение данных показателей проводились непараметрическимим методами. При анализе многопольных таблиц сопряженности сравнение процентных долей выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Критерий Уилкоксона использовался при сравнении количественных показателей в двух связанных группах. При изучении вклада времени (12 месяцев) сравнение бинарных показателей, характеризующих две связанные совокупности, выполнялось с помощью теста МакНемара. При анализе количества АГП и кратности приема АГТ с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена оценивались направление и сила корреляционной связи между двумя количественными показателями.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемые группы были сопоставимы по половому и возрастному признаку. Из 149 пациентов, включенных в первую группу, 65 (43,6%) мужчин, медиана возраста составила 60 [51-67] лет. Во второй группе 75 (50,7%) пациентов мужского пола и медиана возраста – 58 [50-65] лет. В ходе работы

исходно и через 12 месяцев нами был проведен анализ количества принимаемых антигипертензивных препаратов (АГП), режима их приема у пациентов группы 1 и 2. Данные представлены в таблице 1.

Как следует из таблицы 1, за время наблюдения в группе 1 статистически значимо снизилось количество принимаемых препаратов. В группе 2 также наблюдается статистически значимое снижение кратности приема, при этом количество принимаемых препаратов осталось прежним. При проведении межгруппового сравнения количество принимаемых препаратов и кратность приема была достоверно больше в группе 1 (p<0,05). Нельзя не отметить наличие пациентов обеих групп, которые отменили приём АГТ через год. В первой группе 1% (n = 2) пациентов отказались от приёма АГП, во второй группе – 3% (n = 5).

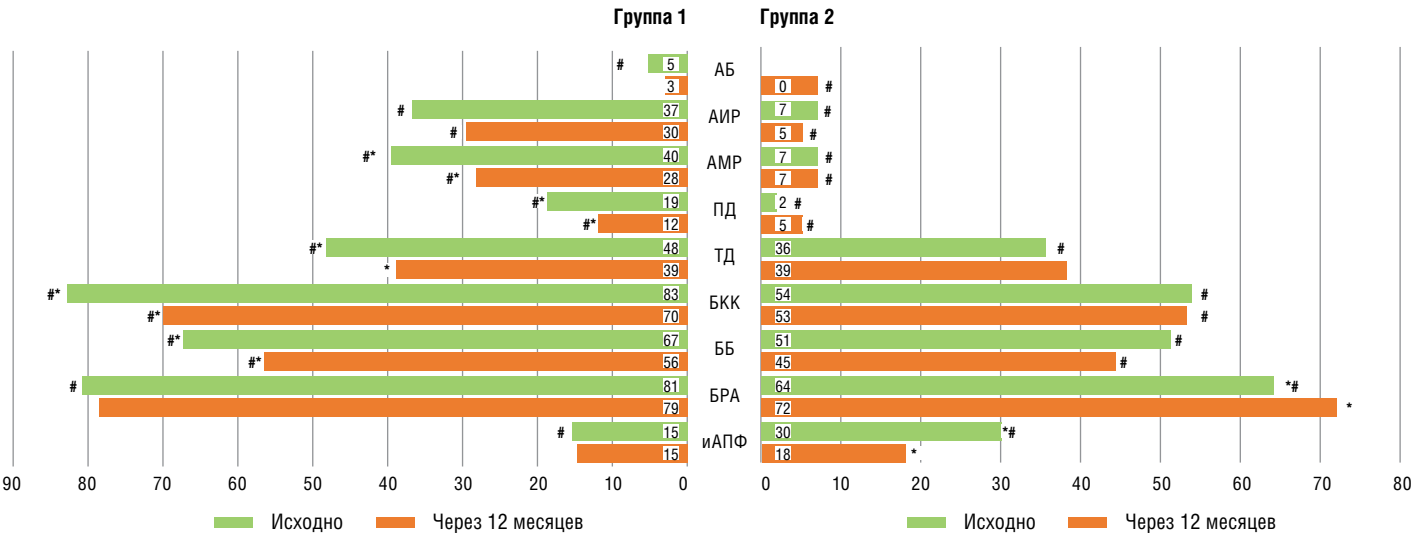
В обеих группах пациенты принимали как фиксированные, так и свободные комбинации АГП. Статистически значимых различий в частоте приема фиксированных и свободных комбинаций в группе 1 и 2 получено не было (21,5% против 27% соответственно). При оценке распространённости приёма пациентами в группе 1 и в группе 2 оригинальных препаратов через 12 месяцев статистических различий не обнаружено (62,4% против 66,2% соответственно).

При сравнении частоты назначений отдельных групп АГП в исследуемых группах исходно были получены статистически значимые различия по всем группам АГП. При этом, иАПФ наиболее часто назначались пациентам группы 2 в сравнении с группой 1 (30% против 15%). Остальные группы АГП чаще встречались у пациентов группы 1 (рис. 1).

Таблица 1. АГТ у пациентов исследуемых групп исходно и через 12 месяцев (n=297)
Table 1. Antihypertensive therapy in patients initially and after 12 months (n=297)

Группа АГ	Количество АГП исходно*	Количество АГП через 12 месяцев*	p#	Кратность приема АГП исходно*	Кратность приема АГП через 12 месяцев*	p#
Кризовая АГ (группа 1) n=149	4 [3-5] 3,95±1,46	3 [2-4] 3,28±1,4	0,001	2 [2-2] 2,00±0,62	2 [2-2] 1,79±0,56	<0,001
Неконтролируемая АГ (группа 2) n=148	2 [2-3] 2,51±1,06	2 [2-3] 2,45±1,19	0,578	2 [1-2] 1,64±0,53	1 [1-2] 1,45±0,58	<0,001
p•	<0,001	<0,001	–	<0,001	<0,001	–

*Примечание/Note: * – данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q 25 и 75-й процентили) и M±SD (data are presented as median and interquartile range (Q 25th and 75th percentiles) and M±SD)*
 # – внутригрупповой анализ в динамике (within-group analysis in dynamics)
• – межгрупповой анализ (between-group analysis)



* – p<0,05 при внутригрупповом анализе в динамике (p<0,05 in within-group analysis in dynamics)
\# – p<0,05 при межгрупповом анализе (p<0,05 in between-group analysis)

Примечание/Notes: иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ACE – angiotensin-converting enzyme inhibitor), БРА – блокатор рецепторов ангиотензина (ARB – angiotensin receptor blocker), ББ – бета-адреноблокатор (BB – beta-blocker), БКК – блокаторы кальциевых каналов (CCBs – calcium channel blockers), ТД – тиазидный диуретик (TD – thiazide diuretic), ПД – петлевой диуретик (LD – loop diuretic), АМР – антагонист минералкортикоидных рецепторов (MRA – mineralcorticoid receptor antagonist), АИР – агонисты имидазолиновых рецепторов (IRA – imidazoline receptor agonist), АБ – альфа-адреноблокатор (AB – alpha-blocker)

Рисунок 1. Назначение и приём классов антигипертензивных препаратов исходно и через 12 месяцев (%) у пациентов исследуемых групп (n=297)

Figure 1. Prescription and intake of classes of antihypertensive medications initially and after 12 months (%) in patients of the studied groups (n=297)

Через 12 месяцев распространённость приёма отдельных групп АГП снизилась у пациентов группы 1 и 2. Статистически значимые различия между исследуемыми группами были обнаружены при приёме ББ, БКК, ПД, АМР, АИР (рис. 1).

Значимый вклад в недостаточный контроль за уровнем АД вносит приверженность пациентов к проводимой терапии. Для оценки соблюдения больными рекомендаций врачей нами был проведен опрос, оценивающий уровень приверженности как к медикаментозной, так и к немедикаментозной терапии (табл. 2). В группе 1 отмечалось меньшее количество приверженных пациентов в сравнении с группой 2 через 12 месяцев после выписки из стационара. Медиана приверженности к проводимому лечению через год у пациентов из группы 2 составила 8 [6-9] баллов, тогда как у пациентов первой группы – 6 [5-8] баллов (p<0,001). Наиболее распространёнными причинами низкой приверженности, которые при опросе указывали респонденты, являлись забывчивость и дискомфорт, связанный с соблюдением режима приёма (p<0,05).

На основании опросника также была оценена приверженность к соблюдению рекомендаций по модификации образа жизни. Выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами по выполнению физических нагрузок. Более приверженными к физическим тренировкам 5 и более раз неделю согласно проведенному опроснику были пациенты второй группы по сравнению с пациентами первой группы (50% против 34,9%). Бессолевую диету соблюдали 43,6% больных из группы 1 и 49,3% – из группы 2, статистически значимых различий не получено.

Изучена обращаемость пациентов за медицинской помощью в зависимости от частоты подъёма АД в течение 12 месяцев. Установлено, что пациенты группы 1 наиболее часто обращаются к врачам по поводу повышенного уровня АД, что является не только медицинской, но и социально-экономической проблемой.

С целью выявления связи между систолическим АД (САД), диастолическим АД (ДАД) и уровнем приверженности через 12 месяцев проведён корреляционный анализ, результат которого был статистически значимым (рис. 2, 3). Обнаружены умеренные по шкале Чеддока обратные связи уровней САД (r=–0,344, p<0,001) и ДАД (r=–0,301, p<0,001). При снижении уровня приверженности на 0,034 баллов увеличивался уровень САД на 1 мм рт. ст., при снижении приверженности на 0,049 баллов увеличивался уровень ДАД на 1 мм рт. ст. Таким образом, больные с более низкой приверженностью имеют более высокий уровень АД.

ОБСУЖДЕНИЕ

Неконтролируемая АГ является одной из значимых проблем здравоохранения на сегодняшний день. Согласно результатам проведённого нами исследования, 52% пациентов с неконтролируемым течением АГ повторно обращаются за помощью к специалистам в течение года. Несмотря на медико-социаль-

Таблица 2. Приверженность к проводимому медикаментозному и немедикаментозному лечению и частота (%) обращений к медицинским специалистам у пациентов за 12 месяцев наблюдения (n=297)

Table 2. Adherence to treatment and frequency (%) of visits to medical specialists in patients during 12 months of follow-up (n=297)

Показатель	Группа 1 n=149	Группа 2 n=148	p
Приверженность к АГТ n (%)	49 (38,3)	79 (61,7)	**<0,001**
Приверженность к бессолевой диете n (%)	65 (43,6)	73 (49,3)	0,325
Приверженность к выполнению физической нагрузки n (%)	52 (34,9)	75 (50)	**0,008**
Повторное обращение за помощью по поводу АГ в течение 12 месяцев n (%)	101 (68)	54 (37)	**<0,001**

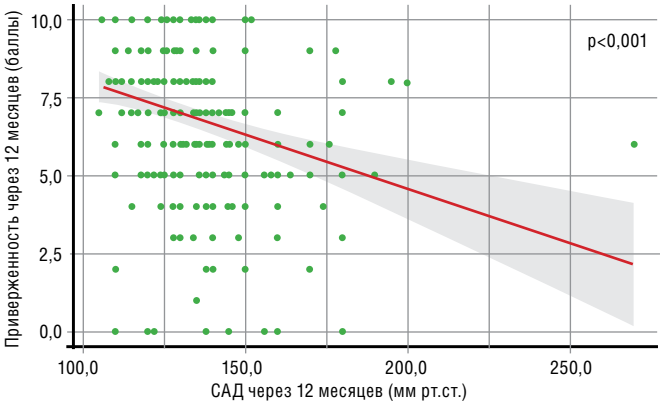


Рисунок 2. Регрессионная функция, характеризующая зависимость приверженности пациентов через 12 месяцев от уровня САД (n=297)

Figure 2. Regression function characterizing the dependence of patients' adherence after 12 months on systolic blood pressure (n=297)

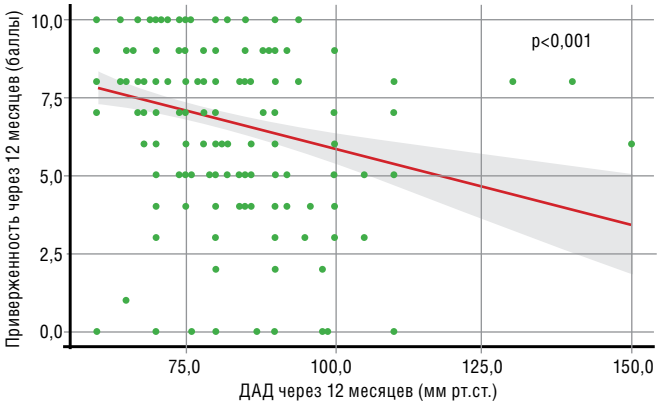


Рисунок 3. Регрессионная функция, характеризующая зависимость приверженности пациентов через 12 месяцев от уровня ДАД (n=297)

Figure 3. Regression function characterizing the dependence of patients' adherence after 12 months on diastolic blood pressure (n=297)

ную значимость, отсутствуют точные данные о распространённости неконтролируемой АГ в Российской Федерации. По данным американского регистра STAT (The Studying the Treatment of Acute hyperTension) повторное обращение пациентов с гипертоническими кризами в медицинские учреждения в течение 90-дней составляет 29% [8].

Одним из главных факторов недостижения целевого уровня АД является низкая приверженность пациентов к проводимому лечению, включающему многокомпонентную АГТ [9]. В нашем исследовании показано, что количество АГП, принимаемых пациентами через 12 месяцев, имеет тенденцию к снижению, что согласуется с данными исследований по оценке приверженности к АГТ прямыми методами. Показано, что при каждом увеличении на один АГП количество приверженных пациентов снижается в 2,6 раза [10].

Кроме того, сложные схемы АГТ с несколькими ежедневными приёмами являются препятствием к достижению высокой приверженности пациентов [8]. Результаты проведенного нами исследования демонстрируют назначение АГТ два и более раза в день больным группы 1 для лучшего контроля уровня АД. Однако через 12 месяцев в группе 2 было отмечено снижение кратности приёма АГП пациентами до одного раза в сутки. В многочисленных работах подчёркивается, что показатели приверженности для схем АГТ, принимаемых чаще одного раза в день, были значительно ниже по сравнению с однократным приёмом. Различия по снижению приверженности к приёму для 2-х, 3-х и 4-х кратных ежедневных схем составляли –6,7%, –13,5% и –19,2% соответственно [11].

В литературе значительное внимание уделяется форме приёма АГТ [9]. В настоящее время при лечении АГ отдаётся предпочтение назначению АГП в виде фиксированной комбинации [12]. В то же время, анализ данных, полученных в нашем исследовании, показал невысокую распространённость назначения фиксированных комбинаций пациентам группы 1 – 21,5%. Сходные данные были получены при анализе 86 пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи с гипертоническим кризом, среди которых 33% принимали фиксированную комбинацию АГП [10].

Нами показано, что на старте терапии, при выписке из стационара пациентам группы 1 частота назначения всех основных групп АГП была выше в сравнении с пациентами группы 2. Полученные результаты согласуются с исследованием Sim J. и соавт. [13].

При наблюдении в течение 12 месяцев распространённость приёма АГП у пациентов с АГ изменяется. Анализ данных настоящего исследования показал, количество АГП у пациентов с неконтролируемой АГ снижается. В работах по исследованию содержания АГП в биологических жидкостях было показано, что наибольшая приверженность наблюдалась к бета-адреноблокаторам (ББ) и блокаторам кальциевых каналов (БКК), наименьшая – к альфа-адреноблокаторам (АБ) [10]. Противоположные результаты были получены при анализе АГТ 21 723 пациентов с АГ в течение года; доля испытуемых, продолжающих начальную терапию блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА) была значительно выше, чем процент продолжающих иАПФ, БКК, ББ (64% против 58%, 50%, 43% соответственно) ($p<0,0071$) [11].

Несмотря на имеющееся разнообразие групп и комбинаций АГП, контроль уровня АД среди пациентов с АГ остаётся на низком уровне [14]. Одной из значимых причин неконтролируемой АГ является низкая приверженность пациентов к проводимому лечению, с связи с чем в настоящее время наибольший интерес представляют работы по изучению степени выполнения больными рекомендаций специалистов.

По результатам нашего исследования доля приверженных к назначаемой АГТ пациентов с более частыми подъёмами уровня АД составляет 38,3%. Аналогичные результаты были получены Yousuf F. и соавт., в котором распространённость пациентов с кризовым повышением АД, выполняющих рекомендации врача, составила 40,7% [12].

Около половины пациентов через год после назначения АГТ перестают придерживаться назначенного лечения, а 23,5% больных полностью отказываются от приёма АГП [14]. Изучение уровня приверженности в динамике в нашем исследовании показало снижение данного показателя у пациентов с неконтролируемой АГ в течение 12 месяцев наблюдения. Доля отказавшихся от АГТ пациентов меньше и составляет 2,4%, что, вероятно, обусловлено более тяжелым течением и уровнем АД у исследуемых больных.

Не подлежит сомнению важная роль немедикаментозного лечения, включающего модификацию образа жизни в улучшении прогноза и качества жизни у пациентов с АГ [15]. В нашем исследовании 43,6% пациентов из группы 1 и 49,3% из группы 2 соблюдали бессолевую диету и 34,9% пациентов из группы 1 и 50% из группы 2 занимались физическими нагрузками не менее 5 раз в неделю. В своей работе Е.В. Ефремова и соавт. отметили более низкую приверженность к немедикаментозному лечению у пациентов с неконтролируемой АГ. Доля пациентов, выполняющих рекомендации врача по модификации образа жизни, составила 18,3% [15].

Сопоставив уровень САД, ДАД и приверженность в нашей работе, получена обратная корреляционная зависимость между уровнем приверженности и АД у пациентов в группах1 и 2. Снижение приверженности на 0,034 баллов для САД и 0,049 баллов для ДАД приводит к повышению как САД, так и ДАД на 1 мм рт. ст. Убедительные данные были получены в работе Gulayin P.E. и соавт. При изучении в течение 18 месяцев 1214 пациентов с АГ было показано снижение уровня САД на 5,6 мм рт. ст. (95%ДИ 7,2-4,0) и ДАД на 3,2 мм рт. ст. (95% ДИ 4,2-2,2) у пациентов, набравших по шкале Мориски-Грин 8 баллов [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в данной работе результаты свидетельствуют об исходно интенсивном режиме приёма АГП у больных с более частыми подъёмами АД. С другой стороны, в динамике отмечается снижение уровня приверженности пациентов к проводимому лечению, основными причинами которой являются забывчивость и неудобство, связанное с соблюдением более сложной схемы приёма АГП. Низкий уровень приверженности ассоциирован с развитием более частых подъемов уровня АД и требует дальнейшего изучения факторов, способствующих повышению приверженности к назначаемой АГТ. Несмотря на отсутствие крупных рандомизированных клинических исследований, необходимо выделять пациентов с наличием частых подъёмов АД до индивидуально значимого уровня и исследовать причины неконтролируемой АГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

1. *Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV, Fuster V, Roth GA. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk. J Am Coll Cardiol 2022;80:2361–71. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.005*
2. *Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2021;42:3227–337. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484*
3. *Bellows BK, Ruiz-Negrón N, Bibbins-Domingo K, King JB, Pletcher MJ, Moran AE, et al. Clinic-Based Strategies to Reach United*

States Million Hearts 2022 Blood Pressure Control Goals. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2019;12:1–10. https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005624

4. *Чазова ИЕ, Жернакова ЮВ, Ощепкова ЕВ, Шальнова СА, Яровая ЕБ, Кондари АО и соавт. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией. Кардиология 2014;54(10):4-12. [Chazova IE, Zhernakova YuV, Osheptkova EV, Shalnova SA, Yarovaya EB, Kondary AO et al. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Russian Population of Patients With Arterial Hypertension. Kardiologiia 2014;54(10):4-12. (In Russ.)]. EDN SXZGCP, https://doi.org/10.18565/cardio.2014.10.4-12*
5. *Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Pr. Hypertension 2018;71:13–115. https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000065*
6. *Кобалава ЖД, Конради АО, Недогода СВ, Шляхто ЕВ, Арутюнов ГП, Баранова ЕИ и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.)]. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786*
7. *Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. J Clin Hypertens (Greenwich). 2008;10(5):348-54. https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x*
8. *Vuylsteke A, Vincent J-L, Payen de La Garanderie D, Anderson FA, Emery L, Wyman A, et al. Characteristics, practice patterns, and outcomes in patients with acute hypertension: European registry for Studying the Treatment of Acute hyperTension (Euro-STAT). Crit Care 2011;15:R271. https://doi.org/10.1186/cc10551*
9. *Burnier M, Egan BM. Adherence in Hypertension. Circ Res 2019;124:1124–40.https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313220*
10. *Wallbach M, Lach N, Stock J, Hiller H, Mavropoulou E, Chavanon ML, et al. Direct assessment of adherence and drug interactions in patients with hypertensive crisis — A cross-sectional study in the Emergency Department. J Clin Hypertens 2019;21:55–63. https://doi.org/10.1111/jch.13448*
11. *Bloom BS. Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy. Clin Ther 1998;20:671–81. https://doi.org/10.1016/S0149-2918(98)80130-6*
12. *Yousuf FS, Khan MAA, Bibi R, Arif A, Arshad A, Almas A. Medication Adherence in Patients With Uncontrolled Hypertension; Hypertensive Crisis Presenting to a Hospital Setting in Karachi, Pakistan. Cureus 2023 Jan 20;15(1):e33995. https://doi.org/10.7759/cureus.33995*
13. *Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, Reynolds K, Calhoun DA, Kalantar-Zadeh K, et al. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension. Kidney Int 2015;88:622–32. https://doi.org/10.1038/ki.2015.142*
14. *Choudhry NK, Kronish IM, Vongpatanasin W, Ferdinand KC, Pavlik VN, Egan BM, et al. Medication Adherence and Blood Pressure Control: A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension 2022;79:E1–14. https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000203*
15. *Efremova E, Shutov A, Suvorova S, Tolstyga M, Vydrina S, Troshina I, et al. Adherence to lifestyle therapy and drug therapy in patients with arterial hypertension and comorbidity. J Hypertens 2019;37:e251. https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000573212.41860.01*
16. *Gulayin PE, Beratarrechea A, Poggio R, Gibbons L, Nejamis A, Santero M, et al. Blood Pressure Association with the 8-Item Morisky Medication Adherence Scale in Hypertensive Adults from Low-Resource Primary Care Settings: Results from a Prospective Cohort Nested within a Randomised Controlled Trial. High Blood Press Cardiovasc Prev 2023 May;30(3):281-288:Online ahead of print. https://doi.org/10.1007/s40292-023-00580-7*

ЕВРАЗИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ КАРДИОЛОГОВ

VI ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

КАРДИО ЭНДОКРИНОЛОГИЯ 2024

ONLINE-ТРАНСЛЯЦИЯ

07 февраля 2024

WWW.CARDIO-EUR.ASIA

УДК 612.15+612.172.1+611.132.2
https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-32-40

ISSN 2225-1685 (Print)
ISSN 2305-0748 (Online)

Check for updates

*Бубнов Д.С., Атанесян Р.В., Карданахишвили З.Б., Агеев Ф.Т., Матчин Ю.Г.

ВОСПРОИЗВОДИМОСТЬ АНГИОКОРЕГИСТРАЦИИ МОМЕНТАЛЬНОГО РЕЗЕРВА КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ ИБС С ДИФФУЗНЫМ И МНОГОУРОВНЕВЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

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

***Ответственный автор: Бубнов Дмитрий Сергеевич**, младший научный сотрудник, лаборатория рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация, телефон: +7 (495) 414-72-94, Email: bubnowdima@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1538-2761
Атанесян Руслан Вагифович, к.м.н., научный сотрудник, лаборатория рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, Email: atarus@bk.ru, ORCID: 0000-0003-3522-9537
Карданахишвили Зураб Бесикиевич, к.м.н., научный сотрудник, лаборатория рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, Email: kachelo1981@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9739-6432
Агеев Фаиль Таипович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, отдел амбулаторных лечебно-диагностических технологий, Институт клинической кардиологии им. А.Д. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, Email: ftageev@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4369-1393
Матчин Юрий Георгиевич, д.м.н., главный научный сотрудник, лаборатория рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, Email: yumatchin@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0200-852X

РЕЗЮМЕ

Цель. Определить воспроизводимость результатов ангиокорегистрации моментального резерва кровотока (МРК) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с многоуровневым и диффузным поражениями коронарных артерий (КА).
Материал и методы. В исследование включены 34 пациента хронической ИБС с диффузными и/или многоуровневыми коронарными стенозами >50%. В 41 коронарной артерии выполнены две подряд обратные протяжки проводника и сформированы парные ангиокорегистрации МРК отображающие изменение градиентов МРК (ΔМРК) по всей длине исследованной артерии. Для сопоставления результатов парных исследований использовались полученные значения: 1) индексы дистальных МРК; 2) максимальные ΔМРК; 3) ΔМРК всех стенозов >50%.
Результаты. Получены сопоставимые значения дистальных МРК (0,84 [0,78; 0,89] против 0,85 [0,77; 0,88]) с средней разницей первого и второго измерений 0,001, максимальных ΔМРК (0,08 [0,05; 0,14] против 0,08 [0,05; 0,13]) с средней разницей −0,004 и ΔМРК всех стенозов >50% (0,05 [0,02; 0,11] против 0,05 [0,02; 0,10]) с средней разницей −0,001. Коэффициенты конкордации Лина и внутриклассовой корреляции, рассчитанные для трех исследованных параметров, показали хороший уровень согласованности (0,97; 0,98; 0,98) с превосходной надежностью (0,97; 0,98; 0,97).
Заключение. У больных с многоуровневыми и диффузными поражениями КА ангиокорегистрация МРК обладает достаточно высокой воспроизводимостью.
Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; диффузное поражение коронарных артерий; многоуровневое поражение коронарных артерий; МРК с обратной протяжкой; ангиокорегистрация МРК; воспроизводимость.

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.
Конфликт интересов: Автор статьи Матчин Ю.Г. является членом редакционной коллегии журнала «Евразийский Кардиологический Журнал», но не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов или личных отношений, связанных с публикацией настоящей статьи.
Финансирование. Не осуществлялось

✉ BUBNOWDIMA@MAIL.RU

Для цитирования: Бубнов Д.С., Атанесян Р.В., Карданахишвили З.Б., Агеев Ф.Т., Матчин Ю.Г. Воспроизводимость ангиокорегистрации моментального резерва кровотока у больных ИБС с диффузным и многоуровневым поражением коронарных артерий. Евразийский кардиологический журнал. 2023;(4):32-40. https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-32-40

Рукопись получена: 25.09.2023 | **Рецензия получена:** 01.11.2023 | **Принята к публикации:** 01.11.2023

© Dmitry S. Bubnov, Ruslan V. Atanesyan, Zurab B. Kardanakhishvili, Fail' T. Ageev, Yuriy G. Matchin, 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

UDC 612.15+612.172.1+611.132.2
https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-32-40

ISSN 2225-1685 (Print)
ISSN 2305-0748 (Online)

*Dmitry S. Bubnov, Ruslan V. Atanesyan, Zurab B. Kardanakhishvili, Fail' T. Ageev, Yuriy G. Matchin

REPRODUCIBILITY OF INSTANTANEOUS WAVE-FREE RATIO AND ANGIOGRAPHY COREGISTRATION IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND DIFFUSE AND MULTILEVEL CORONARY ARTERY LESION

E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Ac. Chazov street, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation

***Corresponding author: Dmitry S. Bubnov**, Junior Researcher, Head of the Laboratory of endovascular methods of diagnosis and treatment on an outpatient basis, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Ac. Chazov street, 15 a, Moscow 121552, Moscow, Russian Federation, Phone: +7 (495) 414-72-94, Email: bubnowdima@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1538-2761
Ruslan V. Atanesyan, Cand. of Sci. (Med.),Researcher, Head of the Laboratory of endovascular methods of diagnosis and treatment on an outpatient basis, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, Email: atarus@bk.ru, ORCID: 0000-0003-3522-9537
Zurab B. Kardanakhishvili, Cand. of Sci. (Med.),Researcher, Head of the Laboratory of endovascular methods of diagnosis and treatment on an outpatient basis, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, Email: kachelo1981@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9739-6432
Fail' T. Ageev, Dr. of Sci. (Med.), Chief Researcher, Head of the Department of Outpatient Diagnostic and Treatment Technologies, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology named after the Academician, Moscow, Russian Federation, Email: ftageev@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4369-1393
Yuriy G. Matchin, Dr. of Sci. (Med.), Chief Researcher, Head of the Laboratory of endovascular methods of diagnosis and treatment on an outpatient basis, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, Email: yumatchin@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0200-852X

SUMMARY

Aim. To determine the reproducibility of the results of instantaneous wave-free ratio (iFR) and angiography coregistration in patients with coronary heart disease (CAD) with multilevel and diffuse lesions of the coronary arteries.
Materials and methods. The study included 34 patients with chronic ischemic heart disease (CAD) with diffuse and/or multilevel coronary stenoses >50%. In 41 coronary arteries, two consecutive iFR pullback of the conductor were performed and paired iFR angio-coregistrations were formed, reflecting changes in iFR gradients (Δ iFR) along the entire length of the studied artery. To compare the results of paired studies, the following values were used: 1) indices of distal iFR; 2) maximum Δ iFR; 3) Δ iFR of all stenoses >50%.
Results. Comparable values of distal iFR were obtained 0,84 [0,78; 0,89] vs. 0,85 [0,77; 0,88]) with an average difference of the first and second measurements of 0,001, maximum ΔiFR (0,08 [0,05; 0,14] vs. 0,08 [0,05; 0,13]) with a mean difference of -0,004 and ΔiFR of all stenoses >50% (0,05 [0,02; 0,11] vs. 0,05 [0,02; 0,10]) with an average difference of -0.001. Lin's concordance correlation coefficient and Intraclass Correlation Coefficients calculated for the three parameters studied showed a good level of agreement (0,97; 0,98; 0,98) with excellent reliability (0,97; 0,98; 0,97).
Conclusion. In patients with multilevel and diffuse lesions of the coronary artery, iFR angio-coregistration has a fairly high reproducibility.
Key words: coronary artery disease; diffuse coronary artery lesion; multilevel coronary artery lesion; iFR pressure-wire pullback; iFR angio-coregistration; reproducibility.

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 author of the article Yuriy G. Matchin is member of the associate editors of Eurasian heart journal, but he has nothing to do with the decision to publish this article. The article passed the peer review procedure adopted in the journal. The authors declare no apparent and potential conflicts of interest or personal relationships related to the publication of this article.
Financial disclosure. None.

✉ BUBNOWDIMA@MAIL.RU

For citation: Dmitry S. Bubnov, Ruslan V. Atanesyan, Zurab B. Kardanakhishvili, Fail' T. Ageev, Yuriy G. Matchin. Reproducibility of instantaneous wave-free ratio and angiography coregistration in patients with coronary heart disease and diffuse and multilevel coronary artery lesion. Eurasian heart journal. 2023;(4):32-40 (In Russ.). https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-32-40

Received: 25.09.2023 | **Revision Received:** 01.11.2023 | **Accepted:** 01.11.2023

© Dmitry S. Bubnov, Ruslan V. Atanesyan, Zurab B. Kardanakhishvili, Fail' T. Ageev, 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.

ВВЕДЕНИЕ

Функциональная оценка коронарного кровотока с помощью оценки фракционного резерва кровотока (ФРК) или моментального резерва кровотока (МРК) рекомендуется для принятия решения о необходимости реваскуляризации миокарда у больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), что с наивысшим уровнем доказательности отражено в современных клинических рекомендациях [1, 2, 3]. Использование интракоронарной физиологии стало революционным изменением в практике чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), позволяющим избежать ненужных вмешательств на функционально не значимых поражениях.

Одной из сложных клинических ситуаций, в которой измерение МРК имеет ряд преимуществ перед другими инвазивными индексами оценки коронарного кровотока, является многоуровневое и диффузное поражение эпикардиальных артерий. Это обусловлено тем, что для измерения МРК не требуется введения гиперемического препарата, который способствует усилению перекрестного взаимодействия между стенозами и тем самым затрудняет индивидуальную оценку физиологического влияния на коронарный кровоток каждого стеноза по отдельности [4, 5, 6]. Показатель МРК при множественных поражениях считается более предсказуемым, когда в естественных условиях «покоя» кровоток поддерживается на стабильном уровне, а взаимодействие между стенозами уменьшается [7]. Было показано, что при обратной (ретроградной) протяжке проводника, из дистальной части до устья артерии, полученная кривая изменения МРК в режиме реального времени предоставляет дополнительную информацию, определяющую местоположение наибольших градиентов давления [8].

Относительно недавно была разработана автоматизированная система синхронизации данных коронароангиографии (КАГ) и МРК с обратной протяжкой проводника (ангиокорегистрация МРК), позволяющая расширить традиционный дихотомический протокол измерения МРК. Стало возможным интраоперационно формировать физиологическую карту градиентов давления МРК на всем протяжении исследуемой артерии и оценивать индивидуальный гемодинамический вклад каждого отдельного стеноза в общий показатель индекса [9]. Таким образом, коронарная физиология находится на стадии изучения возможности использования не только для определения показаний к проведению ЧКВ, но и для ее планирования и оптимизации результатов. Целью настоящего исследования является анализ воспроизводимости результатов ангиокорегистрации МРК у пациентов ИБС с многоуровневым и диффузным поражениями коронарных артерий (КА).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В период с января 2021 г. по январь 2023 г. в исследование проспективно было включено 34 пациента (из них 7 женщин) в возрасте от 41 до 76 лет с диагнозом хроническая ИБС, у которых имелись клинические показания для планового ЧКВ и по данным КАГ выявлено диффузное и/или многоуровневое атеросклеротическое поражение одной или нескольких КА со степенью сужения >50% по диаметру. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Критерии невключения в исследование: 1) острый коронарный синдром сроком до 30 дней; 2) гемодинамически значимые нарушения ритма и проводимости сердца; 3) клапанные патологии сердца, требующие хирургической коррекции; 4) хроническая сердечная недостаточность IV ФК по классификации NYHA (New York Heart Association); 5) хроническая окклюзия исследуемой КА; 6) операция коронарного шунтирования в анамнезе.

Коронароангиография

КАГ проводилась на аппаратах AlluraXper FD-10 и Azurion 7 M20 («Philips», Нидерланды) по традиционной методике Judkins лучевым или локтевым доступом с использованием катетеров диметром 6F. После установки интродьюсера всем больным вводили гепарин внутриартериально или внутривенно из расчета 100 МЕ/кг (до достижения значений АСТ в пределах 250-350 с). В устье левой или правой КА устанавливался

Таблица 1. Клиническая характеристика больных и распределение основных факторов риска, n= 34
Table 1. Clinical characteristics of patients and distribution of main risk factors, n= 34

Показатель	Значение
Всего обследовано больных, n	34
Возраст *	62,3 ± 9,7
Мужской пол, n (%)	27 (79)
Сердечно-сосудистые факторы риска:	
• артериальная гипертензия, n (%)	30 (88)
• гиперлипидемия, n (%)	32 (94)
• отягощенный семейный анамнез, n (%)	9 (26)
• сахарный диабет 2-го типа, n (%)	10 (29)
• курение, n (%)	16 (47)
• ожирение, n (%)	22 (65)
Клинические проявления и анамнез заболевания:	
• боли в грудной клетке ангинозного характера, n (%)	23 (68)
• боли в грудной клетке атипичного характера и/или безболевая ишемия миокарда, n (%)	11 (32)
• перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	18 (53)
Фракция выброса левого желудочка <45%, n (%)	3 (9)

*Примечание/Note: * — среднее ± стандартное отклонение (mean ± standard deviation)*

направляющий катетер 6F без боковых отверстий. Ангиографические изображения левой КА выполняли минимум в четырех стандартных проекциях, правой КА — в двух. При необходимости проводили съемку в дополнительных проекциях. В качестве контрастного вещества использовали неионный препарат йопромид (ультравист 370, «Bayer Schering Pharma AG», Германия). Все рентгеновские изображения были записаны в цифровом виде и использованы для количественной оценки степени стеноза на рабочей станции Xcelera («Philips», Нидерланды), для калибровки использовали кончик направляющего катетера диаметром 6F. Ангиографические типы поражения были классифицированы на: многоуровневый, диффузный, сочетанный. Под сочетанным понималось многоуровневое поражение, включающее участки локального и диффузного стенозирования >50% по диаметру и разделенных ангиографически нормальными участками ≥10 мм в одной эпикардиальной КА. Ангиографическое локальное поражение определялось как стеноз протяженностью <20 мм, диффузное поражение — как стеноз протяженностью ≥20 мм, многоуровневое поражение — как два или более локальных стеноза, разделенных ангиографически нормальными участками ≥10 мм в одной эпикардиальной КА [9, 10].

Измерение дистального МРК и обратной протяжки МРК

Для измерения давления (р) использовали проводник для измерения ФРК Verrata диаметром 0.014’’ (Philips/Volcano, Амстердам, Нидерланды), оснащенный электрическим датчиком давления, расположенным в 30 мм от кончика проводника. Индекс МРК рассчитывали на установке Volcano S5i («Volcano Corporation», США). После промывки системы 0,9%-ным раствором натрия хлорида комнатной температуры ФРК-проводник извлекали из заводской упаковки, затем подсоединяли к интерфейсу рабочей станции Volcano S5i и проводили «обнуление». Далее датчик проводника устанавливали в устье левой или правой КА (при наличии устьевого поражения исследуемой артерии датчик располагался в аорте) на 1–2 мм дистальнее кончика направляющего катетера. После промывания системы 0,9%-ным раствором натрия хлорида производилась нормализация ФРК-проводника (выравнивание кривых давления, регистрируемых на диагностическом катетере в аорте и на кончике ФРК-проводника). Кривые давления и гемодинамические параметры автоматически записывались системой синхронно с электрокардиограммой. После этого датчик заводился в дистальный сегмент исследуемой артерии, не менее чем на 10 мм ниже всех стенозов, и производилось повторное промывание системы 0,9%-ным р-ром натрия хлорида. Запись давления производилась во всех случаях не менее чем через 2 минуты после последнего введения контрастного вещества и последующего промывания системы 0,9%-ным раствором натрия хлорида. Автоматическое вычисление индекса МРК осуществлялось по стандартной методике (на основании 5 сердечных циклов) и следующей формуле: МРК = Pd «безволнового» периода / Pa «безволнового» периода, где Pd — давление дистальнее исследуемого стеноза КА, Pa — давление в аорте, зарегистрированные во время «безволнового» периода диастолы. Для последующего анализа выбиралось среднее арифметическое из 3 полученных значений дистального МРК.

На следующем этапе, сразу после завершения оценки дистального МРК, под непрерывной флюорографией выполнялась ручная равномерная обратная протяжка ФРК-проводника Verrata по всей длине исследуемой артерии со скоростью 1-2 мм/с до достижения кончика направляющего катетера. Значения МРК автоматически и непрерывно рассчитывались системой при каждом сердечном сокращении, таким образом формируя кривую изменений показателя МРК (градиентов давления МРК) относительно времени обратной протяжки проводника по всей длине КА. По завершении обратной протяжки выполнялся обязательный контроль нормализации в устье исследованной артерии, где ожидается Pd/Pa = 1,0±0,02. В случае смещения отношения Pd/Pa ≥±0,03 («дрифт») последнее исследование считалось некорректным и после проведения нормализации ФРК-проводника поэтапно повторялось измерение дистального МРК и обратная протяжка проводника [9, 10, 11].

Ангиокорегистрация МРК

После завершения записи обратной протяжки проводника, на рабочей станции SyncVision (Philips/ Volcano, Нидерланды) выполнялась автоматическая обработка и синхронизация данных физиологической карты градиентов МРК с ранее выполненной ангиограммой. На выбранной для ангиокорегистрации МРК ангиограмме должны были быть видны направляющий катетер, наконечник проводника с датчиком давления и вся исследуемая КА. Каждое изменение градиента МРК (ΔМРК) на 0,01 единицы маркировалось системой желтой точкой, наложенной на ангиограмму исследованной артерии. При необходимости, для корректного картирования ΔМРК на автоматически сформированной ангиокорегистрации МРК, проводилось ручное редактирование пути движения проводника относительно заполненного контрастным веществом контура артерии.

Перед повторным исследованием ФРК-проводник извлекался из направляющего катетера, а проведение обнуления проводника, нормализация кривых давления, измерение дистального МРК, запись обратного протяжки МРК и ангиорегистрация МРК последовательно повторялись таким же образом, как и первое исследование. Перед повторной протяжкой оператор располагал рентгеноконтрастную метку проводника на заранее заданном анатомическом ориентире (т. е. на боковой ветви) и выполнял трехкратное измерение дистального МРК. Ангиограмма для формирования повторной ангиокорегистрации МРК выполнялась в той же проекции, как при первом исследовании.

Исследования проводились на базе лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях при отделе амбулаторных лечебно-диагностических технологий НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России. Протокол исследования был одобрен независимым этическим комитетом клинических исследований ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России. Все пациенты перед включением в исследование подписывали стандартную форму информированного согласия на проведение КАГ, определение МРК и выполнение ЧКВ.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы MedCalc версия 22.005 (MedCalc Software Ltd., Остенде, Бельгия). Все основные данные, в зависимости от вида их распределения (нормальное или отличное от нормального), представлены в виде средней со стандартным отклонением или медианы с указанием 25-го и 75-го процентилей. Соответствие нормальности распределения проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Анализ значимости различий проводился с использованием критерия Уилкоксона для двух

зависимых выборок. Для оценки корреляционных связей между результатами первого и второго исследования рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена. Для оценки согласованности между парами измерений ангиокорегистрации МРК применялось построение графика Бланда-Альтмана (Bland–Altman) [12]. Согласованность измерений определялась, если точки на графике равномерно распределялись вокруг нулевой разницы и не имели систематических отклонений. Пределы согласия были определены как среднее ±1,96 SD абсолютной разницы. Количественная оценка согласованности между повторными измерениями выполнялась с помощью коэффициента конкордации Лина (Lin's concordance correlation coefficient — CCC) [13]. Согласованность данных при CCC меньше 0,9 считалась низкой, в диапазоне от 0,90 до 0,95 – умеренной, от 0,95 до 0,99 – хорошей и >0,99 – превосходной [14]. Для изучения надежности результатов измерений, выполняемых одним оператором, применялся коэффициент внутриклассовой корреляции (Intraclass Correlation Coefficients — ICC) [15]. Значение ICC <0,50 указывало на низкую надежность, от 0,5 до 0,75 – умеренную, от 0,75 до 0,9 – хорошую и ≥0,9 – на превосходную надежность. Статистическая значимость определялась на уровне ошибки первого рода 5%.

Таблица 2. Ангиографическая характеристика коронарных артерий и поражений
Table 2. Angiographic characteristics of coronary arteries and lesions

Показатель	Значение
Всего исследованных артерий, n	**41**
Передняя нисходящая артерия, n (%)	30 (73)
Огибающая артерия, n (%)	4 (10)
Правая коронарная артерия, n (%)	7 (17)
Количество исследованных стенозов, n	**89**
Передняя нисходящая артерия:	
• проксимальный сегмент	21
• средний сегмент	24
• дистальный сегмент	13
• диагональная артерия	2
Огибающая артерия:	
• проксимальный сегмент	2
• дистальный сегмент	3
• артерия тупого края	1
Ствол левой коронарной артерии	3
Правая коронарная артерия:	
• проксимальный сегмент	5
• средний сегмент	5
• дистальный сегмент	3
• задняя нисходящая артерия	2
• заднебоковая ветвь	5
Ангиографический тип поражения артерии:	
• многоуровневый, n (%)	24 (59)
• диффузный, n (%)	10 (24)
• сочетанный, n (%)	7 (17)
Степень стеноза, % *	65 [55; 80]
Истинный диаметр артерии, мм *	27,5 [25; 30]
Длина поражения, мм **	44,2±15,5

*Примечание/Note: * – медиана, процентили: 25-й, 75-й (median, percentiles: 25th, 75th), ** – среднее ± стандартное отклонение (mean ± standard deviation)*

РЕЗУЛЬТАТЫ

В общей сложности в исследовании у 34 больных проанализированы 41 коронарная артерия с 89 участками стенозирования. Чаще всего измерение выполнялось в передней нисходящей артерии 73% (30) по сравнению с правой коронарной артерией 17% (7) и огибающей артерией 10% (4). 59% (24) целевые артерии имели многоуровневые, 24% (10) диффузные, 17% (7) сочетанные типы поражений. Ангиографические характеристики приведены в таблице 2.

В 41 исследованной артерии было выполнено 82 обратные протяжки проводника. Диапазон полученных значений МРК составил от 0,35 до 0,96, а медиана трехкратных измерений дистальных МРК 0,83 [0,77; 0,87]. Функционально значимые поражения (МРК≤0,89) наблюдались в 88% (36) артерий. Распределение полученных значений представлено на рисунке 1. В 28% (23) случаях наблюдались значительные смещения давления («дрифт»), что потребовало выполнения нормализации и повторного проведения измерений МРК. В итоге первое и второе измерения МРК были успешными во всех случаях. Осложнений, связанных с процедурой, отмечено не было.

На рабочей станции SyncVision автоматически отслеживалось движение кончика рентгеноконтрастной части проводника во время обратной протяжки, и системой рассчитывалась длина пройденного пути по исследуемой артерии, а на рабочей станция Volcano S5i фиксировалось время выполнения протяжки. На основе этих данных рассчитывалась скорость, с которой оператором осуществлялась ручная обратная протяжка проводника (табл. 3).

Сформированная при ангиокорегистрации МРК физиологическая карта градиентов отображала распределение потерь давления по всей длине исследуемой КА. Каждое изменение градиента МРК (ΔМРК) на 0,01 единицы маркировалось системой желтой

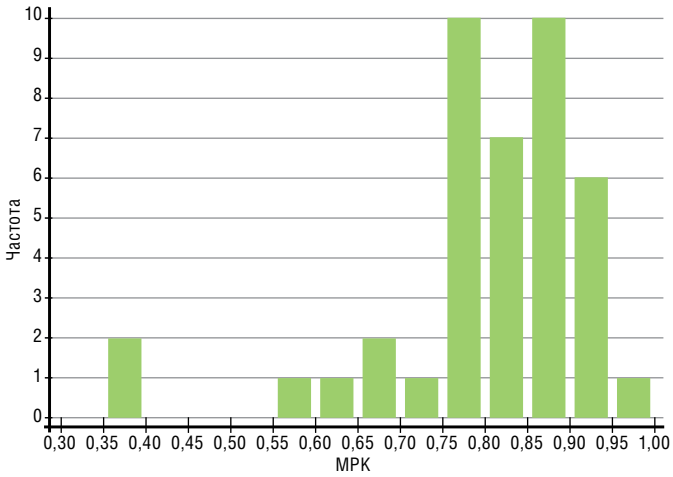


Рисунок 1. Гистограмма распределение полученных значений дистального МРК. Из 41 исследованной артерии функционально значимые поражения (МРК≤0,89) наблюдались в 36 (88%)

Figure 1. Histogram of the distribution of the obtained values of the distal iFR. Of the 41 arteries examined, functionally significant lesions (iFR≤0,89) were observed in 36 (88%)

точкой. Суммируя полученные значения ΔМРК над участками соответствующих предварительно определенным ангиографическим стенозам >50%, определялась функциональная значимость каждого поражения по отдельности. Ангиографический стеноз с наибольшим значением ΔМРК обозначался как максимальный ΔМРК в исследованной КА. Воспроизводимость ангиокорегистрации МРК оценивали при помощи сравнения полученных значений (рис. 2): 1) индексов дистальных МРК; 2) максимальных ΔМРК; 3) ΔМРК всех предварительно определенных анатомических участков исследованной артерии, где по данным КАГ степень стенозирования > 50%.

Значения дистальных МРК были сопоставимы между двумя повторными протяжками 0,84 [0,78; 0,89] против 0,85 [0,77; 0,88] и показали сильную прямую корреляцию (rho=0,897, p<0,0001). Средняя разница первого и второго измерений составила 0,001, что составляет 0,13% от значения параметра, стандартная ошибка измерений составила 0,005. Нижняя граница пределов согласия была равна –0,061 (95% ДИ –0,079; –0,044), верхняя граница 0,063 (95% ДИ 0,046; 0,081) (рис. 3.А). Коэффициент корреляции согласованности Лина составил 0,97 (95% ДИ 0,94; 0,98), а коэффициента внутриклассовой корреляции 0,97 (95% ДИ 0,94; 0,98).

Участки поражений с максимальными ΔМРК совпали в 100% (41/41) повторных ангиокорегистраций МРК. Значения максимальных ΔМРК были сопоставимы между двумя измерениями 0,08 [0,05; 0,14] против 0,08 [0,05; 0,13] и показали сильную прямую корреляцию (rho = 0,935, p<0,0001). Средняя разница составила –0,004, что составляет –3,19% от значения параметра, стандартная ошибка измерений составила 0,004. Нижняя граница пределов согласия была равна –0,049 (95% ДИ –0,011; 0,004), верхняя граница 0,042 (95% ДИ 0,029; 0,055) (рис. 3.Б). Коэффициент корреляции согласованности Лина составил 0,98 (95% ДИ 0,97; 0,99), а коэффициента внутриклассовой корреляции 0,98 (95% ДИ 0,97; 0,99).

Таблица 3. Данные двух последовательных ангиокорегистраций МРК
Table 3. Data from two consecutive iFR angio-coregistrations

Значения	Первая протяжка, (n 41)	Вторая протяжка, (n 41)	p
Дистальные МРК *	0,84 [0,78; 0,89]	0,85 [0,77; 0,89]	0,6856
Максимальный ΔМРК *	0,08 [0,05; 0,14]	0,075 [0,05; 0,13]	0,3613
ΔМРК на всех стенозах >50% *	0,05 [0,02; 0,11]	0,05 [0,02; 0,10]	0,6646
Параметры обратной протяжки проводника			
Скорость, мм/с **	1,7 ± 0,5	1,9 ± 0,6	0,0086
Длина, мм *	117,80 [101,15; 129,80]	116,05 [101,90; 125,15]	0,2818
Время, с **	69,75 ± 23,24	62,26 ± 18,95	0,0016

*Примечание/Note: * – медиана, процентили: 25-й, 75-й (median, percentiles: 25th, 75th), ** – среднее ± стандартное отклонение (mean ± standard deviation)*

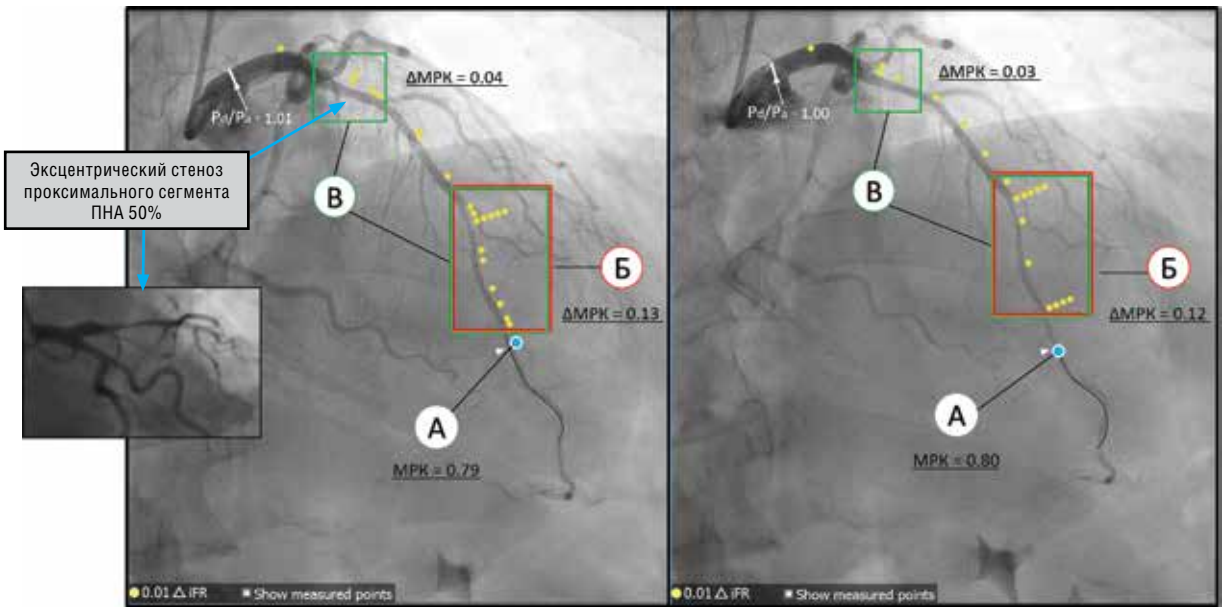


Рисунок 2. Две последовательные ангиокорегистрации МРК передней нисходящей артерии, имеющей многоуровневое поражение проксимального и дистального сегмента. Значения, используемые для оценки воспроизводимости: А – дистальное МРК; Б – максимальный градиент МРК; В – градиенты МРК всех стенозов > 50%

Figure 2. Two consecutive iFR angio-coregistrations of the left anterior descending, which has multilevel lesion to the proximal and distal segments. Values used to assess reproducibility: A – distal iFR; Б – maximum iFR gradient; B – iFR gradients of all stenoses > 50%

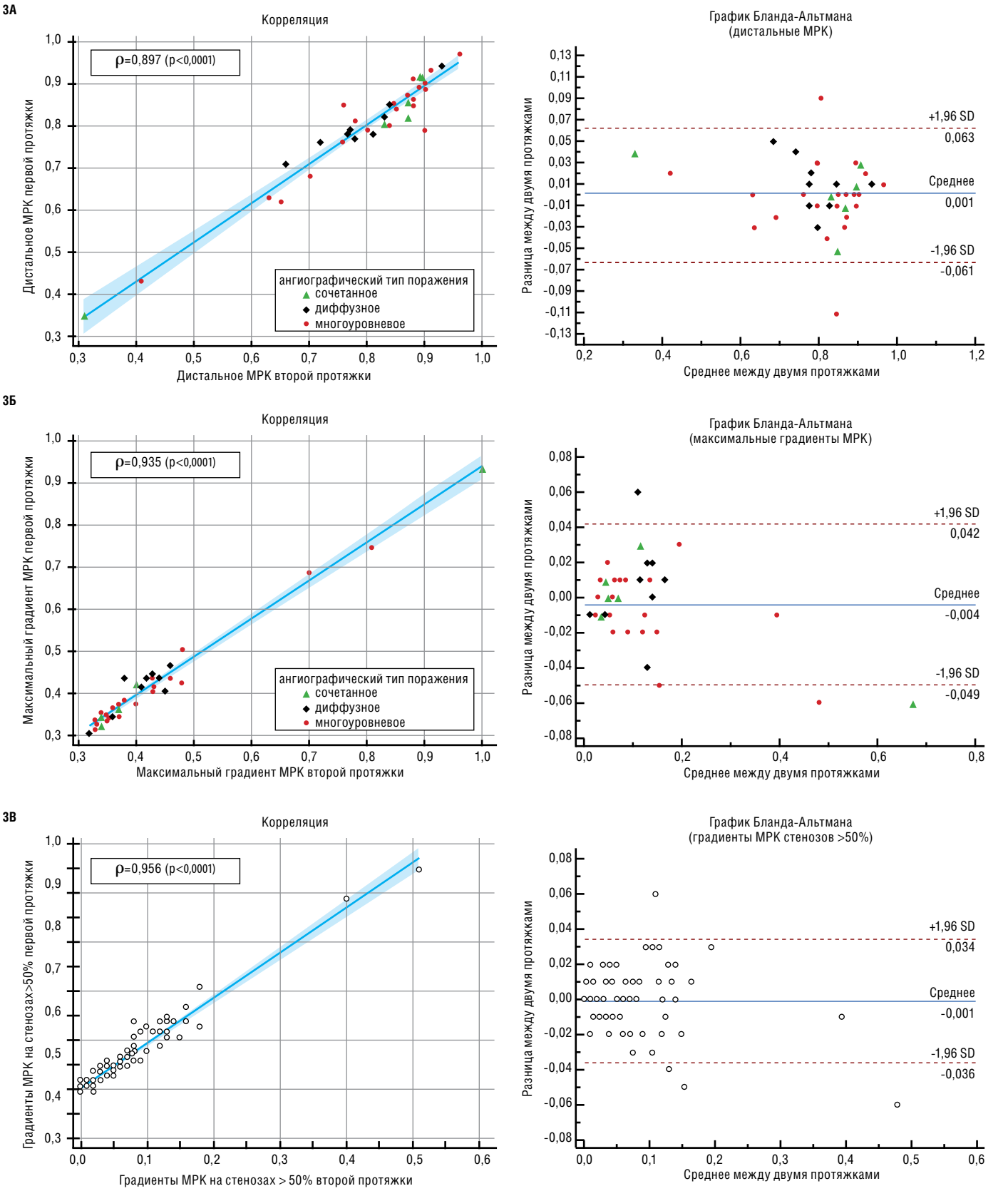


Рисунок 3. Регрессионная прямая с коэффициентом корреляции Спирмена и диаграмма Бланда-Альтмана, демонстрирующие высокую степень согласованности повторных ангиокорегистраций МРК при сравнение показателей: 3.А – дистальных МРК; 3.Б – максимальных ΔМРК; 3.В – всех ΔМРК на предварительно определенных анатомических участках артерии, где по данным КАГ степень стенозирования Δ50%. Маркировки по ангиографическим типам поражения: красный круг — многоуровневое, черный квадрат – диффузное, зеленый треугольник — сочетанное

Figure 3. Regression line with Spearman's correlation coefficient and Bland-Altman diagram, demonstrating a high degree of consistency of repeated iFR angio-coregistrations when comparing indicators: 3.A – distal iFR; 3.Б – maximum iFR; 3.B – all iFR in predetermined anatomical areas of the artery, where, according to ICA data, the degree of stenosis is >50%. Markings according to angiographic types of lesion: red circle – multilevel, black square – diffuse, green triangle – combined

При сравнении значений ΔМРК на заранее определенных ангиографических участках стенозирования >50%, которые в том числе включали физиологически не значимые стенозы и стенозы с минимальным значением ΔМРК, отмечена сопоставимость между двумя измерениями 0,05 [0,02; 0,11] против 0,05 [0,02; 0,10] (табл. 3) и сильная прямая корреляция (rho = 0,956, p<0,0001). Средняя разница составила –0,001, что составляет –1,43% от значения параметра, стандартная ошибка измерений составила 0,002. Нижняя граница пределов согласия была равна –0,036 (95% ДИ –0,005; 0,004), верхняя граница 0,034 (95% ДИ 0,0271 до 0,041) (рис. 3.В). Коэффициент корреляции согласованности Лина составил 0,98 (95% ДИ 0,96; 0,98), а коэффициента внутриклассовой корреляции 0,97 (95% ДИ 0,96; 0,98).

Таким образом, можно с уверенностью заключить, что на рабочей станции SyncVision, в 41 случае показатели ангиокорегистрации МРК второй протяжки совпали с показателями первой протяжки. Во всех случаях нами были получены одинаковые результаты, как по выявлению поражений с наибольшим гемодинамическим вкладом в общий индекс МРК, так и по функционально не значимым стенозам, что в свою очередь свидетельствует о воспроизводимости данной методики.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день, согласно международным клиническим рекомендациям, оценка МРК имеет наивысший IA – класс показаний для принятия решения о необходимости реваскуляризации миокарда [1, 2, 3]. В этих рекомендательных документах тактика лечения ИБС базируется только на принципе дихотомического деления: положительное (МРК ≤0,89) – показана реваскуляризация и отрицательные (МРК >0,89) – не показана. Данная концепция вполне оправдана для одиночных стенозов, однако в реальной клинической практике регулярно встречаются диффузные и многоуровневые поражения КА, требующие особенного подхода. В этом контексте обратная протяжка проводника позволяет расширить традиционный протокол измерения МРК, дополняя исследование расположением участков, ответственных за падение давления вдоль исследуемой артерии. При множественных стенозах стратегия реваскуляризации должна определяться не только показателем дистального индекса, отражающего суммарный эффект всех имеющихся стенозов, но и физиологическим типом поражения, поскольку ответ на реваскуляризацию может отличаться при очаговом, диффузном и многоуровневом поражении КА [16, 17]. Информация, полученная до вмешательства, может помочь в принятии решений о тактике лечения. Существует хорошая перспектива того, что результаты ЧКВ, ориентированного на физиологическую оценку каждого стеноза в отдельности, могут быть улучшены за счет устранения поражения наиболее ответственного за ишемию, особенно при многоуровневых или диффузных заболеваниях.

Современные автоматизированные системы корегистрации, позволяющие синхронизировать данные обратной протяжки МРК и КАГ, формируют интуитивно понятную физиологическую карту градиентов давления на всем протяжении артерий, тем самым позволяя интраоперационно оценивать индивидуальный гемодинамический вклад каждого отдельного стеноза в общий индекс [18]. В ряде работ было показано, как применение МРК с обратной протяжкой, в случаях ангиографического диффузного или многоуровневого поражения, повлияло на изменение стратегии лечении у каждого третьего больного по сравнению с решением, основанным только на данных ангиографии [9, 19]. В связи с тем, что коронарная физиология все больше интегрируется в алгоритмы проведения ЧКВ не только для обоснования реваскуляризации миокарда, но и для оценки и оптимизации ее результатов, соответствующие технологии нуждаются в валидации. В работе Higashioka et al. воспроизводимость ангиокорегистрации МРК оценивалась при помощи сравнения сегментов КА с максимальными градиентами давления [20]. Расположение сегментов с максимальными градиентами МРК совпало в 47 из 51 (92%) исследований, а κ составил 0,75, что означало хорошее совпадение между первой и второй ангиокорегистрациями МРК. Авторами отмечено, что возможно было бы оценивать воспроизводимости, ориентируясь на ангиографические участки поражения, а не сегменты, однако включенные в исследования артерии имели как множественные, так и локальные стенозы, что обосновывало выбранный исследователями подход. Кроме того, треть поражений были физиологически не значимые (МРК >0.89), что повлияло на результат согласованности, и при дополнительном сравнении артерий с МРК ≤0,89 максимальные градиенты совпала в 31 из 32 (97%) исследований, а κ составил 0,91, что указывало на превосходную согласованность. Особенность нашей работы заключалась в оценке воспроизводимости ангиокорегистрации МРК у больных со сложным коронарным поражением, когорта включала только диффузные и многоуровневые стенозы. Гемодинамически значимые поражения наблюдались в 88% (36/41) случаях, а медиана МРК составила 0,83 [0,77; 0,87], что отражает тяжесть поражения включенных в исследование больных, характерное для диффузного и многоуровневого типа. В отличие от работы Higashioka, где был выбран сегментарной подход [20], нами, для оценки воспроизводимости, анализировались показатели градиентов МРК на ангиографических участках поражения, что более приближено к целям клинического применения ангиокорегистрации МРК.

В нашем исследовании оценка повторяемости результатов ангиокорегистрации МРК, выполненных одним исследователем, проводилась с использованием метода Бланда-Альтмана, коэффициентов ICC и CCC. Было получено достоверное значение средней разности максимальных градиентов МРК (–0,004), градиентов МРК всех ангиографических стенозов ≥50% (–0,001) и дистального индекса МРК (0,001), что свидетельствует об отсутствии систематического расхождения численных значений двух исследований и хорошей сопоставимости результатов. Высокая согласованность значений дистального МРК в целом соответствует результатам ранее проведенных работ, как при оценке традиционным методом одиночных стенозов [21], так и при обратной протяжке проводника одиночных и множественных стенозов [20]. Коэффициенты CCC и ICC, рассчитанные для трех исследуемых параметров, свидетельствуют о хорошем уровне согласованности с превосходной надежностью. При проведении корреляционного анализа для трех исследуемых параметров продемонстрирована статистически значимая корреляция. Таким образом, можно сделать вывод, что ангиокорегистрация МРК артерий с многоуровневым и диффузным типом поражения является воспроизводимым методом. Кроме того, повторяемость результатов не зависела от типов ангиографических поражений, таких как многоуровневое и диффузное. Однако, принимая во внимание небольшой объем выборки в нашем исследовании, для формирования окончательного суждения считаем необходимым получение результатов более крупных исследований для каждого типа поражения.

Несмотря на то, что, при сопоставимой длине, отличались скорость и время мануальной обратной протяжки проводника, на итоговую воспроизводимость ангиокорегистрации МРК эти

факторы не повлияли. В связи с этим можно предположить, что применение специальных механизированных устройств, позволяющих с фиксированной скоростью выполнять обратную тракцию проводника, не позволят существенно улучшить воспроизводимость исследования. Однако возможные различия между ручным и механическим способом обратной протяжки проводника требуют дальнейшего изучения.

В нашем исследовании есть некоторые ограничения. Во-первых, небольшой размер выборки исследования. Во-вторых, проведение исследования было ограничено одним центром, поэтому экстраполяция полученных результатов на операторов с разным уровнем навыков в области коронарной физиологии требует дальнейшего изучения. В-третьих, поскольку повторные измерения выполнялись одним и тем же оператором, межоператорская воспроизводимость остается неизвестной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных с многоуровневыми и диффузными поражениями коронарных артерий ангиокорегистрация МРК обладает высокой воспроизводимостью и может точно идентифицировать стенозы, ответственные за ишемию. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить окончательную роль ангиокорегистрации МРК для планирования лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

1. *Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes [published correction appears in Eur Heart J. 2020 Nov 21;41(44):4242]. Eur Heart J. 2020;41(3):407-477. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425*
2. *Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталап В.В. и соавт. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. [Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Kashtalap V.V., et al. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4076 (In Russ.)]. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4076*
3. *Writing Committee Members, Lawton JS, Tamis-Holland JE, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in J Am Coll Cardiol. 2022 Apr 19;79(15):1547]. J Am Coll Cardiol. 2022;79(2):e21-e129. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.006*
4. *De Bruyne B, Pijls NH, Heyndrickx GR, et al. Pressure-derived fractional flow reserve to assess serial epicardial stenoses: theoretical basis and animal validation. Circulation. 2000;101(15):1840-1847. https://doi:10.1161/01.cir.101.15.1840*
5. *Pijls NH, De Bruyne B, Bech GJ, et al. Coronary pressure measurement to assess the hemodynamic significance of serial stenoses within one coronary artery: validation in humans. Circulation. 2000;102(19):2371-2377. https://doi.org/10.1161/01.cir.102.19.2371*
6. *Kim HL, Koo BK, Nam CW, et al. Clinical and physiological outcomes of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with serial stenoses within one coronary artery. JACC Cardiovasc Interv. 2012;5(10):1013-1018. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2012.06.017*
7. *Nijjer SS, Sen S, Petraco R, et al. Pre-angioplasty instantaneous wave-free ratio pullback provides virtual intervention and predicts hemodynamic outcome for serial lesions and diffuse coronary artery disease. JACC Cardiovasc Interv. 2014;7(12):1386-1396. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.06.015*
8. *Kikuta Y, Cook CM, Sharp ASP, et al. Pre-Angioplasty Instantaneous Wave-Free Ratio Pullback Predicts Hemodynamic Outcome In Humans With Coronary Artery Disease: Primary Results of the International Multicenter iFR GRADIENT Registry. JACC Cardiovasc Interv. 2018;11(8):757-767. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.03.005*
9. *Matsuo A, Kasahara T, Ariyoshi M, et al. Utility of angiography-physiology coregistration maps during percutaneous coronary intervention in clinical practice. Cardiovasc Interv Ther. 2021;36(2):208-218. https://doi.org/10.1007/s12928-020-00668-0*
10. *Jeremias A, Davies JE, Maehara A, et al. Blinded Physiological Assessment of Residual Ischemia After Successful Angiographic Percutaneous Coronary Intervention: The DEFINE PCI Study. JACC Cardiovasc Interv. 2019;12(20):1991-2001. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.05.054*
11. *Omori H, Kawase Y, Mizukami T, et al. Comparisons of Nonhyperemic Pressure Ratios: Predicting Functional Results of Coronary Revascularization Using Longitudinal Vessel Interrogation. JACC Cardiovasc Interv. 2020;13(22):2688-2698. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.06.060*
12. *Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet. 1986;1(8476):307-310. PMID: 2868172*
13. *Lin LI. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. Biometrics. 1989;45(1):255-268. PMID: 2720055*
14. *McBride G. B. et al. A proposal for strength-of-agreement criteria for Lin's concordance correlation coefficient //NIWA client report: HAM2005-062. 2005;45:307-310.*
15. *Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. Psychol Bull. 1979;86(2):420-428. https://doi.org/10.1037//0033-2909.86.2.420*
16. *Iwasaki K, Matsumoto T. Coronary pressure measurement identifies patients with diffuse coronary artery disease who benefit from coronary revascularization. Coron Artery Dis. 2011;22(1):81-86. https://doi.org/10.1097/MCA.0b013e32834236e1*
17. *Shiono Y, Kubo T, Honda K, et al. Impact of functional focal versus diffuse coronary artery disease on bypass graft patency. Int J Cardiol. 2016;222:16-21. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.052*
18. *Escaned J, Berry C, De Bruyne B, et al. Applied coronary physiology for planning and guidance of percutaneous coronary interventions. A clinical consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) of the European Society of Cardiology. EuroIntervention. 2023;19(6):464-481. https://doi.org/10.4244/EIJ-D-23-00194*
19. *Kikuta Y, Cook CM, Sharp ASP, et al. Pre-Angioplasty Instantaneous Wave-Free Ratio Pullback Predicts Hemodynamic Outcome In Humans With Coronary Artery Disease: Primary Results of the International Multicenter iFR GRADIENT Registry. JACC Cardiovasc Interv. 2018;11(8):757-767. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.03.005*
20. *Higashioka D, Shiono Y, Kubo T, et al. The inter-study reproducibility of instantaneous wave-free ratio and angiography coregistration. J Cardiol. 2020;75(5):507-512. https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2019.09.016*
21. *Даренский Д.И., Грамович В.В., Жарова Е.А., и соавт. Диагностическая ценность измерения моментального резерва кровотока по сравнению с неинвазивными методами выявления ишемии миокарда при оценке функциональной значимости пограничных стенозов коронарных артерий. Терапевтический архив 2017;89(4):15-21. [Darensky DI, Gramovich VV, Zharova EA, et al. The diagnostic value of measuring the momentary blood flow reserve versus non-invasive methods to detect myocardial ischemia in assessing the functional significance of borderline coronary artery stenoses. Terapevticheskii arkhiv 2017;89(4):15-21.]. https://doi.org/10.17116/terarkh201789415-21*

ЕВРАЗИЙСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ
КАРДИОЛОГОВ

VI ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

КАРДИО ПУЛЬМОНОЛОГИЯ 2024

03 АПРЕЛЯ 2024
ОНЛАЙН-ТРАНСЛЯЦИЯ

WWW.CARDIO-EUR.ASIA

УДК 615.036.8
https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-42-55

Check for updates

ISSN 2225-1685 (Print)
ISSN 2305-0748 (Online)

*Мусашайхова С.А.[1], Валиева З.С.[1], Мартынюк Т.В.[1,2]

РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ РИОЦИГУАТОМ, ВКЛЮЧАЯ СТРАТЕГИЮ ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ С СИЛДЕНАФИЛА, У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

[1] Научно-исследовательский институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация;
[2] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, ул. Островитянова, д. 1, г. Москва 117997, Российская Федерация

***Автор ответственный за связь с редакцией: Мусашайхова Сайнаъ Абдулбасировна**, врач-кардиолог приемного отделения, Институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация, e-mail: saina170790@icloud.com, ORCID: 0009-0009-6866-582X

Валиева Зарина Солтановна, к.м.н., старший научный сотрудник, отдел легочной гипертензии и заболеваний сердца, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0001-8937-1796

Мартынюк Тамила Витальевна, д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, Институт института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России; профессор кафедры кардиологии, факультет дополнительного профессионального образования, РНИМУ имени Н.И. Пирогова, г. Москва, Российская Федерация, тел.: 8-495-414-64-50, e-mail: trukhiniv@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9022-8097

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить влияние риоцигуата на функциональный и гемодинамический статус, ремоделирование правых камер сердца, а также безопасность терапии как у ранее нелеченных пациентов с идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ) и неоперабельной хронической тромбоэмболической ЛГ (ХТЭЛГ), так и у пациентов с переключением на риоцигуат при недостижении целей лечения при приеме силденафила.

Материал и методы. Всего в исследование включен 161 пациент с прекапиллярной ЛГ, трехлетний период наблюдения завершили 137 больных. Из 55 пациентов с ИЛГ терапия риоцигуатом начата после верификации диагноза – у 39 (подгруппа 1); 16 больным, ранее принимавшим силденафил, не достигших целей лечения, составили подгруппу 2 переключения на риоцигуат. Из 82 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ риоцигуат назначался впервые 45 пациентам, у 37 больных реализована стратегия переключения после 24-часовой отмены силденафила. Титрация дозы риоцигуата с 1 мг 3 раза/сут. проводилась согласно стандартному алгоритму до 7,5 мг/сут. К 36-му мес. в группах ИЛГ и ХТЭЛГ 92,4% и 94,8% пациентов соответственно получали 7,5 мг/сут. Исходно, через 12, 24 и 36 мес. всем пациентам проводились тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ) с оценкой индекса одышки по шкале Борга и SpO_2, эхокардиография (ЭхоКГ), катетеризация правых отделов сердца (КПОС), оценивался профиль безопасности терапии.

Результаты. Исходно в группе ХТЭЛГ по сравнению с ИЛГ была достоверно выше доля пациентов ФК III-IV (70,7% против 41,8%); дистанция в Т6МХ (ДТ6МХ) составила 291 [232;385] м против 379 [300;448] м (p<0,001). При КПОС в группе ХТЭЛГ отмечались более низкие значения срДЛА, ЛСС, SaO2 и SvO2. В подгруппах переключения у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ срДЛА (p=0,01), срДПП (p=0,001) и ЛСС (p=0,01) (по данным КПОС) были достоверно ниже, чем в подгруппе 1. Значения СИ и УО были достоверно выше в подгруппах 2 (p<0,05).

На фоне лечения риоцигуатом в обеих подгруппах ИЛГ достоверный прирост ДТ6МХ достигался к 6 мес. с достижением ФК I-II (ВОЗ) у 75% и 70% больных. В подгруппе 1 к 36 мес. лечения наблюдался наибольший прирост 97м; в подгруппе переключения достигнутый к 6 мес. прирост ДТ6МХ сохранялся к 36 мес. У пациентов ХТЭЛГ отмечалось значимое улучшение ФК (p=0,001) при ΔДТ6МХ 48м (p=0,001). В подгруппе 1 ХТЭЛГ прирост ДТ6МХ составил 68,2 м (p=0,001) с достижением 82,6 м к 36 мес. лечения. В подгруппе 2 достоверная динамика ДТ6МХ отмечена к 1-му году наблюдения с достижением прироста на 136,6 м к 36 мес. У пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ к 36 мес. лечения риоцигуатом по данным ЭхоКГ было выявлено снижение СДЛА (p=0,02 и p=0,03, соответственно); срДЛА (p=0,03 и p=0,01, соответственно), что подтверждалось данными КПОС; отмечалось уменьшение базального размера правого желудочка (p=0,04) и увеличение FAC ПЖ (p=0,04 и p=0,03, соответственно). В подгруппах 1 ΔSvO_2 у больных с ИЛГ и ХТЭЛГ были достоверно больше в сравнении с подгруппами 2. Доля пациентов низкого риска увеличивалась за период наблюдения, достигнув 26,7% в группе ИЛГ и 44,8% в группе ХТЭЛГ к 36 мес. терапии риоцигуатом. В подгруппах переключения терапия риоцигуатом приводила к сохранению режимов терапии на протяжении года. Только 6,2% больных к 24-му и 36-му мес. лечения потребовалось назначение 3-го препарата. За время лечения не наблюдалось серьезных нежелательных явлений (НЯ). Наиболее частыми НЯ явились назофарингит, заложенность носа, одышка.

Выводы. Терапия риоцигуатом в течение 36 мес. продемонстрировала стойкий положительный эффект на функциональный и гемодинамический статус, ремоделирование правых отделов сердца как у ранее нелеченых пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ, так и у пациентов из группы переключения, не достигших целей лечения на фоне терапии силденафилом.

Ключевые слова: идиопатическая легочная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, силденафил, риоцигуат, стратегия переключения.

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

Конфликт интересов: Автор статьи Мартынюк Т.В. является членом редакционного совета журнала «Евразийский Кардиологический Журнал», но не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов или личных отношений, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование статьи. Не осуществлялось.

✉ SAINA170790@ICLOUD.COM

Для цитирования: Мусашайхова С.А., Валиева З.С., Мартынюк Т.В. Результаты длительной терапии риоцигуатом, включая стратегию переключения с силденафила, у пациентов с легочной гипертензией различного генеза. Евразийский кардиологический журнал. 2023;(4):42-55. https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-42-55

Рукопись получена: 23.10.2023 | **Рецензия получена:** 03.11.2023 | **Принята к публикации:** 03.11.2023

© Мусашайхова С.А., Валиева З.С., 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

UDC 615.036.8
https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-42-55

Check for updates

ISSN 2225-1685 (Print)
ISSN 2305-0748 (Online)

*Saina A. Musashaykhova[1], Zarina S. Valieva[1], Martynyuk Tamila V.[1,2]

RESULTS OF LONG-TERM RIOCIGUAT THERAPY, INCLUDING A SWITCHING STRATEGY FROM SILDENAFIL, IN PATIENTS WITH PULMONARY HYPERTENSION OF VARIOUS GENESIS

[1] A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, 15a Academician Chazova St., Moscow 121552, Russian Federation
[2] Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovitianov str. 1, Moscow 117997, Russian Federation.

***Saina A. Musashaykhova, Cardiologist,** Department of the organization of quality control of medical care and examination of temporary disability, A.L. Myasnikov Scientific Research Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of cardiology, 15a Academician Chazova St., Moscow 121552, Russian Federation, e-mail: saina170790@icloud.com, ORCID: 0009-0009-6866-582X

Zarina S. Valieva, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Pulmonary Hypertension and Heart Diseases, A.L. Myasnikov Scientific Research Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-8937-1796

Tamila V. Martynyuk, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of pulmonary hypertension and heart diseases, A.L. Myasnikov Scientific Research Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of cardiology; professor, Department of Cardiology, Faculty of Continuing Professional Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation, tel.: 8-495-414-64-50, e-mail: trukhiniv@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9022-8097

SUMMARY

Aim: to study the influence of riociguat on the functional and hemodynamic status, remodeling of the right heart, as well as the safety of therapy in both previously untreated patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) and inoperable chronic thromboembolic PH (CTEPH), and those not achieved treatment goals with sildenafil therapy and switching to riociguat.

Materials and methods. A total of 161 pts with precapillary PH were included in the study; 137 pts completed the three-year observation period. Of 55 IPAH pts riociguat was started after diagnosis verification in 39 pts (subgroup 1); 16 pts previously taking sildenafil who did not achieve treatment goals comprised subgroup 2 of switching to riociguat. Of 82 inoperable CTEPH pts riociguat was started in 45 naïve pts; a switching strategy riociguat was implemented in 37 pts after 24-hour withdrawal of sildenafil. The dose titration of riociguat was started from 1 mg TID according to the standard algorithm up to 7.5 mg/day. By month 36 92.4% and 94.8% of pts with IPAH and CTEPH, respectively, received 7.5 mg/day. At baseline, at month 12, 24 and 36 all pts underwent a 6-minute walking test (6MWT) with the assessment of the dyspnea index according to the Borg scale and SpO_2, echocardiography (Echo), right heart catheterization (RHC), and the safety profile was assessed.

Results. At baseline, the proportion of pts with FC III-IV in CTEPH group compared to IPAH group, was significantly higher (70.7% vs 41.8%)); the distance in T6MX (d6MWT) was 291 [232;385] m vs 379 [300;448] m (p<0.001). CTEPH pts had lower values of sPAP, PVR, SaO2 and SvO2 assessed by RHC. In the switching subgroups 2 of pts with IPAH and CTEPH, achieved levels of sPAP (p=0.01), sRAP (p=0.001) and PVR (p=0.01) (RHC) were significantly lower than in subgroups 1. The baseline levels of CI and SV were significantly higher in subgroups 2 (p<0.05). During riociguat treatment in both subgroups of IPAH, a significant increase in d6MWT was achieved by 6 months with FC I-II (WHO) in 75% and 70% of patients. In the subgroup 1 to 36 months the greatest increase by 97m was achieved; in the switching subgroup the increase in d6MWT was noticed by month 6, which was maintained by month 36. In CTEPH patients, there was a significant improvement in FC (p=0.001) with ∆dT6MX 48m (p=0.001). In subgroup 1 with CTEPH, the d6MWT increase was 68.2m (p = 0.001), reaching 82.6m by month 36. In subgroup 2 the significant change of d6MWT were noted by the 1st year of FU, reaching 136.6m by month 36. In IPAH and CTEPH pts by month 36 of riociguat therapy, a significant decrease of mPAP, SPAP were found by echo, which was confirmed by RHC; there was a decrease in the basal size of the right ventricle (RV) (p=0.04) and an increase in RV FAC (p=0.04 and p=0.03, respectively). In subgroups 1, ΔSvO_2 in ts with IPAH and CTEPH were significantly higher compared to subgroups 2. During FU period the proportion of low-risk pts increased to 26.7% in IPAH group and 44.8% in CTEPH group at month 36. In subgroups 2 riociguat therapy resulted in maintenance of treatment regimens throughout the year. Only 6.2% of pts by month 24 and 36 required the prescription of a 3d specific drug. No serious adverse events (AEs) were observed during treatment. The most common AEs were nasopharyngitis, nasal congestion, and dyspnea.

Conclusions: Riociguat therapy for 36 months demonstrated a persistent positive effect on the functional and hemodynamic status, remodeling of the right heart both in previously untreated patients with IPH and inoperable CTEPH, and in patients from the switching groups who did not achieve treatment goals with sildenafil therapy.

Key words: idiopathic pulmonary arterial hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, sildenafil, riociguat, switching strategy.

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 author of the article Martynyuk Tamila V. is member of the editorial board of Eurasian heart journal, but she has nothing to do with the decision to publish this article. The article passed the peer review procedure adopted in the journal. The authors declare no apparent and potential conflicts of interest or personal relationships related to the publication of this article.

Funding for the article: none.

✉ SAINA170790@ICLOUD.COM

For citation: Saina A. Musashaykhova, Zarina S. Valieva, Martynyuk Tamila V. Results of long-term riociguat therapy, including a switching strategy from sildenafil, in patients with pulmonary hypertension of various genesis. Eurasian heart journal. 2023;(4):42-55 (In Russ.). https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-42-55

Received: 23.10.2023 | **Revision Received:** 03.11.2023 | **Accepted:** 03.11.2023

© Saina A. Musashaykhova, Zarina S. Valieva, Martynyuk Tamila V., 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

Ключевым морфологическим субстратом прекапиллярной легочной гипертензии (ЛГ) является ремоделирование мелких артерий и артериол малого круга кровообращения, что приводит к повышению легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности [1,2]. Классическими вариантами прекапилярной ЛГ являются легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) с эталонной идиопатической формой патологии (ИЛГ) и хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ). До 60% больных ХТЭЛГ являются операбельными: в результате проведения легочной тромбэндартерэктомии можно достичь регресса ЛГ вплоть до нормализации гемодинамики [2,3]. При неоперабельной форме ХТЭЛГ в дистальном сосудистом русле легких, как и при ЛАГ, возникают сходные изменения – гипертрофия и фиброз интимы, гипертрофия медии, плексиформные повреждения [4]. Основой морфологических изменений является повреждение эндотелия, дисбаланс между вазоконстрикторными и вазодилатирующими факторами, с преобладанием тромботических, провоспалительных и митогенных эффектов, что способствует вазоконстрикции и тромбозам, пролиферативным и воспалительным изменениям в микроциркуляторном русле легких [1,2].

В патогенезе ЛАГ и неоперабельной ХТЭЛГ доказано снижение биодоступности оксида азота (NO) и уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), как его вторичного мессенджера, в качестве важнейшей мишени современной лекарственной терапии, воздействующей на вазоконстрикцию и ремоделирование мелких легочных артерий и артериол, перегрузку правого желудочка [4-7].

Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ-5) – силденафил и тадалафил – являются наиболее часто назначаемыми препаратами для лечения ЛАГ [7,8]. Однако значительная часть пациентов не достигала удовлетворительного результата на фоне терапии ИФДЭ-5, что послужило основой для изучения стратегии переключения на риоцигуат, как первый представитель класса стимуляторов рГЦ с двойным механизмом действия [9,10]. Препарат сенсибилизирует растворимую гуанилатциклазу (рГЦ) к эндогенному NO путем стабилизации связи NO-рГЦ, а также напрямую стимулирует фермент через другой участок связи, независимо от NO [11,12].

В отличие от других препаратов специфической терапии стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат рекомендован для лечения пациентов ЛАГ, так и с ХТЭЛГ при неоперабельных или резидуальных формах [1,2]. Высокая эффективность замены ИФДЭ-5 на риоцигуат показана в ряде исследований, в частности 24-недельном многоцентровом открытом рандомизированном контролируемом исследовании REPLACE [13]. Однако имеется очевидный дефицит данных в пользу долгосрочности результатов терапии.

Целью исследования явилось изучить влияние риоцигуата на функциональный и гемодинамический статус, ремоделирование правых камер сердца, а также оценить безопасность терапии как у ранее нелеченных пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ, так и у пациентов с переключением на риоцигуат при недостижении целей лечения при приеме силденафила.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В проспективное открытое одноцентровое исследование в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России в соответствии с рекомендациями надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларацией за период 2016-2019 гг. включен 161 пациент с подтвержденной прекапиллярной ЛГ.

Критериями включения были возраст >18 лет; верифицированный диагноз ИЛГ или неоперабельной ХТЭЛГ (дистальный тип тромботического поражения легочных артерий, не подлежащий хирургическому и интервенционному лечению); функциональный класс (ФК) II-III (ВОЗ); дистанция в тесте 6-минутной ходьбы (ДТ6МХ) 165–440 м; сердечный индекс (СИ) <3,0 л/мин/м^2; среднее давление в легочной артерии (срДЛА) >25 мм рт. ст.; давление заклинивания в лёгочной артерии (ДЗЛА) ≤15 мм рт. ст. и легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) >400 дин × сек × см$^{-5}$; отрицательный тест на вазореактивность при КПОС у пациентов с впервые выявленной ИЛГ; отсутствие ЛАГ-специфической терапии (подгруппа 1) или прием стабильной терапии силденафилом и антагонистами рецепторов эндотелина (АРЭ) или ингаляционным илопростом в течение не менее 3 мес.

Критериями исключения явились возраст <18 лет; ЛГ, обусловленная заболеваниями легких и/или гипоксией (группа 3), патологией левых отделов сердца (группа 2), другой патологией (группа 5); ХТЭЛГ с возможностью проведения хирургического и/или интервенционного вмешательства, беременность, лактация; гипотония (систолическое артериальное давление <95 мм рт. ст.); индивидуальная непереносимость риоцигуата.

Критериями недостаточного клинического ответа на терапию силденафилом для групп переключения было наличие как минимум одного из перечисленных факторов: сохранение ФК III (ВОЗ), несмотря на прием терапии силденафилом (монотерапия или сочетание с АРЭ или ингаляционным илопростом) в стабильных дозах на протяжении не менее трех месяцев; ДТ6МХ 165-440 м; среднее давление в правом предсердии (срДПП) 8-14 мм рт. ст. и СИ 2,0-2,5 л/мин/м^2 согласно данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС).

Клинико-демографические показатели в группах ЛГ представлены в таблице 1.

Таблица 1. Исходные клинико-демографические показатели пациентов
Table 1. Baseline clinical and demographic parameters of patients

Показатели	Группа ИЛГ n=55	Группа ХТЭЛГ n=82	P-value
Возраст на момент постановки диагноза, годы	37,0 [29,0; 50,0]	55,0 [45,0; 63,0]	0,000002
Мужчины, n (%)	5 (9,1%)	34 (41,5%)	0,000001
Длительность периода до установления диагноза, мес.	15,0 [7,0; 31,0]	10,5 [45,0; 29,0]	0,030
Длительность терапии силденафилом, мес.	5,0 [0; 25,0]	14,0 [3,0;36,0]	0,021
Длительность заболевания до начала терапии риоцигуатом, мес.	37,0 [14,0; 77,0]	42,0 [23,0; 91,0]	0,008
ИМТ, кг/м^2	26,0 [22,0;30,0]	27,5 [24,0;32,0]	0,120

Примечание/Note: ИМТ – индекс массы тела (BMI – body mass index)

Трехлетний период наблюдения завершили 137 больных. Из 55 пациентов с ИЛГ 39 пациентам риоцигуат назначался после верификации диагноза; 16 больных, ранее принимавших силденафил и не достигших целей лечения, составили группу переключения. Из 82 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ риоцигуат назначался впервые 45 пациентам, а у 37 больных реализована стратегия переключения. Титрация дозы риоцигуата, начиная с 1 мг 3 раза в день, проводилась согласно стандартному алгоритму до максимальной 7,5 мг/сутки при отсутствии гипотонии и НЯ.

Пациентам из подгруппы переключения (подгруппа 2), которые не достигли целей лечения на фоне терапии силденафилом, через 24 часа после последнего приема силденафила была инициирована терапия риоцигуатом в начальной дозе 1 мг 3 раза в сутки.

В подгруппе переключения с ИЛГ (n=16) замена на риоцигуат проводилась с силденафила (n=13), ИФДЭ-5 + бозентан (n=2), ИФДЭ-5 + илопрост (n=1). В подгруппе переключения с ХТЭЛГ (n=37) предшествующая терапия включала силденафил (n=31) или ИФДЭ-5 + илопрост (n=6).

Оценка риска проводилась по шкале стратификации, предложенной в Европейских рекомендациях 2015 г. и Евразийских рекомендациях по ЛГ 2019 г. В этой модели учитывается панель параметров клинического, функционального, гемодинамического статуса, ЭхоКГ, уровня биомаркеров для установления риска летальности у пациентов с ЛАГ в течение одного года. Критерии низкого риска летальности (<5% в течение года) включают ФК I или II (ВОЗ) и ДТ6МХ 380-440 м; пиковое потребление кислорода >15 мл/мин/кг и вентиляционный эквивалент CO_2 <45 по данным кардиореспираторного нагрузочного теста; нормальные значения натрийуретического пептида; нормализация размеров и функции правого желудочка (ПЖ) по данным ЭхоКГ или магнитно-резонансной томографии сердца; срДПП <8 мм рт. ст. и повышение СИ более 2,5 л/мин/м^2 по данным КПОС. Промежуточный или высокий риск устанавливается при наличии, по меньшей мере, единственного критерия соответствующего профиля.

Исходно и далее ежегодно в ходе динамического наблюдения на фоне приема терапии риоцигуатом всем пациентам проводились: Т6МХ по стандартной методике с оценкой выраженности одышки по шкале Борга, включающей 10 баллов от отсутствия до максимальной выраженности, у всех пациентов определялись SpO_2, частота сердечных сокращений (ЧСС), АД до и после Т6МХ, проводились ЭхоКГ и КПОС, фиксировались события клинического ухудшения и профиль безопасности с учетом НЯ.

Трансторакальная ЭхоКГ проводилась на ультразвуковом приборе экспертного класса Vivid E9 (GE Healthcare, США) с использованием датчика M5S-D для регистрации изображений в 2D режиме. Для определения фаз сердечного цикла во время исследования выполнялась синхронная запись ЭКГ. Исследование проводилось с использованием стандартных эхокардиографических доступов и режимов. Расчет систолического давления в легочной артерии (СДЛА) проводился по формуле: СДЛА = мГДсТК + РПП, где мГДсТК – максимальный систолический градиент на трикуспидальном клапане, РПП – давление в правом предсердии [14]. Расчет срДЛА проводился по формуле: срДЛА = срГДсТК + РПП, где срГДсТК – средний систолический градиент на ТК. Для определения ДПП оценивался диаметр нижней полой вены и ее коллабирование на вдохе. Для проведения КПОС использовался аппарат Allura Xper FD10 (Philips, Нидерланды). Во время процедуры проводилась прямая манометрия с определением давления в легочной артерии, правых камерах сердца и ДЗЛА с применением катетера Сван-Ганца.

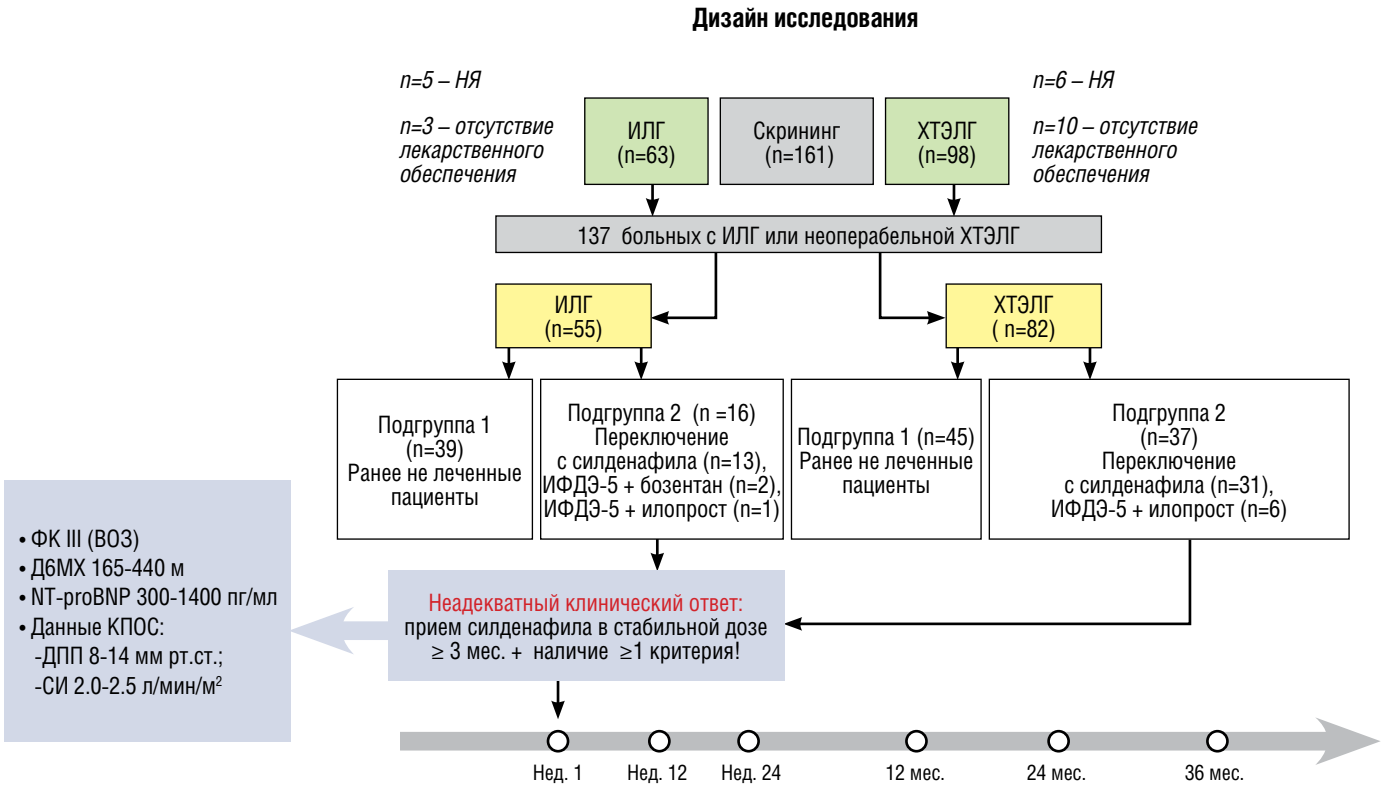


Рисунок 1. Дизайн исследования

Figure 1. Study design

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы Statistica v. 10.0 for Windows (StatSoftInc, USA), предусматривающей возможность параметрического и непараметрического анализа. Оценка различий между группами и подгруппами проводилась с использованием критерия Манна-Уитни (U-критерий). Статистически значимые различия считались при достигнутом уровне p<0,005. Оценка динамики показателей на фоне терапии проводилась с применением непараметрического анализа по Вилкоксону. Результаты исследований представлены в виде медианы и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль). Использовали парный и непарный критерии Стьюдента. Проверяли соответствие количественных показателей нормальному закону распределения. Сравнение качественных показателей проводили с помощью критерия Пирсона хи-квадрат.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При оценке исходного функционального статуса в группе ХТЭЛГ доля наиболее тяжелых пациентов с ФК III-IV (ВОЗ) была достоверно выше (70,7% против 41,8%) при средней ДТ6МХ 291 [232;385] м по сравнению с 379 [300;448] м в группе ИЛГ (p<0,001) (табл. 2, рис. 2). У больных с ХТЭЛГ при выполнении Т6МХ отмечалась бóльшая выраженность одышки при более низком значении SpO_2 после Т6МХ; при этом SpO_2 до Т6МХ в среднем в группах ИЛГ и ХТЭЛГ не различались. В подгруппах лечения исходно различий по среднему ФК, ДТ6МХ, индексу одышки по Боргу, SpO_2 не отмечалось (табл. 2).

По данным трансторакальной ЭхоКГ у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ на момент включения выявлялись типичные признаки ремоделирования правых отделов сердца и снижение систолической функции ПЖ (табл. 3). При сравнительном анализе срДЛА в группе ИЛГ было достоверно выше по сравнению с группой ХТЭЛГ, при этом параметры оценки правых отделов сердца и ствола ЛА не различались. У пациентов ХТЭЛГ выявлены достоверно бóльшие значения ЛП, КДР ЛЖ, ММЛЖ, корня аорты, которые находились в пределах нормальных значений.

При сопоставлении показателей в подгруппах лечения по всему спектру параметров достоверных различий выявлено не было. У пациентов с ХТЭЛГ в подгруппе переключения исходно была меньше СПП (p<0,05) по сравнению с группой стартовой терапии риоцигуатом.

При КПОС у пациентов ИЛГ и ХТЭЛГ выявлена типичная картина прекапиллярной ЛГ. При сопоставлении исходных параметров в группе ХТЭЛГ отмечались более низкие значения срДЛА, ЛСС, SaO_2 и SvO_2, другие показатели достоверно не различались. В подгруппах переключения у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ исходные значения срДЛА (p=0,01), срДПП (p=0,001) и ЛСС (p=0,01) (по данным КПОС) были достоверно ниже, чем в подгруппе 1. Значения СИ и УО были достоверно выше в подгруппах 2 (p<0,05).

В обеих подгруппах ИЛГ достоверный прирост ДТ6МХ достигался уже к 6 мес. лечения риоцигуатом при достижении ФК I-II (ВОЗ) у 75% и 70% больных соответственно (рис. 3 и 4). В подгруппе 1 к 36 мес. лечения наблюдался наибольший прирост +97 м; в подгруппе переключения достигнутый к 6 мес. прирост ДТ6МХ сохранялся к 36 мес.

У пациентов из общей группы ХТЭЛГ с исходно более низкой ДТ6МХ к 6 мес. лечения также отмечалось значимое улуч-

Таблица 2. Исходная функциональная характеристика пациентов
Table 2. Baseline functional characteristics of patients

Исходные параметры	Группа ИЛГ (n=55)	Пациенты с ИЛГ		Группа ХТЭЛГ (n=82)	Пациенты с ХТЭЛГ	
		Подгруппа 1 (n=39)	Подгруппа 2 (n=16)		Подгруппа 1 (n=45)	Подгруппа 2 (n=37)
ФК I/II/III/IV (ВОЗ)	5/26/22/2	5/18/14/2	0/8/8/0	3/21/50/8	2/10/32/7	1/11/18/1
ДТ6МХ, м	379 [300;448] ***	385,3 [304; 415]	372 [327; 425]	291 [232;385]	296 [235;378]	306 [241;387]
Индекс одышки по Боргу, баллы	4,0 [2,0;5,0] ***	3,5 [1,8; 4,5]	4,2 [2,0;5,3]	5,5 [1,5;6,0]	5,8 [1,8;6,5]	5,2 [2,0;5,7]
SpO_2 до Т6МХ, %	95 [92;97]	94,2 [92,0; 97,2]	95,5 [93,5; 98]	94 [91,0; 96,5]	93,6 [90,7; 96,0]	95 [90; 96,5]
SpO_2 после Т6МХ, %	96 [91;97] *	93,6 [91,5;98,0]	92,7 [91,0; 97,0]	92,3 [89,2;95,0]	91,8 [86,5;94,3]	93,0 [89,5;95,5]

*Примечание: *p<0,05; ***p<0,001 – по сравнению с группой ХТЭЛГ*
*Note: *p<0,05; ***p<0,001 – as compared with CTEPH group*

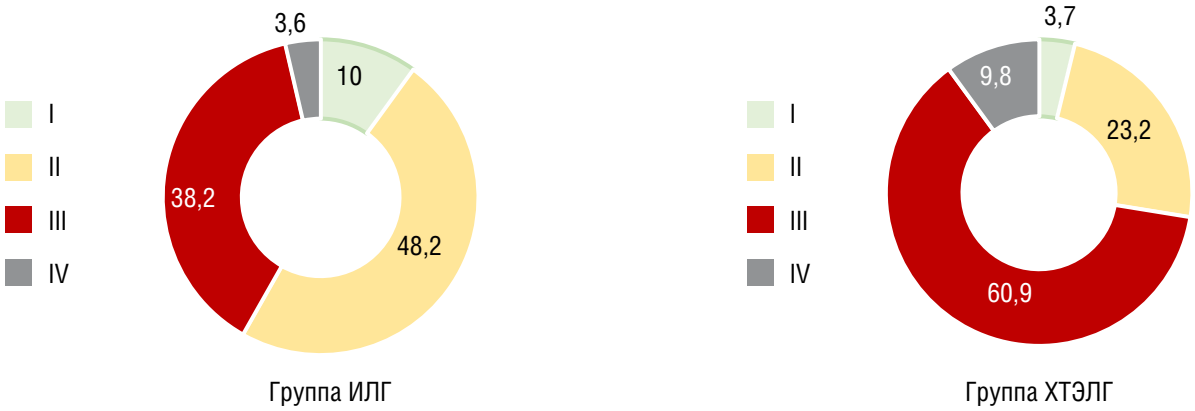


Рисунок 2. Исходный ФК (ВОЗ) у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ

Figure 2. Baseline FC (WHO) in patients with IPAH and CTEPH

Таблица 3. Исходные параметры трансторакальной эхокардиографии и КПОС
Table 3. Baseline parameters of transthoracic echocardiography and RHC

Параметры	Группа ИЛГ (n=55)	Пациенты с ИЛГ		Группа ХТЭЛГ (n=82)	Пациенты с ХТЭЛГ	
		Подгруппа 1 (n=39)	Подгруппа 2 (n=16)		Подгруппа 1 (n=45)	Подгруппа 2 (n=37)
ЭхоКГ:						
SПП, см^2	23,0 [18,0; 28,3]	23,7 [18,2;28,0]	22,4 [17,8;27,2]	25,3 [22; 30,5]	28,0 [25,2;30,8] #	24,6 [18,4; 27,8]
БРПЖ, см	4,7 [4,2; 5,2]	4,5 [4,1; 5,0]	4,7 [3,9; 4,9]	4,7 [4,3; 5,1]	4,6 [4,1; 4,9]	4,8 [4,2; 5,2]
ТПСПЖ, см	0,70 [0,61;0,79]	0,68 [0,60;0,76]	0,71 [0,63;0,78]	0,68 [0,63;0,80]	0,67 [0,61;0,77]	0,69 [0,60;0,72]
TAPSE, см	1,57 [1,20; 1,85]	1,61 [1,48; 1,85]	1,52 [1,24; 1,65]	1,64 [1,31; 1,90]	1,74 [1,41; 1,82]	1,52 [1,24; 1,74]
дИЭ	1,58 [1,43; 1,82]	1,67 [1,41; 1,90]	1,55 [1,42; 1,58]	1,62 [1,46; 1,85]	1,64 [1,45; 1,89]	1,53 [1,41; 1,69]
FAC ПЖ,%	26,5 [22,8; 35,6]	25,3 [21,5; 35,5]	26,8 [24,9; 34,5]	25,5 [23,2; 35,3]	24,3 [21,5; 35,5]	26,7 [24,8; 35,1]
Ствол ЛА, см	3,3 [2,9; 3,6]	3,2 [2,9; 3,6]	3,4 [2,9; 3,7]	3,1 [2,9; 3,4]	3,2 [3,0; 3,6]	3,3 [2,9; 3,5]
СДЛА, мм рт. ст.	91 [75; 105,5]	88,1 [71; 100,5]	92,2 [74; 107,5]	85 [75; 108]	84,7 [71; 100,5]	85,5 [68; 103,5]
СрДЛА, мм рт. ст.	63 [47,3; 74,1] **	62,4 [48,8; 73,5]	64,5 [50; 68]	49,1 [40,5; 67]	48,1 [37,7; 63,7]	50,9 [41; 62]
ДЗЛА, мм рт. ст.	8,5 [7; 10]	8,7 [7; 9]	8,6 [6; 10]	9 [7; 9,3]	8,6 [7; 9,3]	9,2 [7; 9,3]
АО корень, см	3,0 [2,8;3,2] ***	2,9 [2,7; 3,0]	3,2 [2,8; 3,3]	3,35 [3,1;3,6]	3,45 [2,8; 3,7]	3,25 [2,7; 3,5]
ЛП, см	3,2[3,0;3,6] ***	3,0 [2,8; 3,4]	3,2 [2,9; 3,5]	3,65 [3,4;4,0]	3,6 [2,9; 3,8]	3,86 [3,0; 3,98]
КДР ЛЖ, см	3,9 [3,5;4,6] ***	4,0 [3,6; 4,4]	3,8 [3,7; 4,6]	4,4 [4,0;4,7]	4,6 [3,9; 4,8]	4,3 [3,8; 4,7]
ММЛЖ, г	128,9 [89,7;153,0]**	127,2 [88,1;152,5]	129,0 [90,2;153,5]	142,5 [127,7;164,5]	143,5 [128,7;165,5]	140,8 [125,8;162,8]
КПОС:						
СрДЛА, мм рт. ст.	58,2 [50,0; 75,0] *	63,5 [51; 78,5]	50,8 [46,5; 68,0] ##	53,0 [47,2; 62,5]	61,5 [41,0; 78,5]	51 [47,5; 73,0] ##
СрДПП, мм рт. ст.	6,2 [3,4; 10,8]	10,0 [5,1; 14,0]	4,0 [2,8; 6,2] ###	6,5 [3,7; 11,8]	10,2 [5,0; 13,4]	4,5 [2,2; 7,6] ###
ДЗЛА, мм рт. ст.	8,4 [4,5; 11,0]	8,3 [4,2; 10,1]	7,4 [4,5; 11,0]	9,3 [6,0; 12,2]	10,1 [4,7; 11,2]	8,8 [4; 11]
УО, мл	46,9 [35,5; 55]	45,6 [32,5; 50,5] #	55,7 [40,5; 66,5]	47 [42; 57]	49,5 [35,5; 55,3]	57,9 [39,5; 65,0]
СИ, л/мин/м^2	2,0 [1,56; 2,30]	1,79 [1,57; 2,0]	2,15 [2,10; 2,35] #	2,10 [1,46; 2,21]	1,85 [1,42; 1,90]	2,20 [2,0; 2,35] #
SaO_2,%	96,0 [91,2; 98,5] *	95,3 [91,5; 98,3]	96,3 [92,1; 98,8]	92,5 [90,4; 94,2]	92,4 [91,4; 98,2]	90,6 [91,5; 98,0]
SvO_2,%	63,2 [58; 67,5] *	61,8 [53; 63]	60,5 [57; 66,5]	58,0 [54; 61]	58,3 59,5 [53; 63]	60,9 61 [57; 66,5]
ЛСС, дин × с × см$^{-5}$	1142,0 [900;1544] *	1019,9 [956;1520]	1278, 8 [1059;1456] ##	989 [800;1189]	940,9 [856,2;1110,0]	1044,1 [959;1556] ##

*Примечание/Note: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 – по сравнению с группой ХТЭЛГ (as compared with t CTEPH group); # – p<0,05; ## – p<0,01; ### – p<0,001 – по сравнению с подгруппой переключения (подгруппа 2) (as compared to the switching sub-group (subgroup 2)) ЭхоКГ – эхокардиография (echocardiography); SПП – площадь правого предсердия (area of the right atrium); БР ПЖ – базальный размер правого желудочка (basal size of the right ventricle); ТПСПЖ – толщина передней стенки правого желудочка (thickness of the anterior wall of the right ventricle); TAPSE – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (tricuspid annulus systolic excursion); дИЭ – диастолический индекс эксцентричности (diastolic eccentricity index); FAC ПЖ – фракционное изменение площади правого желудочка (fractional change in the area of the right ventricle); ЛА – легочная артерия (pulmonary artery); СДЛА – систолическое давление в легочной артерии (systolic pulmonary artery pressure); срДЛА – среднее давление в легочной артерии (mean pulmonary artery pressure); ДЗЛА – давление заклинивания в легочной артерии (wedge pressure in the pulmonary artery); АО – аорта (aorta); ЛП – левое предсердие (left atrium); КДРЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка (end-diastolic size of the left ventricle); ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка (left ventricular myocardial mass); КПОС – катетеризация правых отделов сердца (right heart catheterization); срДПП – среднее давление в правом предсердии (mean right atrium pressure); СИ – сердечный индекс (cardiac index); SaO_2 – сатурация артериальной крови кислородом (oxygen saturation of arterial blood); SvO_2 – сатурация смешанной венозной крови кислородом (oxygen saturation of mixed venous blood); ЛСС – легочное сосудистое сопротивление (pulmonary vascular resistance)*

шение ФК (ВОЗ) (p=0,001) со средней дельтой ΔДТ6МХ +48 м (p=0,001) без существенной динамики индекса одышки по Боргу. У пациентов с ХТЭЛГ подгруппы 1 прирост ДТ6МХ составил 68,2 м (p=0,001) с достижением 82,6 м к 36 мес. лечения. В подгруппе 2 достоверная динамика ДТ6МХ отмечена к 1-му году наблюдения с достижением +136,6 м к 36 мес. Примечательно, что у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ достигнутая Д6МХ к 36 мес. наблюдения достоверно не различалась. При анализе SpO_2 в покое в подгруппах стартовой терапии риоцигуатом улучшение достигалось у больных с ИЛГ, начиная с 12 мес. лечения, и сохранялось к 36 мес. У пациентов с ХТЭЛГ из подгруппы 1 существенное улучшение показателя достигалось к 36 мес. В подгруппах 1 при анализе SpO_2 после Т6МХ наблюдалась аналогичная динамика: у больных с ИЛГ улучшение сохранялось с 12 мес. до 36 мес.; у пациентов с ХТЭЛГ – отмечалось к 36 мес. В подгруппах переключения показатели SpO_2 в

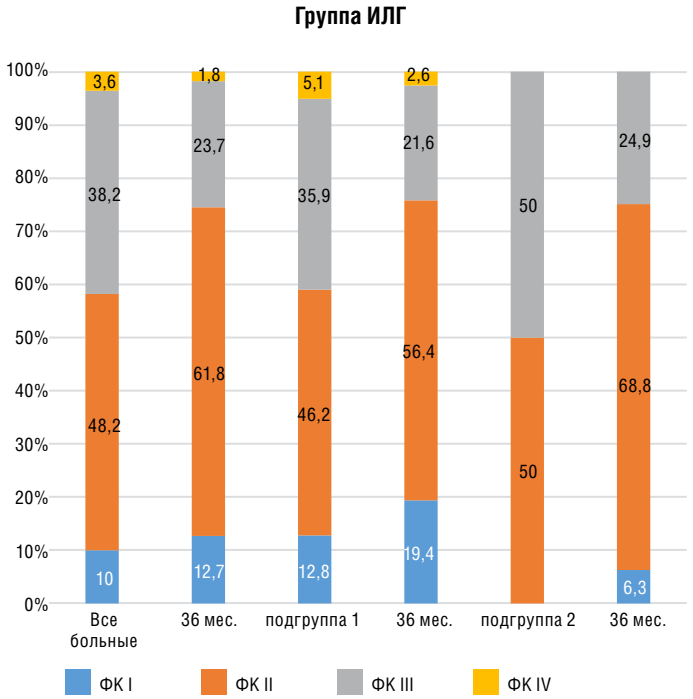


Рисунок 3. Динамика ФК (ВОЗ) на фоне специфической терапии, включающей риоцигуат, у пациентов с ИЛГ к 36 мес. наблюдения

Figure 3. FC (WHO) change on the specific therapy, including riociguat, in patients with IPAH by 36 months of FU

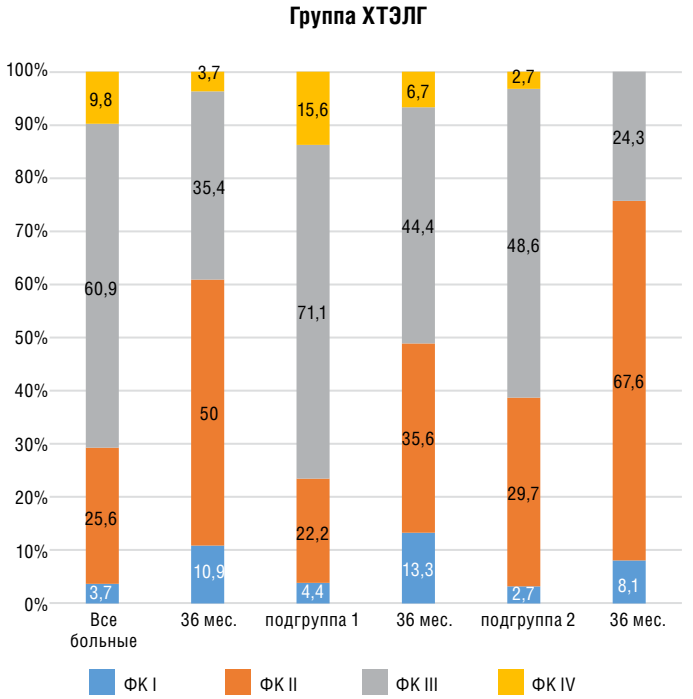
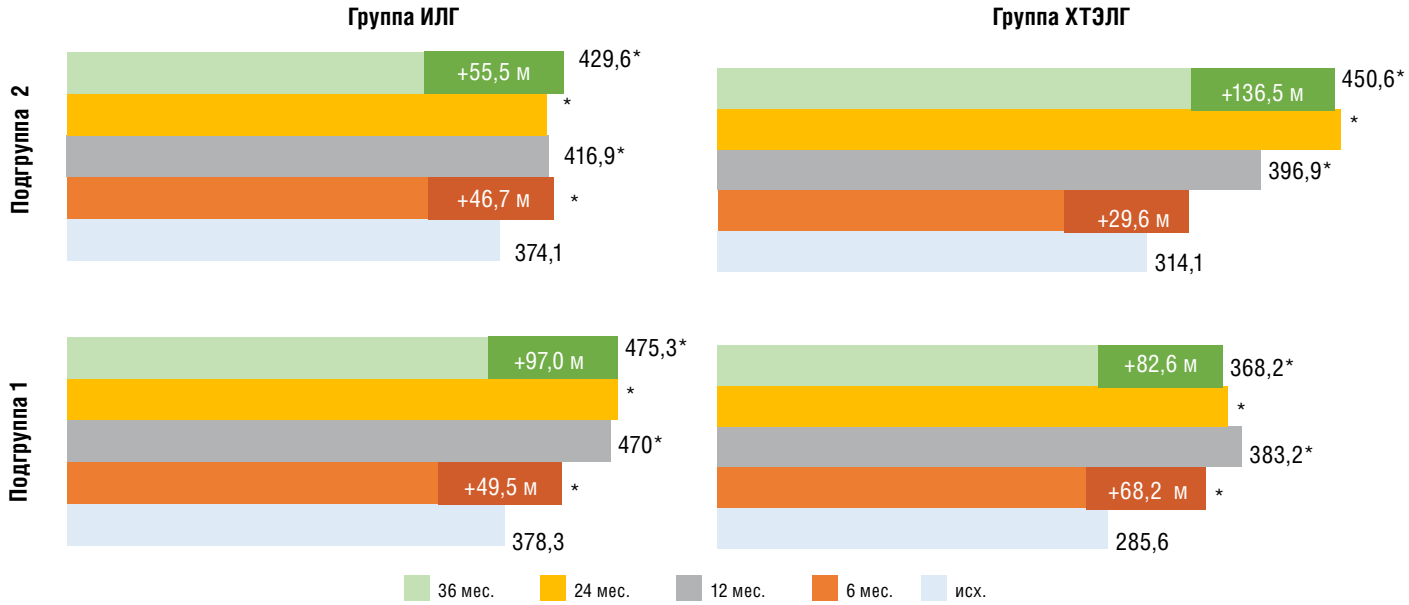


Рисунок 4. Динамика ФК (ВОЗ) на фоне специфической терапии, включающей риоцигуат, у пациентов с ХТЭЛГ к 36 мес. наблюдения

Figure 4. FC (WHO) change on the specific therapy, including riociguat, in patients with CTEPH by 36 months of FU



*Примечание/Note: *p<0,05 – по сравнению с исходным (compared to baseline)*

Рисунок 5. Динамика дистанции в тесте 6-минутной ходьбы в подгруппах ИЛГ и ХТЭЛГ за период 36- месячного лечения риоцигуатом

Figure 5. Dynamics of the distance in 6MWT in IPAH and CTEPH subgroups over the period of 36 months of riociguat treatment

покое и после Т6МХ оставались на прежних уровнях.

У пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ к 36 мес. лечения риоцигуатом по данным ЭхоКГ было выявлено снижение СДЛА (p=0,02 и p=0,03, соответственно); срДЛА (p=0,03 и p=0,01, соответственно); уменьшение БРПЖ (p=0,04) по сравнению с исходными данными, наблюдалось достоверное увеличение FAC ПЖ (p=0,04 и p=0,03, соответственно) (табл. 4).

При сравнении средних дельт между двумя подгруппами пациентов к 36 мес. были выявлены достоверные различия параметров ΔБРПЖ (p=0,02) у пациентов подгруппы 1 с ХТЭЛГ в сравнении с соответствующей подгруппой ИЛГ, ΔFAC ПЖ у пациентов обеих групп (p= 0,04 и p=0,03, соответственно) с более высокими значениями средних дельт в подгруппе 1 с ХТЭЛГ. ΔСДЛА и ΔсрДЛА к 36 мес. лечения были наибольшими у пациентов с ХТЭЛГ из подгруппы 1. Динамика СДЛА и срДЛА подтверждалась данными КПОС (табл. 5). В подгруппах 1 ΔSvO_2 у больных с ИЛГ и ХТЭЛГ были существенно больше в сравнении с подгруппами 2.

Таблица 4. Средние дельты показателей ЭхоКГ к 36 мес. по сравнению с исходными значениями
Table 4. Mean delta of Echo parameters at 36 months as compared to baseline

Параметры	Группа ИЛГ		Группа ХТЭЛГ	
	Подгруппа 1 (n=36)	Подгруппа 2 (n=16)	Подгруппа 1 (n=40)	Подгруппа 2 (n=37)
ΔSПП, см²	–2,46 [–3,98; 0,11]	–1,84 [–2,70; –0,21]	–3,61 [–5,98; –0,61]	–2,07 [–3,18; –0,61]
ΔБРПЖ, см	0,15 [0,02; 0,28]	0,03 [0,0; 0,35]	–0,48 [–0,91; –0,23] *#	0,02 [0,02; 0,25]
ΔTAPSE, см	0,10 [0,05; 0,64]	0,13 [0,07; 0,79]	0,06 [0,02; 0,35]	0,09 [0,02; 0,35]
ΔдИЭ	0,14 [0,05; 0,34]	0,12 [0,03; 0,37]	0,13 [0,01; 0,28]	0,12 [0,02; 0,31]
ΔFAC ПЖ,%	4,6 [2,2; 8,4] *	3,7 [1,1; 5,6]	8,2 [5,0; 12,6] *#	1,0 [0,5; 2,4]
ΔСДЛА, мм рт. ст.	–8,0 [–14,5; –3,2]	–6,8 [–9,0; –1,0]	–15,6 [–21,3; –4,6] *#	–7,5 [–10,0; 0,6]
ΔсрДЛА, мм рт. ст.	–6,3 [–10,8; –1,2]	–5,8 [–12,3; –3,6]	–13,2 [–17,5; –6,6] *#	–4,5 [–6,5; –1,6]

*Примечание: *p<0,05 – по сравнению с подгруппой переключения (подгруппа 2); # p<0,05 – по сравнению с группой ИЛГ*
*Note: *p<0.05 – compared with the switching subgroup (subgroup 2); # p<0.05 – compared to IPAH group*

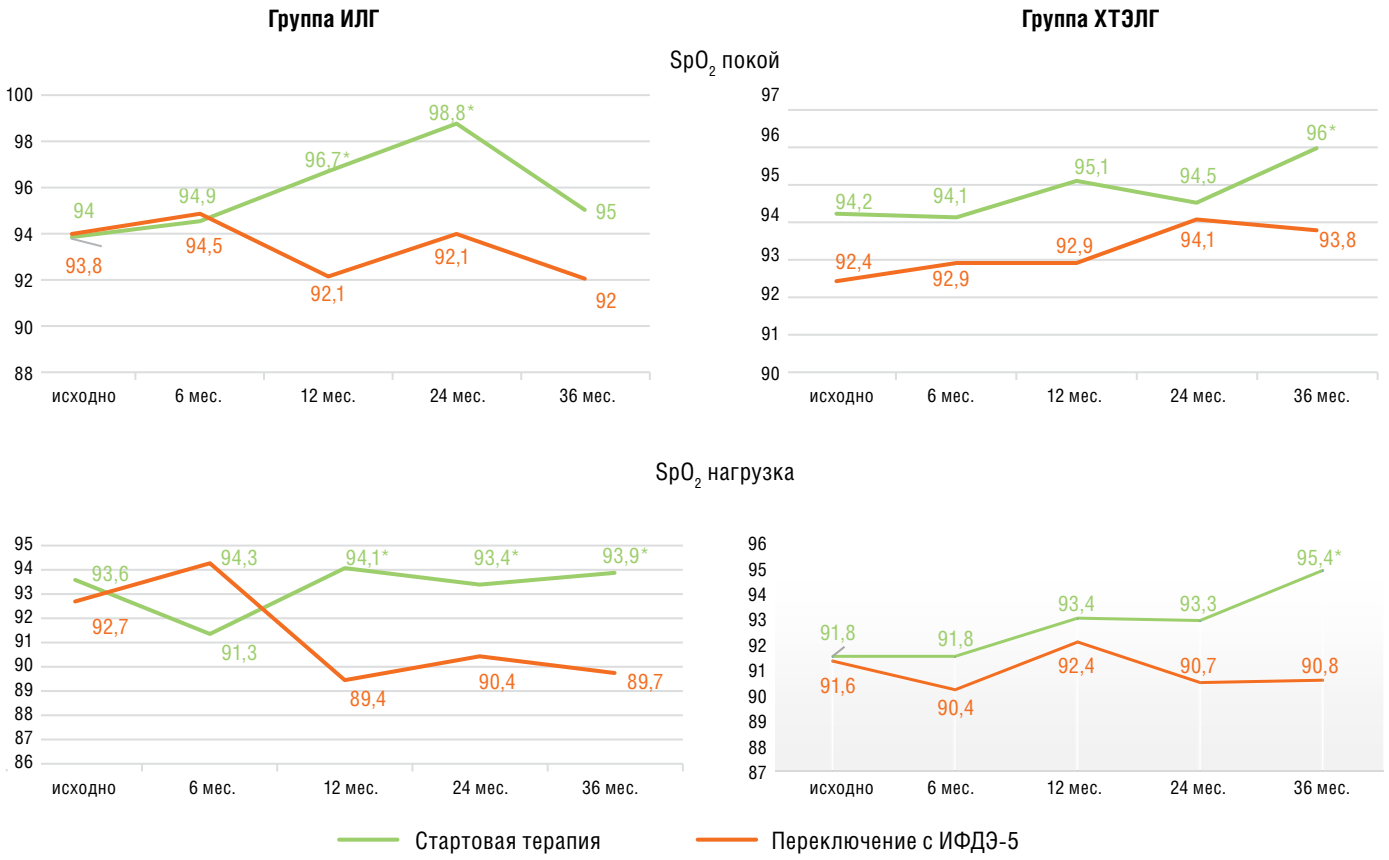


Рисунок 6. Результаты оценки теста 6-минутной ходьбы в подгруппах ИЛГ и ХТЭЛГ за период 36 месячного лечения риоцигуатом

Figure 6. Results of the 6MWT in IPAH and CTEPH subgroups over the period of 36 months of riociguat treatment

По результатам комплексного анализа показателей клинического, функционального и гемодинамического статуса пациентов было выявлено, что 30% (общая группа ИЛГ): 36% (подгруппа 1) и 24% пациентов (подгруппа 2) находились в зоне высокого риска; 46,7% больных (общая группа ИЛГ): 39,2% (подгруппа 1) и 52% пациентов (подгруппа 2) имели факторы промежуточного риска (рис. 7). 28,2% пациентов с ХТЭЛГ в общей группе (36% (подгруппа 1) и 24% пациентов (подгруппа 2)) при начальной оценке имели высокий риск годичной летальности; 60,9% (общая группа ХТЭЛГ): 39,2% (подгруппа 1) и 52% пациентов (подгруппа 2) – промежуточный риск. Доля пациентов исходно низкого риска оказалась вдвое ниже в группе ХТЭЛГ. Наиболее часто на высокий риск развития летального исхода у пациентов ИЛГ и ХТЭЛГ указывали значения SПП (76,7% и 89,1%, соответственно), СИ (83,5% и 72,5%, соответственно) и SvO_2 (73,7% и 79,3%, соответственно).

Доля пациентов низкого риска увеличивалась к 6-, 12- и 24-месячной точкам наблюдения, достигнув 26,7% в группе ИЛГ и 44,8% в группе ХТЭЛГ к 36 мес. терапии риоцигуатом (рис. 7). Для реализации целей лечения доля пациентов ИЛГ в подгруппе 1 с потребностью в назначении двойной терапии удвоилась к 6 мес. (16,3%) и, в дальнейшем, возрастала до 51,2% и 56% к 24 и 36 мес. соответственно (рис. 8). К 6 мес. 1,8% больных в подгруппе 2 назначалась тройная специфическая терапия, эта доля постепенно возрастала и достигла 16,3% к 36 мес. В подгруппе переключения замена силденафила на риоцигуат приводила к сохранению режимов терапии на протяжении года. Только 6,2% больных к 24-му и 36-му мес. лечения потребовалось назначение 3-го препарата.

Доля пациентов с ХТЭЛГ в подгруппе 1 с потребностью в назначении двойной терапии увеличилась с 6,1% до 20% к 24 мес. наблюдения (рис. 9). Следует подчеркнуть, что в подгруппе 2 переключение с силденафила на риоцигуат в виде монотерапии способствовало реализации целей лечения, что позволило продолжить лечение без изменения схемы на протяжении 36 мес.

Таблица 5. Динамика гемодинамических параметров и SvO_2 на фоне терапии риоцигуатом подгруппах лечения
Table 5. Dynamics of hemodynamic parameters and SvO2 with riociguat in the treatment subgroups

Данные КПОС	Стартовая терапия риоцигуатом		Переключение с ИФДЭ-5 (n=16)	
	6 мес. (n=39)	36 мес. (n=36)	6 мес. (n=16)	36 мес. (n=16)
Группа ИЛГ:				
ΔСДЛА, мм рт. ст.	-7,0 [-14,0; -3,0]	-4,7 [-14,0; -3,0]	-6,0 [-12,0; 0,0]	-2,8 [-11,0; 1,0]
ΔсрДЛА, мм рт. ст.	-4,0 [-6,0; 0,0]	-4,2 [-8,4; -2,0]	-5,0 [-7,0; -0,5]	-6,8[-14,0; -3,0]
ΔСИ, л/мин/м^2	0,3 [0,0; 1,0]	0,5 [0,2; 0,7] *	0,4 [0,1; 0,8]	0,2 [0,0;0,6]
ΔЛСС, дин × с × см$^{-5}$	-278,0 [-641,0; 8,0]	-198,7 [-389,0; 0,0] *	-170,0 [-605,0; 7,2]	-75,5 [-245,0; 58,0]
ΔSvO_2,%	4,0 [2,0; 15,0]	6,4 [1,0; 11,0] *	2,4 [2,0; 11,0]	1,7 [-1,0; 6,0]
Группа ХТЭЛГ:				
ΔСДЛА, мм рт. ст.	-11,0 [-17,5; -2,5]	-18,5 [-24,0; -4,5] *#	-8,5 [-11,0; -4,5]	-6,4 [-13,0; -2,6]
ΔсрДЛА, мм рт. ст.	-8,5 [-11,0; -4,5]	-14,5 [-19,0; -5,2] *#	-6,8 [-10,5; -2,5]	-8,0 [-6,5; -2,9]
ΔСИ, л/мин/м^2	0,4 [0,0; 0,7]	0,6 [0,3; 1,1] *	0,3 [0,0; 0,5]	0,2 [0,0; 0,4]
ΔЛСС, дин × с × см$^{-5}$	-311,0 [-608,5; -10,0]	-460,5 [-615,5; -25,0] *#	-190,0 [-675,5; 5,0]	-215,5 [-708,5; -32,5]
ΔSvO_2,%	4,5 [3,0; 11,5]	8,0 [0,0; 12,5] *	4,0 [2,0; 15,0]	3,2 [1,0;9,5]

*Примечание: *p<0,05 – по сравнению с подгруппой переключения (подгруппа 2); # p<0,05 – по сравнению с группой ИЛГ*
*Note: *p<0.05 – compared with the switching subgroup (subgroup 2); # p<0.05 – compared to IPAH group*

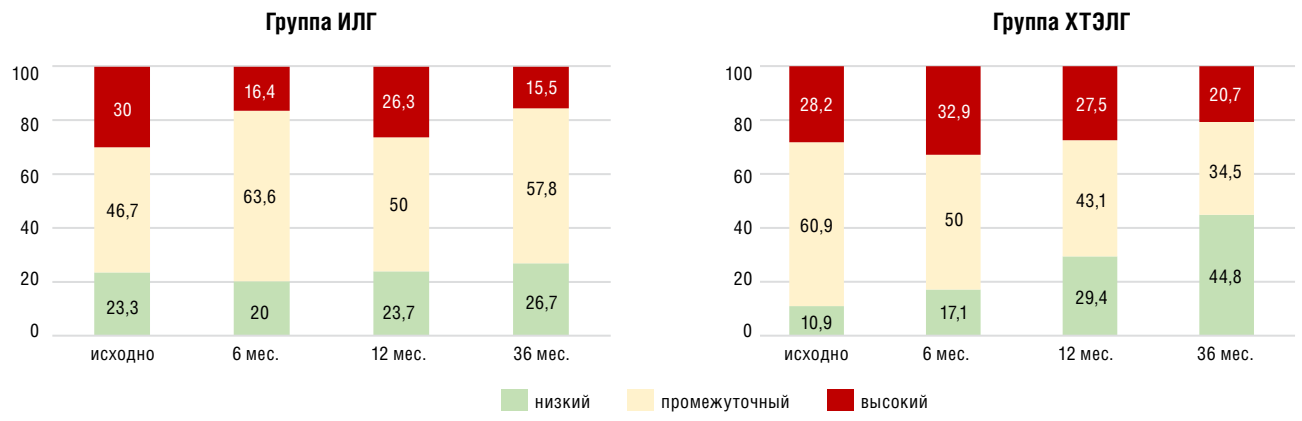


Рисунок 7. Стратификация риска у пациентов ИЛГ и ХТЭЛГ в течение 36 мес. лечения риоцигуатом

Figure 7. Risk stratification in patients with IPAH and CTEPH over 36 months of riociguat treatment

Таким образом, назначение риоцигуата в начальной терапии и при переключении с предшествующей терапии силденафилом у большинства пациентов позволило достичь целей лечения на долгосрочной основе или улучшить профиль риска.

К 36-му мес. наблюдения в группе ИЛГ 92,4% пациентов получали 7,5 мг/сутки, у остальных пациентов титрация дозы ограничивалась системной гипотонией: 3,8% больных получали 6 мг/сутки, по 1,9% больных – 4,5 мг и 3 мг/ сутки. В группе ХТЭЛГ максимальную дозу препарата 7,5 мг/сутки получали 94,8% пациентов; у остальных пациентов по причине системной гипотонии титрация дозы ограничилась 6 мг/сутки – 2,6% больных; по 1,3% больных – 4,5 мг и 3 мг/сутки. Примечательно, что в обеих группах переключения все пациенты достигали максимальной суточной дозы 7,5 мг/сутки.

За время лечения не наблюдалось серьезных НЯ (СНЯ). Наиболее часто встречающиеся НЯ представлены в таблице 6. Во всех случаях НЯ возникали при приеме начальной дозы препарата в первые дни лечения, системная гипотония учитывалась при титрации дозы; НЯ не требовали прекращения лечения и не препятствовали титрации. Всем пациентам терапия риоцигуатом была рекомендована для дальнейшего лечения.

У пациентов ИЛГ в подгруппах 1 и 2 исходное АД в среднем не различалось: 112,9/72,7 и 115,9/74,6 мм рт. ст., соответственно. К 3-му году наблюдения среднее АД в подгруппах лечения существенно не изменилось: 110,5/71,8 и 112/72,8 мм рт. ст., соответственно. У пациентов с ХТЭЛГ в подгруппах 1 и 2 исходное АД в среднем составило 112,9/72,7 и 115,9/74,6 мм рт. ст. и достигло к 36 мес. Наблюдения 117,5/70,8 и 110/71,8 мм рт. ст., соответственно. При анализе динамики средней частоты сердечных сокращений к 36 мес. наблюдения по сравнению с исходной достоверный прирост наблюдался в обеих подгруппах стартовой терапии риоцигуатом на 4 [1;5] уд/мин. (p=0,03) и 5 [2;7] уд/мин. (p=0,03), соответственно.

В группах ИЛГ и ХТЭЛГ 1-летняя выживаемость составила 100%; 2-летняя выживаемость составила 98,2% и 97,6%; 3-летняя выживаемость – 94,5% и 93,9%, соответственно. Все

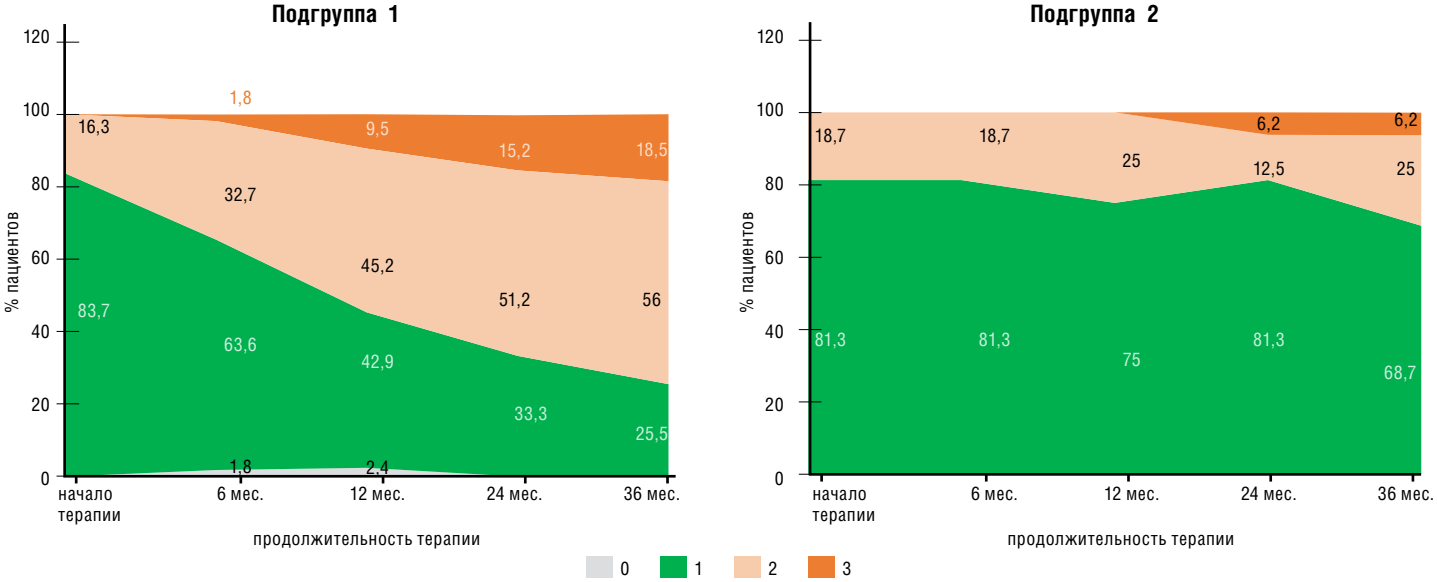


Рисунок 8. Число препаратов специфической терапии в подгруппах лечения у пациентов с ИЛГ в течение 36 мес. лечения риоцигуатом

Figure 8. Number of specific drugs in IPAH subgroups over 36 months of riociguat treatment

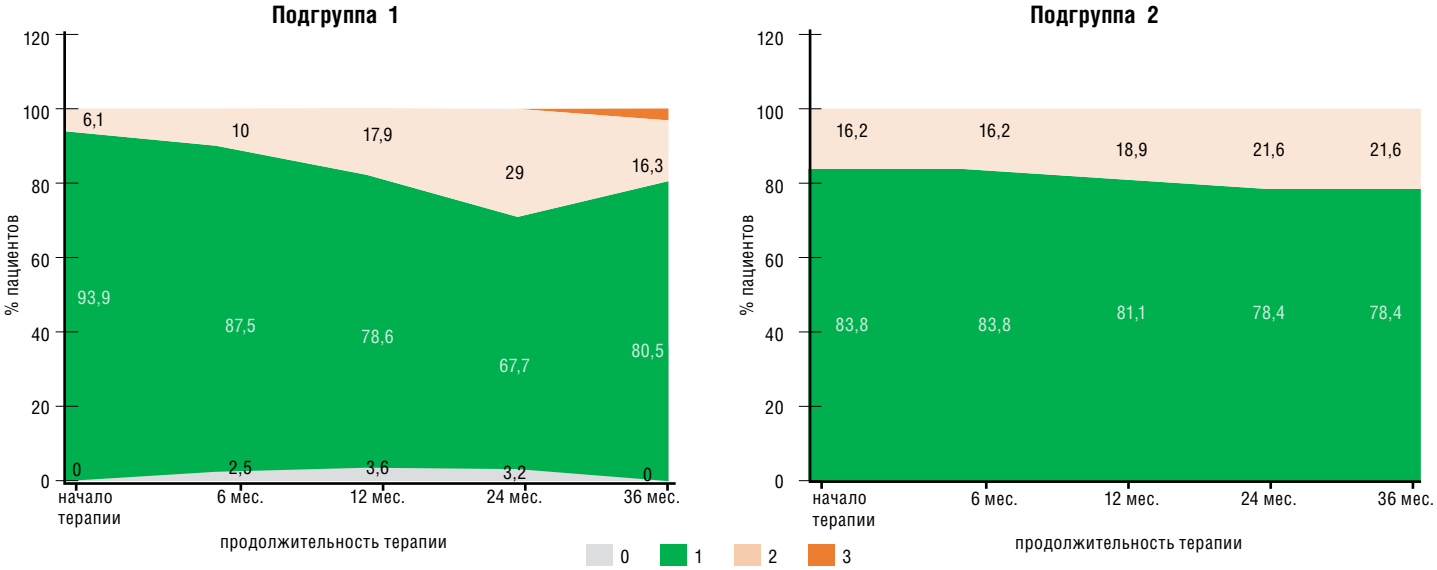


Рисунок 9. Число препаратов специфической терапии в подгруппах лечения у пациентов с ХТЭЛГ за период 36-месячного лечения риоцигуатом

Figure 8. Number of specific drugs in CTEPH subgroups over 36 months of riociguat treatment

случаи летальности отмечались в группах стартовой терапии риоцигутом.

У пациентов в группах ИЛГ и ХТЭЛГ средние дозы риоцигуата к 36 мес. были сопоставимыми – 6,8 [5,4;7,4] мг и 6,9 [5,6;7,5] мг. В подгруппах 2 у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ доза риоцигуата в среднем была несколько выше (7,5 [6,5;7,5] мг и 7,4 [6,3;7,5] мг, соответственно) по сравнению с подгруппами 1 (6,7 [5,5;6,8] мг и 6,6 [5,8;7,0] мг, соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате изучения потенциальных терапевтических мишеней ЛАГ за последние годы в клиническую практику внедрены лекарственные препараты специфической терапии, воздействующие на сигнальные пути эндотелина, простациклина и NO [1-3,7]. В патогенезе ЛАГ и неоперабельной ХТЭЛГ доказано снижение биодоступности NO и уровня цГМФ, как его вторичного мессенджера, которое приводит к вазоконстрикции и ремоделированию мелких легочных артерий и артериол, перегрузке ПЖ [5,6]. На сигнальный путь NO-рГЦ-цГМФ оказывают воздействие два класса лекарственных препаратов – ИФДЭ-5 и стимуляторы рГЦ. ИФДЭ-5 доказали эффективность и безопасность у пациентов с ЛАГ [1-3,7,8]. В неконтролируемых клинических исследованиях силденафил применялся при ЛАГ и неоперабельной ХТЭЛГ в дозах 25-75 мг 2-3 раза в сутки и вызывал улучшение гемодинамики, толерантности к физическим нагрузкам [8].

Первый стимулятор рГЦ риоцигуат в настоящее время широко применяется в клинической практике, являясь единственным лекарственным препаратом специфической терапии, одобренным по двум показаниям– неоперабельная, персистирующая или рецидивирующая ХТЭЛГ после оперативного лечения и ЛАГ II-III ФК (ВОЗ) [1-3]. Важнейшим преимуществом является то, что препарат имеет двойной механизм действия. Так, ИФДЭ-5 за счет ингибирования цГМФ-зависимой ФДЭ-5 способствуют повышению внутриклеточного содержания цГМФ, вызывая вазодилатацию легочных сосудов за счет расслабления гладкомышечных клеток, активации цГМФ-зависимых пептидных киназ и калиевых каналов, подавляют пролиферацию эндотелия и гладкомышечных клеток [15]. Риоцигуат напрямую, независимо от уровня эндогенного NO, стимулирует рГЦ, а также повышает чувствительность фермента к эндогенному NO [11,12]. Следовательно, очевидным преимуществом риоцигуата перед ИФДЭ-5 является его способность повышать продукцию цГМФ как в условиях дефицита NO, так и в условиях окислительного стресса даже при сохранной продукции последнего [1,15]. Базовые клинические эффекты риоцигуата детально изучены в РКИ фазы III – 12-недельном исследовании PATENT-1 у больных с ЛАГ и 16-недельном РКИ CHEST-1 у пациентов с неоперабельной и персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ [11,12]. Оба РКИ имели этапы продленного наблюдения за пациентами в рамках рутинной практики, что позволило подтвердить долгосрочную эффективность терапии при назначении до двух лет [16,17].

Современная стратегия лекарственной терапии ЛАГ направлена на достижение комплекса параметров, указывающих на низкий риск летальности пациентов – менее 5% в год: ФК I-II (ВОЗ), нормализация размеров правых камер сердца и функции ПЖ согласно данным трансторакальной ЭхоКГ (SПП <18 см^2, отсутствие жидкости в полости перикарда), снижение срДПП <8 мм рт. ст. и повышение СИ ≥2,5 л/мин/м^2, увеличение ДТ6МХ >440 м, нормальные значения NT-proBNP [1-3,7]. Информативность модели стратификации риска показана у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ по данным регистра COMPERA [18].

Известно, что у ряда пациентов при назначении ИФДЭ-5 в виде моно- или в составе комбинированной терапии не удается достичь оптимальных клинических результатов [1,9]. На сегодняшний день показана эффективность стратегии переключения на риоцигуат. В открытом рандомизированном контролируемом исследовании RACE показано, что риоцигуат при замене ИФДЭ-5 позволяет достичь клинического улучшения к 24-й неделе лечения у достоверно большего числа пациентов по сравнению с режимом продления терапии ИФДЭ-5 [13]. Однако в настоящее время отмечается очевидный дефицит работ, посвященных изучению долгосрочной эффективности начальной терапии риоцигуатом, в частности при реализации стратегии переключении с ИФДЭ-5.

Таблица 6. Частота нежелательных явлений в подгруппах лечения риоцигуатом
Table 6. Frequency of adverse events in subgroups of riociguat treatment

Параметры	Группа ИЛГ		Группа ХТЭЛГ	
	Подгруппа 1 (n=39)	Подгруппа 2 (n=16)	Подгруппа 1 (n=45)	Подгруппа 2 (n=37)
назофарингит	4 (10,3%)	5 (31,3%) *	5 (11,1%)	4 (10,8%) #
заложенность/ сухость в носу	1 (2,6%)	2 (12,5%)	2 (4,4%)	3 (8,1%)
одышка	1 (2,6%)	1 (6,3%)	1 (2,2%)	0 (0%)
кашель	1 (2,6%)	0 (0%)	1(2,2%)	0 (0%)
приливы	1 (2,6%)	1 (6,3%)	1 (2,2%)	0 (0%)
головная боль	1 (2,6%)	1 (6,3%)	1 (2,2%)	3 (8,1%)
головокружение	1 (2,6%)	0 (0%)	1 (2,2%)	1 (2,7%)
отеки голеней	1 (2,6%)	0 (0%)	2 (4,4%)	0 (0%)
диспепсия	2 (5,2%)	1 (6,3%)	2 (4,4%)	0 (0%)
тошнота	1 (2,6%)	0 (0%)	1 (2,2%)	1 (2,7%)
диарея	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,2%)	0 (0%)
рвота	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,2%)	0 (0%)

*Примечание: * p<0,05 – по сравнению с подгруппой 1; # p<0,05 – по сравнению с подгруппой 2 ИЛГ*
*Note: * p<0.05 – compared with the switching subgroup (subgroup 2); # p<0.05 – compared to IPAH group*

Целью данного исследования явилась оценка результатов лечения пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ в течение 36 мес. наблюдения при назначении риоцигуата как в режиме начальной терапии, так и при переходе с ИФДЭ-5 в случае недостижения целей лечения.

В пилотное клиническое исследование был включен 161 пациент с прекапиллярной ЛГ, 137 больных завершили период наблюдения 36 мес. В группах ИЛГ и ХТЭЛГ мы отметили достоверное улучшение функционального статуса к 36 мес. при оценке ФК (ВОЗ) с приростом ДТ6МХ на 97 м и 88,6 м у пациентов с впервые назначенной терапией риоцигуатом; а в группах переключения – на 55,5 м и 136,5 м, соответственно. Известно, что в РКИ PATENT-1 и CHEST-1 при назначении риоцигуата пациентам с ЛАГ и ХТЭЛГ наблюдался плацебо-корригированный прирост ДТ6МХ в среднем на +36 м и +46 м соответственно. ФК (ВОЗ) улучшился у 33% пациентов с ХТЭЛГ, стабилизировался у 62% пациентов с ХТЭЛГ, ухудшился лишь у 5% пациентов с ХТЭЛГ по сравнению с исходными данными. Достигнутые улучшения сохранялись в течение двухлетнего периода наблюдения. Наши результаты согласуются с данными исследований PATENT-2 и CHEST-2 [16,17,19]. Среди 296 пациентов в когорте ЛАГ больные с ИЛГ составили 62%. Частота клинического ухудшения и госпитализации была относительно низкой (21% и 10% соответственно при средней продолжительности лечения 91 нед.). После 16 недель лечения у пациентов-участников CHEST-1 прирост ДТ6МХ сохранялся в течение двух лет последующего наблюдения в CHEST-2. В общей популяции средняя ДТ6МХ достигла 409±96 м (n=172) через 12 мес. лечения по сравнению с исходной 351±78 м (n=237).

В регистре EXPERT, посвященном изучению безопасности длительной терапии риоцигуатом у пациентов с ЛГ в рутинной практике, длительность наблюдения варьировала от одного года до четырех лет [20]. Когорта включала 1330 пациентов – 326 пациентов ЛАГ различной этиологии и 956 пациентов с ХТЭЛГ. В группу ХТЭЛГ, как и в нашем исследовании, не включались пациенты с возможностью проведения хирургического или интервенционного лечения. В группе ИЛГ у пациентов, принимавших риоцигуат более трех месяцев, ДТ6МХ увеличивалась до 402±130 м (n=161) при предшествующей терапии риоцигуатом менее 3 месяцев 366±132 м (n=121), при исходной 386±132 м. В группе ХТЭЛГ у пациентов, принимавших риоцигуат более трех месяцев ДТ6МХ увеличивалась до 382±122 м (n=477), с включением менее 3 месяцев до 341±133 м (n = 334) при исходном 365±128 м. В исследовании MOTION у 58 пациентов с ЛАГ различной этиологии (доля ИЛГ 65,3%, с ФК III (ВОЗ) – 58,7%). К 6 мес. терапии риоцигуатом большинство пациентов достигли ФК II (ВОЗ) (47,8%), при этом у 28,4% наблюдалось снижение ФК по крайней мере на один, 64,2% оставались стабильными, только у 7,5% регистрировалось ухудшение [21].

Yang S. и соавт. показали, что к 96 мес. наблюдения у пациентов ЛАГ и ХТЭЛГ достигался прирост ДТ6МХ на 43,1±59,6м, 75% пациентов сохранили стабильный ФК (35%) или его улучшили (40%) [22].

Особенностью нашего исследования явилось то, что Т6МХ на каждом визите у всех больных дополнялся оценкой пульсоксиметрии до и после выполнения теста. У пациентов с ИЛГ применение риоцигуата в подгруппе начальной терапии приводило к достоверному улучшению SpO_2 в покое и после Т6МХ к 12 мес. лечения, которое сохранялось к 36 мес. В подгруппе 1 у больных с ХТЭЛГ положительная динамика SpO_2 до и после Т6МХ достигалась к 36 мес. В обеих подгруппах переключения показатели SpO_2 сохранялись на стабильном уровне.

В нашем исследовании положительная динамика данных КПОС отмечалась в подгруппах переключения у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ с исходно более низкими значениями срДЛА (p=0,01), срДПП (p=0,001) и ЛСС (p=0,01), чем в подгруппе 1. Мы отметили наиболее выраженную динамику ЛСС и СИ при долгосрочном наблюдении пациентов с ХТЭЛГ. В проспективном исследовании Kambakamba A. и соавт. изучался гемодинамический ответ риоцигуата после перорального приема 1 мг каждые 15 мин до 90 мин. у пациентов с ЛАГ (n=15) и ХТЭЛГ (n=26) [23]. Большинство пациентов ранее не получали специфическую терапию (88%). По сравнению с исходным уровнем срДЛА не менялось (p=0,64), ЛСС снизилось на –7,8±15,6%, p=0,07) при некотором увеличении СИ на 5,6±13,9%, p=0,3) через 90 мин. При ХТЭЛГ срДЛА оставалось без изменений (p=0,74), ЛСС существенно снижалось (относительное изменение –12,4±20%, p=0,001) и достоверно увеличивался СИ (относительное изменение 12,9±14,9%, p<0,001) через 90 мин.

Как и в нашем исследовании, Yang S. и соавт. показали, что длительная терапия оказывает влияние на срДЛА и ЛСС. Так, к 96 мес. наблюдения у пациентов ЛАГ и ХТЭЛГ наблюдалось достоверное снижение ЛСС (p<0,001) (с 1232±462 до 835±348 дин × сек × $см^{-5}$; p<0,001), повысились сердечный выброс (p<0,001) и СИ (p<0,001). Однако, как и в нашем наблюдении, срДЛА в группе ИЛГ не улучшилось (p=0,677). Авторы отметили повышение ДЗЛА в пределах 15 мм рт. ст. [22].

Tsai C-H. и соавт. показали, что за период 12-месячного лечения риоцигуатом 11 неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ хорошо переносили риоцигуат после титрования дозы до 7,5 мг/сут. При оценке параметров легочной гемодинамики срДЛА снизилось с 41±8 мм рт. ст. до 38±9 мм рт. ст. (p=0,045) и ЛСС – с 787±417 дин × сек × $см^{-5}$ до 478±267 дин × сек × $см^{-5}$ (p=0,007) соответственно. При этом ФК (ВОЗ) улучшился у 9 из 11 пациентов, у двух пациентов не изменился (p=0,004) [24].

По данным ЭхоКГ нам удалось выявить, что у пациентов с ХТЭЛГ в подгруппе переключения исходно была меньше SПП (p<0,05) по сравнению с группой стартовой терапии риоцигуатом. По всем остальным параметрам достоверных различий выявлено не было. В доступной литературе мы не обнаружили работ, направленных на изучение динамики ЭхоКГ при долгосрочном назначении риоцигуата.

В нашей работе мы показали влияние риоцигуата на профиль риска у наших пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ с использованием модели из рекомендаций ESC/ERS по диагностике и лечению ЛАГ 2015 г. [7]. Hoeper M. и соавт. впервые показали, что стратегия переключения на риоцигуат позволяет достичь низкого риска у большего числа пациентов по сравнению с продолжением терапии ИФДЭ-5 [13].

В нашей когорте выживаемость в группе ИЛГ составила через 12 мес. 100%, к 24 мес. – 98,2%, 36 мес. – 94,5%. В исследовании PATENT-2 двухлетняя выживаемость составила 93% [19]. В нашей группе пациентов с ХТЭЛГ выживаемость к 12 мес. составила 100%, к 24 мес. – 97,6%, к 36 мес. – 93,9%. Через 24 мес. лечения риоцигуатом в исследовании CHEST-2 у пациентов ХТЭЛГ общая выживаемость составила 93% (95% ДИ 89-96%), выживаемость без клинического ухудшения – 82% (95% ДИ 77-87%) [16]. В китайском одноцентровом наблюдательном исследовании у 37 пациентов (19-с ХТЭЛГ, 18-с ЛАГ) выживаемость была несколько ниже по сравнению с нашими данными и составила 86% к 3-му году наблюдения у пациентов независимо от этиологии ЛГ [23]. 3-летняя выживаемость пациентов в исследовании EXPERT составила 71,0% (95% ДИ 60,8-79,0%). Наиболее частыми причинами смертно-

сти явились правожелудочковая сердечная недостаточность – 2,7% пациентов; полиорганная недостаточность – у 0,9%; дыхательная недостаточность, ЛАГ, одышка, внезапная сердечная смерть – у 0,6%, причина неизвестна – у 3,1% больных. Все случаи смерти у наших пациентов были связаны с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности.

Halank M. и соавт. наблюдали 68 пациентов с ЛГ (41 – с неоперабельной ХТЭЛГ, 27 – с ЛАГ), которые получали терапию риоцигуатом в течение 77 месяцев [25]. Наиболее частыми НЯ были назофарингит (57%) и периферические отеки (37%). У трех пациентов (4%) наблюдались эпизоды кровохарканья (СНЯ), случаев летальности не отмечено.

В международном многоцентровом проспективном неконтролируемом неинтервенционном когортном исследовании EXPERT первичными результатами безопасности были НЯ, зарегистрированные в историях болезни у пациентов на фоне приема риоцигуата во время рутинных посещений клиники. У 956 пациентов ХТЭЛГ в течение периода наблюдения от одного года до 4-х лет с момента включения в исследование, включая 30 дней после прекращения лечения риоцигуатом, наиболее частыми НЯ были периферические отеки (11,7%), головокружение (7,5%), правожелудочковая сердечная недостаточность (7,7%), пневмония (5,0%). Наиболее частыми СНЯ были правожелудочковая сердечная недостаточность (7,4%), пневмония (4,1%), одышка (3,6%) и обмороки (2,5%) [20]. Частота кровохарканья/легочного кровотечения и гипотонии была низкой. Финальный анализ регистра EXPERT показал сопоставимый с РКИ CHEST и PATENT-1/2 профиль безопасности риоцигуата при ЛАГ и ХТЭЛГ [11,12,16,17].

Таким образом, в нашем исследовании при оценке эффективности терапии риоцигуатом в течение 36 мес. показано положительное влияние на функциональный и гемодинамический статус, ремоделирование правых отделов сердца как у ранее нелеченных пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ, так и у пациентов из группы переключения, не достигших целей лечения на фоне терапии силденафилом. Замена ИФДЭ-5 на риоцигуат показала свою долгосрочную эффективность, что позволяет рассматривать эту опцию оптимизации специфической терапии у пациентов с ИЛГ или ХТЭЛГ с II и III ФК (ВОЗ), не достигших целей лечения на фоне терапии силденафилом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

1. *Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и соавт. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии (2019). Евразийский Кардиологический Журнал. 2020;1:78-122. [Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S., et al. Eurasian clinical guidelines on 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*
2. *Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Баутин А.Е. и соавт. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(12):4683. [Avdeev S.N., Barbarash O.L., Bautin A.E., et al. 2020 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(12):4683. (In Russ.)]. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4683*
3. *Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (2020). Евразийский Кардиологический Журнал. 2021;1:6-43. [Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S., et al. Eurasian Association of Cardiology (EAC) guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (2020). Eurasian heart journal. 2021;(1):6-43. (In Russ.)]. https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-6-43*
4. *Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: Руководство для врачей/ Под ред. Т.В. Мартынюк, акад. РАН И.Е. Чазовой. — Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2023. 416 с. [Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A guide for doctors/ Ed. T.V. Martynyuk, acad. RAS I.E. Chazova. — Moscow: Medical Information Agency LLC, 2023. 416 p. (in Russ.)]. ISBN 978-5-907098-61-9*
5. *Schermuly RT, Stasch JP, Pullamsetti SS et al. Expression and function of soluble guanylate cyclase in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2008;32:881-891. https://doi.org/10.1183/09031936.00114407*
6. *Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. N Engl J Med 1995;333:214-221. https://doi.org/10.1056/NEJM199507273330403*
7. *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). Eur Respir J. 2015;46(4):903-975. https://doi.org/10.1183/13993003.01032-2015*
8. *Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия: диагностика и лечение. Москва, 2018. Серия Библиотека ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. [Martynyuk T.V. Pulmonary hypertension: diagnosis and treatment. Moscow, 2018. Series Library of the National Medical Research Center of Cardiology (in Russ.)].*
9. *Hoeper MM, Simonneau G, Corris PA, et al. RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. Eur Respir J. 2017;50(3):1602425. https://doi.org/10.1183/13993003.02425-2016*
10. *Taran IN, Belevskaya AA, Saidova MA, et al. Initial Riociguat Monotherapy and Transition from Sildenafil to Riociguat in Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: Influence on Right Heart Remodeling and Right Ventricular-Pulmonary Arterial Coupling. Lung. 2018;196(6):745-753. https://doi.org/10.1007/s00408-018-0160-4*
11. *Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2013;369(4):330-40. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209655*
12. *Ghofrani HA, D'Armini A.M., Grimminger F, et al. Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. N Engl J Med. 2013;369:319-329. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209657*
13. *Hoeper MM, Al-Hiti H, Benza RL, et al. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2021;9(6):573-584. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30532-4*
14. *Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, et al. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. J Am Coll Cardiol 1997;30(6):1527-1533. https://doi.org/10.1016/s0735-1097(97)00344-6*
15. *Мартынюк Т.В., Шмальц А.А., Горбачевский С.В., Чазова И.Е. Оптимизация специфической терапии легочной гипертензии: возможности риоцигуата. Терапевтический архив. 2021;93(9):1117-1124. [Martynyuk T.V., Shmalts A.A., Gorbachevsky S.V., Chazova I.E. Optimization of specific therapy for pulmonary hypertension: the possibilities of riociguat. Terapevticheskii arkhiv. 2021;93(9):1117-1124. (in Russ.)]. https://doi.org/10.26442/00403660.2021.09.201014*
16. *Simonneau G., D'Armini A.M., Ghofrani H.A., et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). Eur Respir J 2015;45(5):1293-1302. https://doi.org/10.1183/09031936.00087114*
17. *Rubin LJ, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pul monary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). Eur Respir J. 2015;45(5):1303-1313. https://doi.org/10.1183/09031936.00090614*
18. *Delcroix M, Staehler G, Gall H, et al. Risk assessment in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. Eur Respir J. 2018;521800248. https://doi.org/10.1183/13993003.00248-2018*
19. *Ghofrani HA, Grimminger F, Grünig E, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension: data from the PATENT-2 open-label, randomised, long-term extension trial. Lancet Respir Med. 2016;4:361-371. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30019-4*
20. *Hoeper MM, Gomez Sanchez M-A, Humbert M, et al. Riociguat treatment in patients with pulmonary arterial hypertension: Final safety data from the EXPERT registry. Respir Med. 2021;177:106241. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106241*

21. *Sood N, Aranda A, Platt D, et al. Riociguat improves health-related quality of life for patients with pulmonary arterial hypertension: results from the phase 4 MOTION study. Pulm Circ. 2019;9(1):2045894018823715. https://doi.org/10.1177/2045894018823715*
22. *Yang S., Yang Y., Zhang Y. et al. Haemodynamic effects of riociguat in CTEPH and PAH: a 10-year observational study. ERJ Open Res. 2021;7:00082. https://doi.org/10.1183/23120541.000822021*
23. *Kambakamba A., Tello K., Axmann J., et al. Acute hemodynamic effects of riociguat in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2018;52:PA3049. https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2018.PA3049*
24. *C-H. Tsai, C-Кю Wu, P-H. Kuo, et al. Riociguat Improves Pulmonary Hemodynamics in Patients with Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Acta Cardiol Sin. 2020 Jan;36(1):64–71. https://doi.org/10.6515/ACS.202001_36(1).20190612A*
25. *Halank M., Hoeper MM, Ghofrani H-A, et al. Riociguat for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from a phase II long-term extension study. Respir Med. 2017;128:50-56. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.05.008*

УДК 616.131
https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-56-63

Check for updates

ISSN 2225-1685 (Print)
ISSN 2305-0748 (Online)

*Аллахвердиев Э.С.[1], Резухина Е.А.[1], Слатинская О.В.[2], Родненков О.В.[1], Бочкова Ж.В.[2], Браже Н.А.[2], Максимов Г.В.[2,3], Мартынюк Т.В.[1,4]

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАГ-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ, ВКЛЮЧАЮЩЕЙ СЕЛЕКСИПАГ, У ПАЦИЕНТОВ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПО ДАННЫМ КОМПЛЕКСНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА СПЕКТРОСКОПИИ РЕЗОНАНСНОГО КОМБИНАЦИОННОГО РАССЕЯНИЯ

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, 121552 г. Москва, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва, 121552, Российская Федерация;
[2]Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Ленинские горы, д. 1, стр. 24, г. Москва 119991, Российская Федерация;
[3]Национальный исследовательский технологический университет МИСИС, Ленинский проект, д. 4, стр. 1, Россия, г. Москва 119049, Российская Федерация;
[4]Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, ул. Островитянова, д. 1, г. Москва 117997, Российская Федерация.

***Ответственный автор: Аллахвердиев Эльвин Сулейман оглы**, врач-кардиолог, аспирант, отдел легочной гипертензии и заболеваний сердца, институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15а, г. Москва, 121552, Российская Федерация, e-mail: Elvin21128@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7724-8184

Резухина Елизавета Алексеевна, врач-кардиолог, аспирант, отдел легочной гипертензии и заболеваний сердца, институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-6227-2576

Слатинская Ольга Вадимовна, к.б.н., младший научный сотрудник, кафедра биофизики биологического факультета, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-9908-2637

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

Бочкова Жанна Владиславовна, аспирант, младший научный сотрудник, кафедра биофизики биологического факультета, МГУ имени М.В. Ломоносова, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-0114-6461

Браже Надежда Александровна, к.б.н., ведущий научный сотрудник, кафедра биофизики биологического факультета, МГУ имени М.В. Ломоносова, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0001-7149-5520

Максимов Георгий Владимирович, д.б.н., профессор, кафедра биофизики биологического факультета, МГУ имени М.В. Ломоносова; профессор, кафедра физического материаловедения, НИТУ МИСИС, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-7377-0773

Мартынюк Тамила Витальевна, д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России; профессор, кафедра кардиологии факультета дополнительного профессионального образования, РНИМУ имени Н.И. Пирогова, г. Москва, Российская Федерация, ORCID 0000-0002-9022-8097

РЕЗЮМЕ

Цель: изучение эффективности ЛАГ-специфической терапии, включающей селексипаг, на основании данных комплексного обследования и оценки кислород-транспортной функции у пациентов с ИЛГ методом спектроскопии резонансного комбинационного рассеяния (КР-спектроскопии).

Материалы и методы. В исследование включено 14 пациентов с диагнозом ИЛГ, находившихся на комбинированной ЛАГ-специфической терапии, включавшей селексипаг. Диагноз устанавливался в соответствии с алгоритмом, предложенным в российских рекомендациях по диагностике и лечению ЛГ (2020 г.). Всем участникам исследования проведен сравнительный анализ клинических, гемодинамических параметров, в том числе проводилась оценка конформации гемоглобина с помощью КР-спетроскпии.

Результаты. Использование Селексипага в составе комбинированной ЛАГ-специфической терапии вызывает существенные изменения конформации гемоглобина: снижение вероятности «куполообразной» конформации гема за счет изменения групповых колебаний пиррольных групп гема (I_{1375}/I_{1172}) и валентных колебаний винильных групп (I_{1580}/I_{1550}), а также увеличение плотности глобина.

Заключение. Продемонстрировано успешное применение агониста простациклиновых рецепторов селексипага в составе комбинированной ЛАГ-специфической терапии для пациентов с ИЛГ на клинические, функциональные и молекулярные параметры (с учетом оценки кислород-транспортной функции и конформация гемоглобина методом КР-спектроскопии).

Ключевые слова: идиопатическая легочная гипертензия, комбинационное рассеяние, эритроцит, конформация, гемоглобин, гем, селексипаг.

Информация о конфликте интересов. Автор статьи Мартынюк Т.В. является членом редакционного совета журнала «Евразийский Кардиологический Журнал», но не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов или личных отношений, связанных с публикацией настоящей статьи.

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. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. От каждого пациента получено информированное согласие на проведение исследования.

Финансирование статьи. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант No 23-74-00006 для О.В. Слатинской, Ж.В. Бочковой и Н.А. Браже).

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, подтвердили ответственность за целостность всех частей статьи.

✉ ELVIN21128@GMAIL.COM

Для цитирования: Аллахвердиев Э.С., Резухина Е.А., Слатинская О.В., Родненков О.В., Бочкова Ж.В., Браже Н.А., Максимов Г.В., Мартынюк Т.В. Оценка эффективности ЛАГ-специфической терапии, включающей селексипаг, у пациентов с идиопатической легочной гипертензией по данным комплексного обследования с использованием метода спектроскопии резонансного комбинационного рассеяния. Евразийский кардиологический журнал. 2023;(4):56-63. https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-56-63

Рукопись получена: 25.10.2023 | **Рецензия получена:** 02.11.2023 | **Принята к публикации:** 03.11.2023

© Аллахвердиев Э.С., Резухина Е.А., Слатинская О.В., Родненков О.В., Бочкова Ж.В., Браже Н.А., Максимов Г.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

УДК 616.131
https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-56-63

Check for updates

ISSN 2225-1685 (Print)
ISSN 2305-0748 (Online)

*Elvin S. Allakhverdiev[1], Elizaveta A. Rezukhina[1], Olga V. Slatinskaya[2], Oleg V. Rodnenkov[1], Zhanna V. Bochkova[2], Nadezhda A. Brazhe[2], Georgy V. Maksimov[2,3], Tamila V. Martynyuk[1,4]

ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF PAH-SPECIFIC THERAPY, INCLUDING SELEXIPAG, IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC PULMONARY HYPERTENSION ACCORDING TO A COMPREHENSIVE EXAMINATION USING RAMAN SPECTROSCOPY

[1]E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 15a Academician Chazova St., Moscow 121552, Russian Federation, Moscow 121552, Russian Federation;
[2]Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory, Moscow 119991, Russian Federation;
[3]The National University of Science and Technology MISIS, Leninskiy Prospekt 4, Moscow 119049, Russian Federation;
[4]Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovitianov str. 1, Moscow 117997, Russian Federation.

***Corresponding author: Elvin S. Allakhverdiev**, cardiologist, postgraduate student, 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, 15a Academician Chazova St., Moscow 121552, Russian Federation, e-mail: Elvin21128@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7724-8184
Elizaveta A. Rezukhina, cardiologist, postgraduate student, 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: 0000-0002-6227-2576
Olga V. Slatinskaya, Cand. of Sci. (Biol.), Junior Researcher, Department of Biophysics, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-9908-2637
Oleg V. Rodnenkov, Cand. Of Sci. (Med.), cardiologist, Senior Researcher, 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
Zhanna V. Bochkova, graduate student, junior researcher, Department of Biophysics, Biology Faculty, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-0114-6461
Nadezhda A. Brazhe, Cand. of Sci. (Biol.), leading researcher, Department of Biophysics, Biology Faculty, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-7149-5520
Georgy V. Maksimov, Dr. of Sci. (Biol.), Professor, Department of Biophysics, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University; Professor, Department of Physical Materials Science, NUST MISIS, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-7377-0773
Tamila V. Martynyuk, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department, 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; Professor, Department of Cardiology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-9022-8097

SUMMARY

Aim: to assess the effectiveness of PAH-specific therapy, including selexipag, based on data from a comprehensive examination and assessment of oxygen transport function in patients with IPAH using Raman spectroscopy.
Materials and methods. The study was performed on fourteen (n=14) patients diagnosed with IPAH who were on combination PAH-specific therapy, including selexipag. The diagnosis was established in accordance with the algorithm proposed in the Russian guidelines for the diagnosis and treatment of PAH (2020). A comparative analysis of clinical and hemodynamic parameters, including an assessment of hemoglobin conformation using Raman spectroscopy, was performed in all participants.
Results. The use of Selexipag as part of a combined PAH-specific therapy caused significant changes in the conformation of Hb including a decrease in the probability of a "dome-shaped" heme conformation due to changes in the group vibrations of heme pyrrole groups (I_{1375}/I_{1172}) and stretching vibrations of vinyl groups (I_{1580}/I_{1550}), as well as an increase globin density.
Conclusion. The use of the prostacyclin receptor agonist selexipag as part of a combination PAH-specific therapy for patients with IPH was associated with improvement in clinical, functional and molecular parameters (taking into account the assessment of oxygen transport function and hemoglobin conformation by Raman spectroscopy).
Key words: idiopathic pulmonary arterial hypertension, Raman spectroscopy, erythrocyte, conformation, hemoglobin, heme, selexipag.

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 author of the article is Tamila V. Martynyuk is a member of the editorial board of Eurasian heart journal, but had nothing to do with the decision to publish this article. The article passed the peer review procedure adopted in the journal. The authors declare no apparent and potential conflicts of interest or personal relationships related to the publication of this article.

Funding for the article. The study was carried out with financial support from the Russian Science Foundation (grant No. 23-74-00006 for O.V. Slatinskaya, Z.V. Bochkova and N.A. Brazhe).
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 Center of Cardiology. Informed consent for the study was obtained from each patient.

✉ ELVIN21128@GMAIL.COM

For citation: Elvin S. Allakhverdiev, Elizaveta A. Rezukhina, Olga V. Slatinskaya, Oleg V. Rodnenkov, Zhanna V. Bochkova, Nadezhda A. Brazhe, Georgy V. Maksimov, Tamila V. Martynyuk. Assessment of the effectiveness of PAH-specific therapy, including selexipag, in patients with idiopathic pulmonary hypertension according to a comprehensive examination using Raman spectroscopy. Eurasian heart journal. 2023;(4):56-63 (In Russ.). https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-56-63

Received: 25.08.2023 | **Revision Received:** 02.11.2023 | **Accepted:** 03.11.2023

© Elvin S. Allakhverdiev, Elizaveta A. Rezukhina, Olga V. Slatinskaya, Oleg V. Rodnenkov, Zhanna V. Bochkova, Nadezhda A. Brazhe, Georgy V. Maksimov, 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) – редкое заболевание сердечно-сосудистой системы прогрессирующего течения с неблагоприятным прогнозом. По данным зарубежных регистров, идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ) является наиболее распространённой формой патологии и встречается примерно у половины пациентов с ЛАГ [1]. В настоящее время доказано, что патогенез ИЛГ является мультифакторным и включает ремоделирование артерий малого круга кровообращения, а также нарушение биохимических и биофизических процессов в различных типах клеток. Кроме того, важную роль в патогенезе заболевания играет гипоксия, обусловленная конформационными изменениями в гемоглобине (Гб), которые формируются в результате вышеупомянутых морфологических и транспортных изменений в сосудистой системе [2]. Диагностика ИЛГ основана на комплексном лабораторно-инструментальном обследовании с определением гемодинамических данных пациента [3].

Спектроскопия резонансного комбинационного рассеяния (КР-спектроскопия) — это метод, который использует неупругое рассеяние света для получения информации о химическом составе и конформации молекул, что важно для оценки кислород-транспортной функции крови пациентов. Гб составляет более 95% сухого веса эритроцитов и является удобным объектом для применения Раман-рассеяния (комбинационное рассеяние, КР) при исследовании конформации как глобина, так и гема. В предыдущих работах нами было продемонстрировано успешное применение КР-спектроскопии для исследования конформации Гб и оценки кислород-транспортной функции у пациентов с ИЛГ [2]. Анализ КР-спектра гема Гб позволяет исследовать изменения конформации макропорфиринового цикла при взаимодействии атома железа с лигандами, что важно для оценки кислород-транспортной функции эритроцитов крови.

Назначение ЛАГ-специфической терапии на ранних этапах заболевания существенно повышает выживаемость и качество жизни пациентов. В широкомасштабном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании GRIPHON применение селексипага – первого препарата из класса агонистов простациклиновых рецепторов для перорального приема – замедляло прогрессирование ЛАГ. При этом эффективность препарата не зависела от этиологии ЛАГ, а также режима моно- или комбинированной ЛАГ-специфической терапии [4].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Всего в исследование включено 14 пациентов с ИЛГ, которые были госпитализированы для обследования и лечения в отдел легочной гипертензии и заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России в период с 01.01.2020 г. по 01.01.2023 г. [5]. Диагноз ИЛГ устанавливался в соответствие с алгоритмом, предложенным в Евразийских рекомендациях по диагностике и лечению ЛГ (2019 г.) [3].

Критериями включения были: возраст старше 18 лет; верифицированный диагноз ИЛГ; прием стабильной ЛАГ-специфической терапии на протяжении не менее 3 мес., за исключением илопроста; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями невключения явились: ЛАГ установленной этиологии; легочная гипертензия, обусловленная заболеваниями легких и/или патологией левых отделов сердца; хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ишемическая болезнь сердца; тяжелые нарушения сердечного ритма; цереброваскулярные заболевания (например, преходящее нарушение мозгового кровообращения, инсульт) в течение предшествующих 6 месяцев; декомпенсация сердечной недостаточности; тяжелая сопутствующая патология, препятствующая участию пациента в исследовании (печеночная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести, ХПН 4-5 ст.; отказ от проведения катетеризации правых отделов сердца (КПОС); несоблюдение методов контрацепции женщинами детородного возраста; беременность, лактация; заболевания опорно-двигательного аппарата, препятствующие проведению теста 6-минутной ходьбы.

Терапия селексипагом проводилась согласно алгоритму: начальная доза составила 200 мкг 2 раза в сутки с последующим индивидуальным подбором дозы препарата путем ее еженедельного увеличения с шагом 200 мкг 2 раза в сутки до достижения максимально переносимой (индивидуально подобранная поддерживающая доза селексипага) или до максимальной – 1600 мкг 2 раза в сутки [3,4].

Динамика состояния пациентов (тест 6-минутной ходьбы, КПОС, эхокардиография (ЭхоКГ), уровень мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в плазме крови) отслеживалась в двух контрольных точках: на старте терапии селексипагом и через 12 месяцев его стабильного приема. Всем участникам исследования в первой и контрольной точке проводился сравнительный анализ клинических, гемодинамических параметров, в том числе способность Гб переносить кислород (контроль конформации Гб с помощью КР-спектроскопии).

Исследование изменений конформации гема и глобина эритроцитов крови и суспензии эритроцитов проводили с помощью КР-спектроскопии. Образец помещали в герметичный капилляр (диаметр 1 мм («АгатМед», РФ). Измерения проводили на конфокальном микроскоп-спектрометре NTEGRA-SPECTRA (NT-MDT, РФ) на базе микроскопа Olympus IX в диапазоне частотного сдвига 1000-3100 $см^{-1}$ с шагом 1 $см^{-1}$, объектив 5х с апертурой 0,15, решетка 600, мощность лазера на образце менее 3мВт, длина волны возбуждения 532 нм, время регистрации сигнала — 30 секунд, количество накоплений сигнала — 3.

Для анализа изменений конформации гема и глобина проводилось сравнение соотношения интенсивностей полос КР-спектра, которые характеризуют конформацию гема (плоская, куполообразная) и плотность упаковки белка глобина, характерное для дезокси- и оксигемоглобина, соответственно.

Очистку суспензии эритроцитов (СЭ) от компонентов плазмы и белых форменных элементов крови проводили центрифугированием. Для этого к цельной крови добавляли физиологический буфер составом 145 мМ NaCl, 5 мМ KCl, 1 мМ $CaCl_2$, 4 мМ Na_2HPO_4, 1 мМ NaH_2PO_4, 1 мМ $MgSO_4$, 5 мМ глюкозы (Sigma), pH 7,4 в соотношении 1:3, тщательно перемешивали и центрифугировали (Laborfuge 400R, Thermo Scientific, США) при 1500 g в течении 5 минут, t=+4°C. Осаждение эритроцитов повторяли дважды. Суспензию выделенных эритроцитов, используемых в экспериментах, хранили на льду не более 3 часов.

Для анализа изменения конформации гема и глобина были выбраны следующие соотношения интенсивностей полос спектра КР гема [6,7,8].

1. I_{1375}/I_{1172} — соотношение, ассиметричных и симметричных колебаний пиррольных колец в гемопорфирине;
2. I_{1580}/I_{1375} — соотношение валентных колебаний связей винильных групп к симметричным колебаниям пиррольных колец;
3. I_{1580}/I_{1550} — соотношение колебаний метиновых мостиков между пирролами в гемопорфирине;
4. I_{2880}/I_{2930} — соотношение колебаний Н-метиновых групп аминокислот глобина.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В начале терапии селексипагом была проведена комплексная оценка клинико-демографических характеристик пациентов с ИЛГ. В наших исследованиях медиана возраста пациентов составляла 43,0 [40,0; 50,8] года, 78,6% пациентов были женщины, а медиана индекса массы тела (ИМТ) составила 27,0 [25,3; 31,5] кг/м². При анализе выраженности явлений сердечной недостаточности у 14,3% пациентов отмечалось наличие отечного синдрома, у 57,1% выпота в полости перикарда по данным ЭхоКГ.

Медиана дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (Д6МХ) составила 405,0 [366,3; 438,3] м, что соответствует функциональному классу III ФК (ВОЗ), при этом медиана одышки по Боргу 5,0 [4,0; 5,0] баллов. У большинства пациентов отмечался III ФК (ВОЗ) – 11 (78,6%), лишь 3 (21,4%) пациентов имели II ФК (ВОЗ), пациенты с I и IV ФК (ВОЗ) не были представлены в выборке.

Медиана уровня NT-proBNP составила 550,1 [241,3; 1359,5] нг/л.

По данным ЭхоКГ медиана площади правого предсердия (S ПП) составила 26,5 [20,6; 29,5] см². При катетеризации правых отделов сердца (КПОС) получены следующие результаты: медиана среднего давления в легочной артерии 58,0 [52,0; 67,8] мм рт. ст., медиана среднего давления в правом предсердии 7,0 [5,0; 9,0] мм рт. ст., медиана сатурации смешанной венозной крови (SvO_2) 56,5 [53,8; 59,8] %, медиана сердечного индекса 1,8 [1,4; 2,1] л/мин/м², медиана легочного сосудистого сопротивления 16,5 [11,7; 18,6] единиц Вуда.

Клинико-демографические характеристики пациентов в начале терапии селексипагом представлены в таблице 1.

По результатам обследования пациентам селексипаг назначался в составе двойных (28,6%) и тройных (71,4%) схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии. Наиболее распространенными схемами ЛАГ-специфической терапии были

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов, которым назначался селексипаг
Table 1. Patient demographic and disease characteristics at selexipag initiation

Характеристика		Данные (n=14)
Возраст на момент инициации терапии селексипагом, лет		43,0 [40,0; 50,8]
Женщины, %		78,6% (n=11)
ИМТ на момент инициации терапии селексипагом, кг/м²		27,0 [25,3; 31,5]
КПОС	срДЛА в покое, мм рт. ст.	58,0 [52,0; 67,8]
	СДЛА, мм рт. ст.	58,0 [52,0; 67,8]
	ДПП, мм рт. ст.	7,0 [5,0; 9,0]
	ДЗЛА, мм рт. ст.	7,5 [7,0; 8,8]
	СВ, л/мин	3,2 [2,7; 3,8]
	СИ, л/мин/м²	1,8 [1,4; 2,1]
	SvO_2, %	56,5 [53,8; 59,8]
	ЛСС, ед. Вуда	16,5 [11,7; 18,6]
Время от постановки диагноза ЛАГ до инициации терапии селексипагом, мес.		35,0 [10,0; 69,0]
Время от первого назначения ЛАГ-специфической терапии до назначения селексипага, мес.		25,0 [8,8; 69,0]
ФК (ВОЗ), число (%)	I	0 (0)
	II	3 (21,4)
	III	11 (78,6)
	IV	0 (0)
Д6МХ, м		405,0 [366,3; 438,3]
Одышка по шкале Борга, балл		5,0 [4,0; 5,0]
NT-proBNP, нг/л		550,1 [241,3; 1359,5]
Явления ПЖ СН, %		14,3 (n=2)
S ПП, см²		26,5 [20,6; 29,5]
Выпот в полости перикарда, %		57,1 (n=8)

Примечание/Note: данные представлены в виде медианы, 25% и 75% перцентилей (continuous data are summarized using median, interquartile range (IQR) and categorical data counts, and percentage of patients).
ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии (PCWP – pulmonary capillary wedge pressure); ДПП – среднее давление в правом предсердии (RAP – right atrial pressure); Д6МХ – дистанция в тесте 6-минутной ходьбы (6MWD – six-minute walking distance); ИЛГ – идиопатическая легочная гипертензия (iPAH – idiopathic pulmonary arterial hypertension); ИМТ – индекс массы тела (BMI – body mass index); ЛАГ – легочная артериальная гипертензия (PAH – pulmonary arterial hypertension); ЛСС – легочное сосудистое сопротивление (PVR – pulmonary vascular resistance); СДЛА – систолическое давление в легочной артерии (sPAP – systolic pulmonary arterial pressure); СВ – сердечный выброс (CO – cardiac output); СИ – сердечный индекс (CI – cardiac index); срДЛА – среднее давление в легочной артерии (mean RAP – mean right atrial pressure); ФК (ВОЗ) – функциональный класс по классификации Всемирной организации здравоохранения (FC (WHO) – functional class, World Health Organization); NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (N-terminal pro-brain natriuretic peptide); S ПП – площадь правого предсердия (RAA – right atrial area); SvO_2 – сатурация венозной крови (SvO_2 – mixed venous oxygen saturation); ЭхоКГ – эхокардиография (ECHO – echocardiography);

комбинации стимулятора растворимой гуанилатциклазы риоцигуата 7,5 мг/сут. и селексипага (14,4%) среди схем двойной комбинированной терапии, а среди тройных – комбинации селексипага, ингибитора фосфодиэстеразы 5 типа силденафила 60 мг/сут. или стимулятора растворимой гуанилатциклазы риоцигуата 7,5 мг/сут. с антагонистом рецепторов эндотелина мацитентаном (21,4% для обеих схем терапии). Схемы стартовой ЛАГ-специфической терапии представлены ниже на рисунках 1 и 2.

Отметим, что медиана времени от постановки диагноза ЛАГ до назначения селексипага составила 35 (10-69) месяцев, а от первого назначения предшествующей ЛАГ-специфической терапии до присоединения селексипага – 25 (8,8; 69,0). Поддерживающая лекарственная терапия была продолжена у всех пациентов; наиболее часто назначаемыми группами препаратов стали антагонисты альдостерона (92,9%) и петлевые диуретики (85,7%), антикоагулянтную терапию различными группами препаратов как перорального, так и парентерального введения суммарно получали 78,6% пациентов. Стоит отметить, что включенные в исследование пациенты исходно имели отрицательный результат теста на вазореактивность и не получали терапию блокаторами кальциевых каналов.

При оценке состояния пациентов в контрольной точке через 12 месяцев после начала приема селексипага выявлено достоверное улучшение функционального статуса с увеличением Д6МХ до 445,0 [431,3; 512,0] м ($p<0,05$) и достоверным снижением выраженности одышки по шкале Борга до 3,0 [1,3; 3,0] баллов ($p<0,05$). Также отмечалось достоверное уменьшение уровня NT-proBNP до 242,3 [96,9; 816,3] нг/л.

Положительная динамика выявлена и при инвазивной оценке параметров гемодинамики в виде достоверного прироста сердечного выброса до 4,0 [3,2; 4,7] л/мин и сердечного индекса до 2,2 [2,1; 2,6] л/мин/м² ($p<0,05$). Кроме того, антипролиферативное и

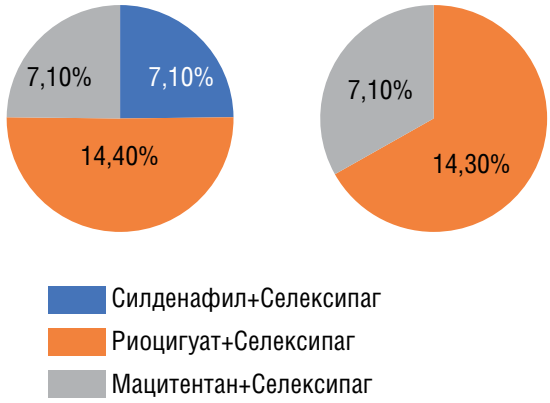


Рисунок 1. Схемы двойной комбинированной ЛАГ-специфической терапии, включающей селексипаг, у пациентов с ИЛГ в динамике

Figure 1. Double combination PAH-specific therapy including selexipag in IPAH patients in dynamics

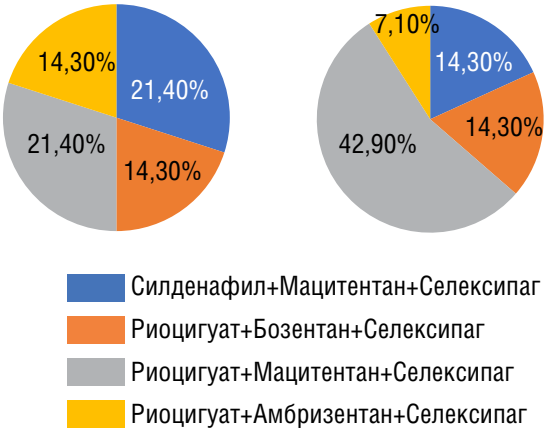


Рисунок 2. Состав схем тройной комбинированной ЛАГ-специфической терапии, включающей селексипаг, у пациентов с ИЛГ в динамике

Figure 2. Triple combination PAH-specific therapy including selexipag in IPAH patients in dynamics

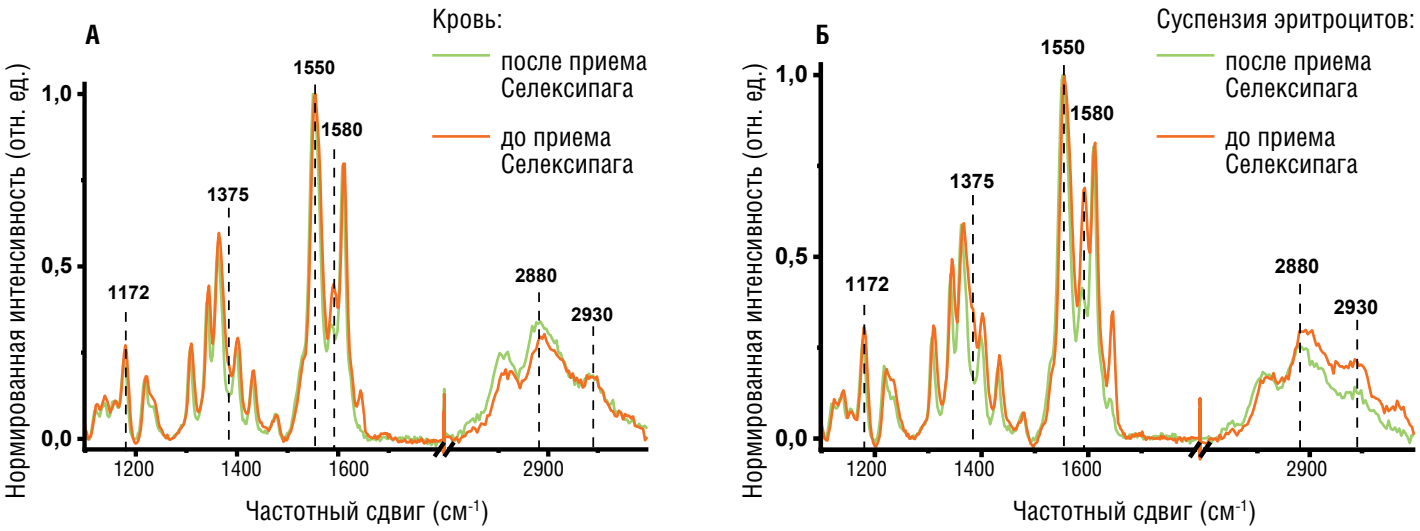


Рисунок 3. Характерный КР-спектр эритроцитов цельной крови (А) и изолированных эритроцитов (Б) до и после терапии селексипагом. Пояснения в тексте

Figure 3. Representative Raman spectrum of whole blood of red blood cells (A) and isolated red blood cells (B) before and after treatment with selexipag. Explanations in the text

антифибротическое действие селексипага на стенку легочной артерии привело к достоверному снижению легочного сосудистого сопротивления до 11,2 [9,4; 15,0] единиц Вуда (p<0,05), а также улучшению газообмена в сосудах легких и оксигенации тканей с достоверным повышением SvO_2 до 64,5 [60,3; 66,8] % (p<0,05).

Несмотря на отчетливую положительную динамику в состоянии пациентов через 12 месяцев стабильной терапии селексипагом в составе двойных и тройных схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии, 4 (28,6%) пациентам выполнена эскалация ЛАГ-специфической терапии в виде добавления третьего препарата или коррекции внутри схемы тройной терапии в виде замены препаратов, воздействующих на один механизм патогенеза (рис. 2 и 3).

При исследовании образцов крови пациентов с помощью КР-спектроскопии в КР-спектрах (рис. 3) были зарегистрированы полосы валентных колебаний гема (1000-1800 $см^{-1}$) и глобина (2800-3000 $см^{-1}$). После применения селексипага, в КР-спектрах выявлены характерные изменения: снижается интенсивность полосы 1640 $см^{-1}$, что коррелирует с содержанием комплексов Гб-NOx как в эритроцитах цельной крови, так и в изолированных эритроцитах. Для высокочастотной области характерно смещение положения полос 2850 и 2880 $см^{-1}$ в низкочастотную область на 3±0,4 $см^{-1}$, что, вероятно, свидетельствует об изменении структуры белка за счет уменьшения длины сопряжения водородных связей в аминокислотных остатках молекулы глобина [9].

Исследование конформации Гб в цельной крови и СЭ до и после применения пациентами селексипага свидетельствует о том, что (рис. 4) эффект главным образом связан с изменением конформации гема за счет групповых колебаний пиррольных колец, валентных колебаний винильных групп гема, а конформации глобина за счет снижения плотности упаковки белка. Важно, что эти изменения были выявлены главным образом для Гб эритроцитов в цельной крови: выявлены различия в конформации пиррольных колец (I_{1580}/I_{1375}, I_{1375}/I_{1172}, I_{1580}/I_{1580}), которые свидетельствуют об увеличении сродства Гб с лигандами (в том числе с O_2) и плотности упаковки белка глобина (I_{2880}/I_{2930}).

Далее нами была исследована динамика соотношений интенсивностей полос КР-спектра 14 пациентов после лечения селексипагом (рис. 5). В большинстве случаев после применения терапии селексипагом выявлено изменение конформации гема (снижение величины валентных колебаний винильных групп гема для эритроцитов цельной крови и для изолированных эритроцитов (I_{1580}/I_{1550}) и конофрмации глобина, которое сопровождается увеличением плотности упаковки глобина (I_{2880}/I_{2930}).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что применение селекипага, как правило, вызывает существенные изменения конформации Гб: снижение вероятности «куполообразной» конформации гема за счет изменения групповых колебаний пиррольных групп гема (I_{1375}/I_{1172}), а вклад валентных колебаний винильных групп (I_{1580}/I_{1550}) в изолированных эритроцитах выше, чем в эритроцитах цельной крови; для конформации глобина характерно увеличение плотности.

Однако у некоторых пациентов выявлена иная тенденция изменения конформации гема: увеличение вероятности плоской конформации гема сопровождается увеличением вклада групповых колебаний пиррольных колец (I_{1375}/I_{1172}) при увеличении вклада валентных колебаний винильных групп. При этом отмечается снижением плотности упаковки глобина. Сказанное свидетельствует о специфическом действии препарата на пациентов, возможности выявления деталей воздействия и требует дальнейших исследований с учетом понимания действия сопутствующих факторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования показана клиническая эффективность агониста простациклиновых рецепторов селексипага в составе комбинированных схем ЛАГ-специфической терапии у пациентов с ИЛГ, а также существенное влияние проводимой терапии на конформацию Гб в эритроцитах цельной крови, что может применяться для оценки динамики состояния пациентов с помощью неинвазивной оптической спектроскопии.

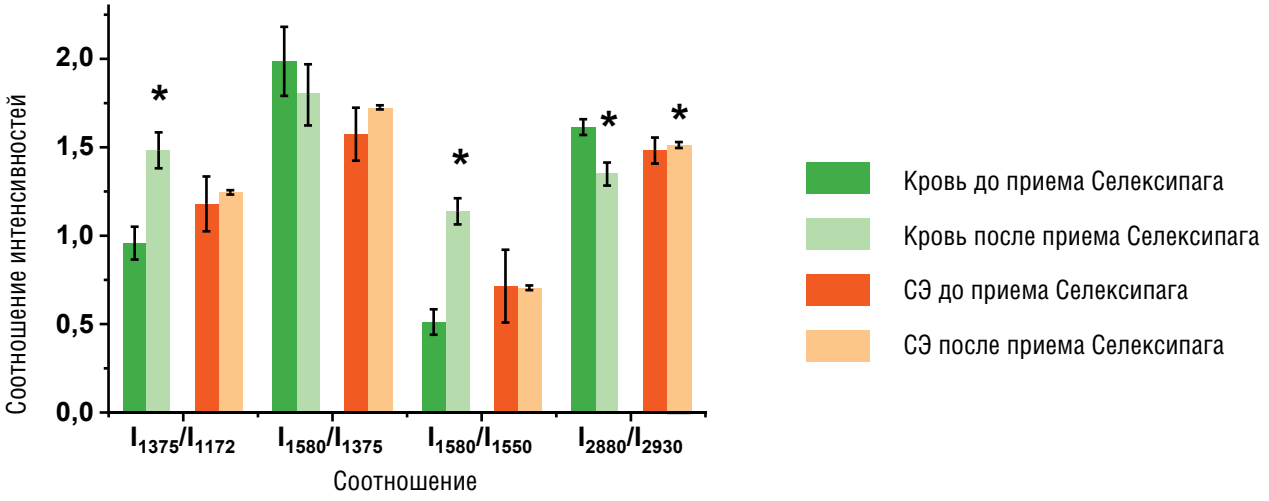


Рисунок 4. Соотношение величины интенсивностей полос КР-спектра эритроцитов цельной крови (зеленые столбцы) и изолированных эритроцитов (оранжевые столбцы) пациентов с ИЛГ до и после применения селексипага (* обозначены статистически значимые различия между пробами контроля и ИЛГ (p<0,05), n=14)

Figure 4. The ratio of the intensities of the Raman spectrum bands of whole blood of red blood cells (green columns) and isolated red blood cells (orange columns) of patients with IPAH before and after the use of selexipag (* indicates statistically significant differences between control samples and IPAH (p<0,05), n=14)

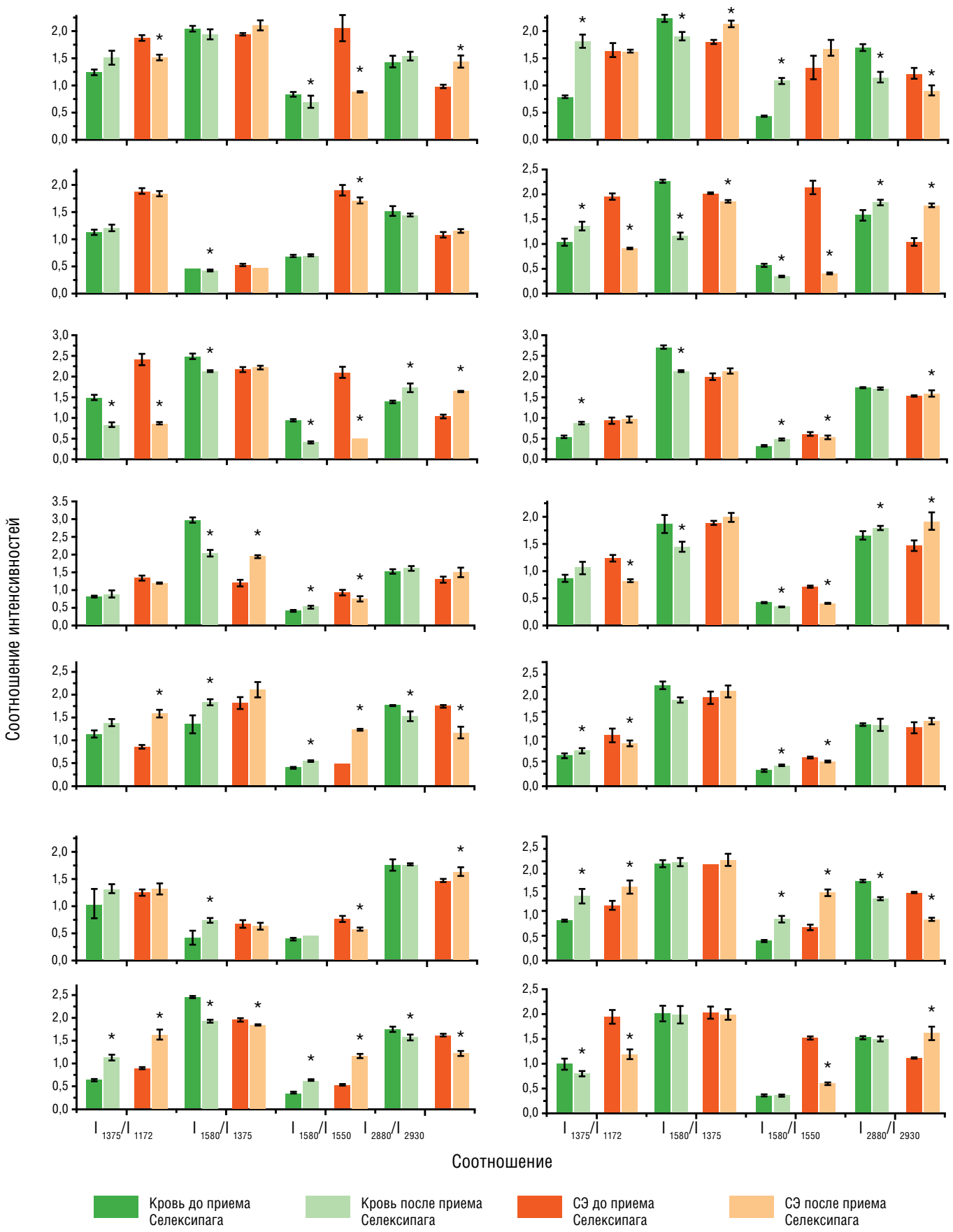


Рисунок 5. Соотношение интенсивностей полос КР-спектра эритроцитов цельной крови (зеленые столбцы) и изолированных эритроцитов (оранжевые столбцы) пациентов с ИЛГ до и после применения селексипага для 14 индивидуальных измерений пациентов (* обозначены статистически значимые различия между пробами контроля и ИЛГ (p<0,05))

Figure 5. The ratio of the intensities of the Raman spectrum bands of whole blood of red blood cells (green columns) and isolated red blood cells (orange columns) of patients with IPAH before and after the use of selexipag for 14 individual measurements of patients (* statistically significant differences between control and IPAH samples are indicated (p<0,05))

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES:

1. *Marc Humbert, Gabor Kovacs, Marius M Hoeper, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the 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 the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). Eur Heart J. 2022;43: 3618–3731. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237*
2. *Аллахвердиев Э.С., Резухина Е.А., Слатинская О.В., соавт. Возможности оценки кислород-транспортной функции при идиопатической легочной гипертензии на фоне успешного применения селексипага. Евразийский кардиологический журнал. 2023;3:44-52. [Elvin S. Allakhverdiev, Elizaveta A. Rezukhina, Olga V. Slatinskaya, Oleg V. Rodnenkov, Georgy V. Maksimov, Tamila V. Martynyuk. Possibility of evaluation of oxygen transport function in PAH patients on effective selexipag-based therapy. Eurasian heart journal. 2023;3:44-52 (In Russ.)]. https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-3-44-52*
3. *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*
4. *Sitbon O, Channick R, Chin MK, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. The New England journal of medicine 2015;373(26):2522-33. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503184*
5. *Резухина Е.А., Родненков О.В., Мартынюк Т.В. Портрет типичного пациента с легочной артериальной гипертензией для назначения агониста простациклиновых рецепторов селексипага. Евразийский Кардиологический Журнал. 2023;1:94-99. [Rezukhina E.A., Rodnenkov O.V., Martynyuk T.V. Patient and disease characteristics of pulmonary arterial hypertension patients for prostacyclin receptor agonist selexipag treatment initiation. Eurasian heart journal. 2023;1:94-99 (In Russ.)]. https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-1-94-99*
6. *Maksimov G.V., Rodnenkov O.V., Luneva O.G., et.al. The role of plasmatic erythrocytic membrane in formation of hypoxia in patients with chronic cardiac failure. Ter. Arkh. 2005;77(9):70-73. PMID: 16281494*
7. *Brazhe N.A., Abdali S., Brazhe A.R. et al. New Insight into Erythrocyte through In Vivo Surface-Enhanced Raman Spectroscopy. Biophys. J. 2009;97(12):3206-3214. https://doi.org/10.1016/j.bpj.2009.09.029*
8. *Torres Filho I.P., Terner J., Pittman R.N. et al. Measurement of hemoglobin oxygen saturation using Raman microspectroscopy and 532-nm excitation. J. Appl. Physiol. 2008;104(6):1809-1817. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00025.2008*
9. *Goheen, S. C., Lis, L. J., Kucuk, O. et al. Compositional dependence of spectral features in the Raman spectra of erythrocyte membranes. Journal of Raman spectroscopy. 1993;24(5):275-279. https://doi.org/10.1002/jrs.1250240503*

УДК 616.1-06:616.13-004.6:575.174.015.3-08
https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-64-68

ISSN 2225-1685 (Print)
ISSN 2305-0748 (Online)

*Хазова Е.В., Булашова О.В., Валеева Е.В.

ПОЛИМОРФИЗМ RS1143634 ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-1В И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Бутлерова д.49, г. Казань 420012, Российская Федерация

***Ответственный автор: Хазова Елена Владимировна**, к.м.н., доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней им. профессора С.С. Зимницкого, ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, ул. Бутлерова, д. 49, каб. 212, г. Казань 420012, Российская Федерация, e-mail: hazova_elena@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8050-2892
Булашова Ольга Васильевна, д.м.н., профессор, кафедра пропедевтики внутренних болезней им. профессора С.С. Зимницкого, ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань, Российская Федерация, e-mail: boulashova@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7228-5848
Валеева Елена Валерьевна, к.б.н., старший научный сотрудник, центральная научно-исследовательская лаборатория, ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань, Российская Федерация, e-mail: vevaleeva@ya.ru, ORCID: 0000-0001-7080-3878

РЕЗЮМЕ

Течение сердечной недостаточности, независимо от ее этиологии, сопряжено с локальной и системной активацией воспалительных сигнальных каскадов. Изучение ассоциации полиморфизма генов-кандидатов, кодирующих синтез цитокинов с риском развития ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности остается предметом интереса многих исследователей. В обзоре представлен анализ исследований полиморфизма rs1143634 гена *IL-β* во взаимосвязи с риском возникновения атеросклеротических кардиоваскулярных осложнений. Наличие минорного аллеля T связано с повышением концентрации IL-1β в сыворотке крови. Приведены данные о роли полиморфизма rs1143634 гена *IL-β* при ишемической болезни сердца, в том числе в сочетании с синдромом хронической сердечной недостаточности с учетом этнических особенностей и пола пациентов. Носительство аллеля T ассоциировалось с риском развития атеросклероза, инфаркта миокарда. Установлено, что фактором генетического риска развития и прогрессирования сердечной недостаточности может быть аллель C и генотип CC полиморфизма rs1143634 гена *IL-1β*. В ряде исследований и метаанализов связь данного полиморфизма с заболеваниями сердечно-сосудистой системы не была подтверждена, но были выявлены определённые траектории риска кардиоваскулярных осложнений в связи с различиями полиморфизма rs1143634 гена *IL-β* при сердечной недостаточности.

Ключевые слова: кардиоваскулярные осложнения, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, полиморфизм rs1143634 гена *IL-1β*.

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

Конфликт интересов. Отсутствует.
Финансирование статьи не осуществлялось.

✉ HAZOVA_ELENA@MAIL.RU

Для цитирования: Хазова Е.В., Булашова О.В., Валеева Е.В. Полиморфизм rs1143634 гена интерлейкина-1β и кардиоваскулярные осложнения у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий. Евразийский кардиологический журнал. 2023;(4):64-68. https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-64-68

Рукопись получена: 01.06.2023 | **Рецензия получена:** 03.06.2023 | **Принята к публикации:** 28.07.2023

© Хазова Е.В., Булашова О.В., Валеева Е.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

UDC 616.1-06:616.13-004.6:575.174.015.3-08
https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-64-68

ISSN 2225-1685 (Print)
ISSN 2305-0748 (Online)

*Elena V. Khazova, Olga V. Bulashova, Elena V. Valeeva

INTERLEUKIN-1B GENE RS1143634 POLYMORPHISM AND CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY ATHEROSCLEROSIS

Kazan State Medical University, st. Butlerova 49, Kazan 420012, Russian Federation

***Corresponding author: Elena V. Khazova**, Cand. of Sci. (Med)., associate professor, the department of propaedeutics of internal diseases named after Professor SS. Zimnitsky, Kazan State Medical University, e-mail: hazova_elena@mail.ru, Butlerov str., 49, Kazan 420012, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-8050-2892;
Olga V. Bulashova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, the department of propaedeutics of internal diseases named after Professor SS. Zimnitsky, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation, e-mail: boulashova@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7228-5848
Elena V. Valeeva, Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher, the Central Research Laboratory, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation, e-mail: vevaleeva@ya.ru, ORCID: 0000-0001-7080-3878

SUMMARY

The course of heart failure, regardless of its etiology, is associated with local and systemic activation of inflammatory signaling cascades. Identification of the association of candidate cytokine genes with the risk of developing coronary heart disease and chronic heart failure remains a subject of interest for many researchers. The review presents an analysis of studies of the rs1143634 polymorphism of the *IL-β* gene in relation to the risk of atherosclerotic cardiovascular complications. The presence of the minor allele T is associated with an increase in the concentration of IL-1β in the blood serum. Data on the role of the rs1143634 polymorphism of the *IL-β* gene in atherosclerotic coronary heart disease, including in combination with chronic heart failure syndrome, are presented, taking into account ethnic characteristics and gender of patients. The carriage of the T allele was associated with the risk of developing atherosclerosis and myocardial infarction. At the same time, it is reported that the C allele and the CC genotype of the rs1143634 polymorphism of the *IL-1β* gene were a genetic risk factor for the development and progression of heart failure. In a number of studies and meta-analyses, the association of this polymorphism with diseases of the cardiovascular system was not confirmed, but certain trajectories of the risk of complications were identified due to differences in the rs1143634 polymorphism of the *IL-β* gene in heart failure.

Key words: cardiovascular complications, chronic heart failure, coronary heart disease, rs1143634 polymorphism of the *IL-1β* gene.

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.

✉ HAZOVA_ELENA@MAIL.RU

For citation: Elena V. Khazova, Olga V. Bulashova, Elena V. Valeeva. Interleukin-1β gene rs1143634 polymorphism and cardiovascular complications in patients with coronary artery atherosclerosis. Eurasian heart journal. 2023;(4):64-68 (In Russ.). https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-64-68

Received: 01.06.2023 | **Revision Received:** 03.06.2023 | **Accepted:** 28.07.2023

© Elena V. Khazova, Olga V. Bulashova, Elena V. Valeeva, 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 настоящее время расширилось наше понимание патогенетических механизмов, лежащих в основе формирования определенного фенотипа атеросклероза коронарных артерий и связанных с ним ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Еще в 80-е годы XX столетия академик Е.И. Чазов писал о волнообразном течении атеросклероза, сопряженным с периодами обострения и ремиссий, и обратил внимание на необходимость поиска факторов, влияющих на данный процесс [1]. Особенности клинического течения сердечной недостаточности, обусловленной ИБС и атеросклерозом коронарных артерий, сопряжены со сложными патофизиологическими механизмами взаимодействия как генетических, так и клинических факторов. Важная роль отводится провоспалительным маркерам заболевания. Известно, что воспалительные сигнальные каскады активизируются вследствие миокардиального стресса, направленные на восстановление функции кардиомиоцитов, в тоже время длительное воздействие цитокинов сопряжено с изменением сердечного метаболизма, ремоделированием миокарда, способствуя прогрессированию ИБС и связанной с ней ХСН [2].

В ряду провоспалительных цитокинов ключевое значение отводится интерлейкину 1β (IL-1β), регулирующему множество биологических сигналов, инициирующих неспецифическую воспалительную реакцию, в том числе активацию других цитокинов, металлопротеиназ, молекул адгезии, способствующих агрегации моноцитов и лимфоцитов, пролиферации эндотелиальных клеток [3]. Биологически активная форма IL-1β – белок с молекулярной массой 17 кДа [4], синтезирующийся клетками иммунной системы (моноциты, макрофаги, дендритные клетки и нейтрофилы) и индуцирующийся патогенными стимулами (pathogen-associated molecular patterns – PAMPs и damage-associated molecular patterns – DAMPs), активирующими мембранные Toll-подобные рецепторы [5] и цитоплазматические NOD-подобные рецепторы. В патогенезе биологических событий, способствующих развитию атеросклероза, сахарного диабета ведущая роль отводится IL-1β [6]. IL-1β увеличивая экспрессию синтазы оксида азота в кардиомиоцитах, приводит к повышению активности оксида азота и снижению сократимости миокарда [7]. Показано влияние IL-1β на снижение бета-адренергической реакции кальциевых каналов L-типа посредством циклического аденозинмонофосфат-независимого механизма, что способствует уменьшению экспрессии генов, участвующих в регуляции гомеостаза кальция [8].

Цель обзора – анализ данных доступных публикаций исследований полиморфизма rs1143634 гена *IL-1β* у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями с позиции риска развития кариоваскулярных осложнений. Обзор адресован кардиологам и терапевтам для повышения знаний и привлечения внимания к генетическим детерминантам ИБС в сочетании с хронической сердечной недостаточностью.

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Проведен поиск и анализ источников в базах данных Pubmed и E-library, Google Scholar по ключевым словам: «rs1143634», «ген *IL-1β*». Годы поиска – 2000-2022. В настоящем описательном обзоре обобщены и систематизированы данные 27 актуальных клинических исследований, отчетов и систематических обзоров.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ген *IL-1β* расположен в регионе 2q14.1. Одним из активно изучаемых полиморфизмов гена *IL-β* признается rs1143634 [9, 10]. Однонуклеотидный полиморфизм в положении +3954 гена *IL-1β* предполагает замену цитозина на тимин, что приводит к появлению низкочастотной аллели T, которая связана с повышенной секрецией IL-1β и повышенным уровнем IL-1β в сыворотке крови [11]. Частота минорной аллели T в европейской популяции составляет 24,8% [12].

Исследования полиморфизма rs1143634 гена *IL-β* немногочисленны и характеризуются неоднозначными результатами в различных популяциях и этнических группах. Большая часть исследований посвящена поиску связи полиморфизма rs1143634 гена *IL-β* с риском развития инфаркта миокарда (ИМ).

Полиморфизм rs1143634 гена *IL-β* и атеросклероз, а также ИБС

В исследовании О.Л. Барбараш и соавт. (2016) выявлена протективная роль в отношении атеросклероза у носителей мажорной аллели C полиморфизма rs1143634 гена *IL-β*. Исследователи установили, что у женщин CC-генотипа риск многососудистых поражений при атеросклерозе уменьшается в 4 раза (p=0,046), в также показано дополнительное снижение риска возникновения ИМ в 2 раза (p=0,0198) [13].

Г. Тулякова и соавт. (2005) изучили частоту встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs1143634 гена *IL-β* и ее связь с риском развития ИМ в этнических группах русских и татар Башкортостана. В целом, у пациентов с ИМ (n=306) частота аллелей и генотипов полиморфизма rs1143634 гена *IL-β* была сопоставима со здоровыми лицами группы контроля (n=245). Исследование полиморфизма rs1143634 гена *IL-β* с учетом индекса массы тела (ИМТ) показало у русских пациентов с избыточной массой тела (ИМТ 25-30 кг/м^2) высокую частоту встречаемости TT-генотипа по сравнению с группой контроля (13,4% vs. 4,3%, OR=3,44, p=0,04) и аллели T (31,3% vs. 21,6% (OR=1,66, p=0,045). В этнической группе татар различий в распределении частот аллелей и генотипов между пациентами с позиции ИМТ и контролем выявлено не было [15]. У пациентов с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) была выявлена большая встречаемость TT-генотипа (18,2% vs. 4,3%, OR=4,93, p=0,008) и аллели T, чем у здоровых лиц (36,4% vs. 21,6%, OR=2,08, p=0,01), в то время как CC-генотип и аллель встречались реже, чем в группе контроля (45,5 % vs. 61,2%, OR=0,53, p=0,08 и 63,6% vs. 78,5 % OR=0,48, p=0,01). В группе татарского этноса различий в распределении частот аллелей и генотипов между пациентами с ГЛЖ и контролем выявлено не было [14].

U. Zeybek и соавт. (2011), исследовав связь полиморфизма rs1143634 гена *IL-β* со случаем ИМ в турецкой популяции, сообщают о повышенном риске ИМ у носителей аллели T (χ^2=4,63, p=0,03) и о протективном эффекте в отношении ИМ у лиц CC-генотипа (χ^2=3,97, p=0,046) [15]. В то же время в работе A. Coker и коллег (2011) не была подтверждена ведущая роль полиморфизма rs1143634 гена *IL-β* в качестве фактора риска ИМ (p=0,442) для турецкой популяции и отсутствие ассоциации данного полиморфизма с возрастом дебюта ИМ (<40 или >40 лет) (p=0,978) [16].

В метаанализе L. Zhou (2012), включавшем 6 исследований, не было выявлено значимого участия полиморфизма rs1143634 в развитии ИБС (T vs C: OR=1,06, 95% ДИ: 0,95-1,19; TT vs CC: OR=1,18, 95% ДИ: 0,87-1,58; TC vs CC: OR=1,12, 95% ДИ: 0,96-1,30; TT+TC по сравнению с CC: OR=1,13, 95% ДИ: 0,98-1,30; TT vs. TC+CC: OR=1,12, 95% ДИ: 0,84-1,50) [17].

S. Wang и соавт. (2015) так же не обнаружили корреляцию полиморфизма rs1143634 с риском наступления ИМ [18].

A. Daraei и соавт. (2017) установили защитное действие полиморфизма rs1143634 гена *IL-β* в развитии ИМ в иранской

популяции. Анализ рецессивной генетической модели (TT vs. TC+CC) выявил, что лиц с TT-генотипом было больше в группе контроля (здоровые лица), чем в группе пациентов ИМ (14,2% против 6%, p=0,04). Логистический регрессионный анализ с поправкой на возраст, пол, уровень триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), артериального давления (АД), сахарный диабет (СД), ИМТ и курение показал протективный эффект в отношении ИМ в гомозиготной генетической модели TT-генотипа (TT против CC; OR=0,18, 95% ДИ: 0,04-0,72; p=0,01) и в рецессивной генетической модели (TT против TC+CC, до корректировки OR=0,39; 95% ДИ: 0,15-0,96; p=0,04 и после корректировки; OR=0,15; 95% ДИ: 0,04-0,58; p=0,006) [19].

N.S. Khan и соавт. (2018) не выявили разницы в частоте CT-генотипа полиморфизма rs1143634 гена *IL-1β* как у пациентов ИБС (26,7%), так и без такового (43,6%). Частота аллели T в указанных группах составила соответственно 23% и 29%. В сверхдоминантной модели (CT и CC+TT) не наблюдалось существенного отличия (OR=1,68; 95% ДИ: 0,83-3,41; p=0,15). При ИБС с отягощенным по кардиальным заболеваниям анамнезом чаще наблюдался CT-генотип (OR=0,32; 95% ДИ: 0,10-0,99, p=0,029) [20].

Для верификации связи полиморфизма rs1143634 гена *IL-1β* с риском ИМ Y. Fang и соавт. (2018) провели метаанализ, в котором установили ассоциацию полиморфизма rs1143634 аллельной модели (T vs C: OR=1,13, 95% ДИ: 1,02-1,25) и в доминантной модели (TC+TT vs. CC: OR=15,95, ДИ: 1,02-30,0). В этнических подгруппах показаны аналогичные результаты у представителей европеоидной расы при аллельном сравнении (T и C аллели: OR=1,16, 95% ДИ: 1,04-1,29), в гомозиготной модели (TT и CC генотипов: OR=1,36, 95% ДИ: 1,04-1,79) и в доминантной модели (TC+TT и CC генотипов: OR=1,17, 95% ДИ: 1,02-1,33). Тем не менее, в рецессивной модели не наблюдалось значимой связи TT и TC+CC генотипов (OR=1,3, 95% ДИ: 1,0-1,7), как и в гетерозиготной модели TC и CC генотипов (OR=1,14, 95% ДИ: 0,99-1,3). В азиатских популяциях не было обнаружено значимых различий между аллелями T и C (OR=0,98, 95% ДИ: 0,76-1,26); генотипами TC и CC (OR=1,13, 95% ДИ: 0,81-1,59); генотипами TT и CC (OR=0,79, 95% ДИ: 0,45-1,38); генотипами TC+TT и CC (OR=1,06, 95% ДИ: 0,78-1,44); генотипами TT и TC+CC (OR=0,75, 95% ДИ: 0,43-1,31) [21].

Полиморфизм rs1143634 гена *IL-1β* связан с риском острого коронарного синдрома в аллельной модели T в сравнении с C (OR=1,12, 95% ДИ: 1,01-1,23) и в доминантной модели TC+TT в сравнении с CC (OR=1,14, 95% ДИ: 1,01-1,28). Анализ вариантов генотипа в зависимости от этнической принадлежности показал аналогичные результаты в европеоидной популяции: аллельное сравнение T и C (OR=1,14, 95% ДИ: 1,03-1,27), в гомозиготной модели сравнение TT и CC (OR=1,32, 95% ДИ: 1,02-1,72) и в доминантной модели TC+TT и CC (OR=1,15, 95% ДИ: 1,01-1,31) [22].

Ассоциация аллели T (CT+TT) полиморфизма rs1143634 гена *IL-1β* с увеличением риска ИБС показана в работе M.A. Fadl и соавт. (2020) (OR=3,8, p=0,015). Рисковая аллель T был значительно выше у пациентов ИБС в сопоставлении с группой без ИБС (p=0,023) [23].

Q. Pan и соавт. (2022) в своём исследовании показали у носителей аллели T более высокий риск развития ИМ (TT в сравнении с CC (OR=2,06; 95% ДИ: 1,06-3,99; p=0,033); TT+CT и CC (OR=1,38; 95% ДИ: 1,04-1,82; p=0,025). После поправки на пол, ИМТ, курение и возраст риск ИМ составил для CT и CC был следующий: (OR=1,36; 95% ДИ: 1,01-1,84; p=0,044), для TT+CT и CC (OR=1,41; 95% ДИ: 1,06-1,89; p=0,019) [24].

Ф. Хасанжанова и соавт. (2022) изучили влияние полиморфизма rs1143634 гена *IL-1β* у мужчин узбекской популяции на развитие острого коронарного синдрома и определили, что в пожилом возрасте (60-74 г.) по сравнению с молодым (18-44 г.) чаще встречался CT-генотип (χ2=13,07; p=0,0003, OR=5,19; 95%ДИ: 2,05-13,17). При CT и TT-генотипах концентрация в крови IL-1β была на 6,6 и 13 пг/мл выше, чем при CC-генотипе (p<0,0001) [25].

Полиморфизм rs1143634 гена *IL-β* и хроническая сердечная недостаточность

В ряде работ сообщается о том, что аллель C и генотип CC полиморфизма rs1143634 гена *IL-1β* являются факторами генетического риска развития хронической сердечной недостаточности (OR=3,79, ДИ: 1,06-13,61, χ^2=4,72, p=0,03), как протективные факторы проявили себя аллель T (OR=0,53, ДИ: 0,36-0,78, χ^2=10,55, p=0,001), генотипы CT (OR=0,45, ДИ: 0,28–0,75, χ^2=9,83, p=0,002) и TT (OR=0,26, ДИ: 0,07-0,94, χ^2=4,72, p=0,03). Авторы указывают на частую встречаемость аллели C (12,2%), CC-генотипа (20,6%) среди пациентов с ХСН в сравнении с группой без ХСН, а также меньшую частоту аллели T (на 12,2%), CT- и TT-генотипов (на 16,8% и 3,8%). Оценка частоты встречаемости изучаемого полиморфизма у лиц мужчин подтвердила ассоциацию аллели C с повышенным риском развития ХСН (OR=1,89, ДИ: 1,12-3,2, χ^2=5,76, p=0,016), а аллели T в качестве протективного для развития ХСН (OR=0,528, ДИ: 0,312–0,894, χ^2=5,76, p=0,017). Сравнение распространённости аллелей и генотипов при ХСН в зависимости от ФК определило высокую частоту CC-генотипа при III-IV в сравнении с II и I ФК (83,1%, 59,4% и 32,4%, p<0,05 и p<0,001, соответственно). Различия были значимыми и при сравнении II и I ФК (p<0,05). Носители аллели T чаще были II, чем III-IV ФК (40,6% и 16,9%, p<0,001), но реже, чем I ФК (40,6% и 67,6% p<0,05); различия по частоте аллелей были следующие: а) аллель C: I – 63,5%, II – 79%, III-IV ФК – 90,7% (p<0,05) и б) аллели T: I – 36,5%, II – 21%, III-IV ФК – 9,3% (p<0,05). Установлено, что аллель C полиморфизма rs1143634 гена *IL-1β* и CC-генотип являются факторами неблагоприятного течения ХСН (OR=4,35, ДИ: 2,22-8,49, χ^2=20,68, p=5,42×10–6 и OR=11,83, ДИ:1,62-25,52, χ^2=5,02, p=0,025), а аллель T (OR=0,23, ДИ: 0,12-0,45, χ^2=20,68, p=5,421×10–6) и CT и TT-генотипы (OR=0,19, ДИ: 0,09-0,41, χ^2=20,29, p=6,65×10–6 и OR=0,09, ДИ: 0,004-1,61, χ^2=5,02, p=0,025) проявили себя, как протективные факторы [26, 27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время одной из ведущих концептуальных парадигм формирования атеросклероза и синдрома сердечной недостаточности признается «цитокиновая» теория. Внедрение молекулярно-генетических методов в кардиологию существенно повышает возможности персонифицированного прогнозирования риска развития и неблагоприятного течения атеросклеротического кардиоваскулярного заболевания. Проведенный анализ свидетельствует о функциональной значимости аллели T полиморфизма rs1143634 гена *IL-1β* в развитии атеросклероза, ишемической болезни сердца. Обращают внимание противоположные данные исследователей, указавших, что наличие аллели T является протективным в отношении развития и прогрессирования сердечной недостаточности. Ряд авторов указывает на отсутствие ассоциаций полиморфизма rs1143634 гена *IL-1β* с риском развития атеросклеротических кардиоваскулярных заболеваний, что может быть объяснено

гетерогенностью исследуемых популяций, межэтническими, половыми различиями. Учитывая продолжающуюся генерацию генетических данных у пациентов с полигенным типом наследования атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, актуальным остается переход от ассоциаций генетических полиморфизмов с заболеваниями, к причинно-следственной связи, для определения интегрального клинико-генетического риска течения и прогноза данной группы пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

1. *Чазов Е.И. Взгляд из прошлого в будущее. Терапевтический архив. 2004;6:8-15. [Chazov E.I. Outlook from the past to the future/ Therapeutic archive. 2004;6:8-15 (in Russ.)].*
2. *Коротаева А.А., Самойлова Е.В., Миндзаев Д.Р. и соавт. Провоспалительные цитокины при хронической сердечной недостаточности: состояние проблемы. Терапевтический архив. 2021;93(11):1389–1394. [Korotaeva A.A., Samoilova E.V., Mindzaev D.R. et al. Pro-inflammatory cytokines in chronic heart failure: state of the art. Therapeutic archive. 2021;93(11):1389–1394 (in Russ.)]. https://doi.org/10.26442/00403660.2021.11.201170*
3. *Mahmoudi M.J., Taghvaei M., Harsini S. et al. Association of interleukin 1 gene cluster and interleukin 1 receptor gene polymorphisms with ischemic heart failure. Bratisl Lek Listy. 2016;117(7):367-70. https://doi.org/10.4149/bll_2016_072*
4. *Afonina I.S., Müller C., Martin S.J., Beyaert R. Proteolytic processing of Interleukin-1 family cytokines: variations on a common theme. Immunity. 2015;42:991-1004. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.06.003*
5. *Jimenez-Dalmaroni M.J., Gerswhin M.E., Adamopoulos I.E. The critical role of toll-like receptors – from microbial recognition to autoimmunity: A comprehensive review. Autoimmun Rev. 2016;15:1-8. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.08.009*
6. *Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K.; Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. J Am Coll Cardiol. 2009;54(23):2129-38. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.09.009*
7. *Tatsumi T., Matoba S., Kawahara A. et al. Cytokine-induced nitric oxide production inhibits mitochondrial energy production and impairs contractile function in rat cardiac myocytes. J Am Coll Cardiol. 2000; 35(5):1338-46. https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00526-x*
8. *Combes A., Frye C.S., Lemster B.H. et al. Chronic exposure to interleukin 1beta induces a delayed and reversible alteration in excitation-contraction coupling of cultured cardiomyocytes. Pflugers Arch. 2002; 445(2):246-56. https://doi.org/10.1007/s00424-002-0921-y*
9. *Tabata N., Sueta D., Akasaka T. et al. Helicobacter pylori seropositivity in patients with interleukin-1 polymorphism is significantly associated with ST-segment elevation myocardial infarction. PLOS ONE. 2016;11(11):e0166240. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166240*
10. *Chen Q., Wang W., Huang Zh. et al. Correlation of rs1122608 SNP with acute myocardial infarction susceptibility and clinical characteristics in a Chinese Han population: A case control study. The Anatolian Journal of Cardiology. 2018;19(4):249-58. https://doi.org/10.14744/anatoljcardiol.2018.35002*
11. *Latkovskis G., Licis N., Kalnins U. C-reactive protein levels and common polymorphisms of the interleukin-1 gene cluster and interleukin-6 gene in patients with coronary heart disease. Eur. J. Immunogenet. 2004;31(5):207–213. https://doi.org/10.1111/j.1365-2370.2004.00476.x*
12. *http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=2:112832313-112833313;v=rs1143634;vdb=variation;vf=182624122*
13. *Барбараш О.Л., Байракова Ю.В., Понасенко А.В. и соавт. Роль полиморфизмов генов-кандидатов IL-β в возникновении инфаркта миокарда и формировании мультифокального атеросклероза у пациентов с ИБС Атеросклероз. 2016;12(3):5-14. [Barbarash O.L., Bayrakova Yu.V., Ponasenko A.V. et al. The role of IL-β candidate gene polymorphisms in the occurrence of myocardial infarction and the formation of multifocal atherosclerosis in patients with coronary artery disease Atherosclerosis. 2016;12(3):5-14 (in Russ.)].*
14. *Tulyakova G., Nasibullin T., Zakirova A. et al. The +3953 (C→T) polymorphism of interleukin-1 gene in myocardial infarction in Tatars and Russians from Bashkortostan. Balkan J Med Genet. 2005;8:65–70.*
15. *Zeybek U., Toptas B., Karaali Z.E. et al. Effect of TNF-alpha and IL-1beta genetic variants on the development of myocardial infarction in Turkish population. Mol Biol Rep. 2011;38:5453–7. https://doi.org/10.1007/s11033-011-0701-x*
16. *Coker A., Arman A., Soylu O. et al. Lack of association between IL-1 and IL-6 gene polymorphisms and myocardial infarction in Turkish population. Int J Immunogenet. 2011;38:201–8. https://doi.org/10.1111/j.1744-313X.2010.00988.x*
17. *Zhou L., Cai J., Liu G., Wei Y., Tang H. (2012) Associations between Interleukin-1 Gene Polymorphisms and Coronary Heart Disease Risk: A MetaAnalysis. PLoS One. 2012;7(9):e45641. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045641*
18. *Wang S., Dai Y.X., Chen L.L. et al. Effect of IL-1β, IL-8, and IL-10 polymorphisms on the development of myocardial infarction. Genet Mol Res. 2015;14(4):12016-21. https://doi.org/10.4238/2015*
19. *Daraei A., Mansoori Y., Zendebad Z. et al. Influences of IL-1b-3953 C>T and MMP-9-1562C>T Gene Variants on Myocardial Infarction Susceptibility in a Subset of the Iranian Population. Genet Test Mol Biomarkers. 2017;21(1):33-38. https://doi.org/10.1089/gtmb.2016.0240*
20. *Khan N. S., Allai M. S., Nissar B. et al. Genetic association of Tumour necrosis factor alpha, Interleukin-18 and Interleukin 1 beta with the risk of coronary artery disease: A case-control study outcome from Kashmir. Journal of Applied Biomedicine. 2018;16:387-393. https://doi.org/10.1016/j.jab.2018.02.004*
21. *Fang Y., Xie H., Lin Z. Association between IL-1β+3954C/T polymorphism and myocardial infarction risk: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2018;97(30):e11645. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000011645*
22. *Fang Y., Fan C., Xie H. Association between IL-1β +3954C/T polymorphism and acute coronary syndrome risk: a meta-analysis Int J Clin Exp Med 2019;12(4):3580-3590.*
23. *Fadl M. A., Noor Algalil S. S. IL1 □ exon5 3954 C/T Polymorphism: A Potential Genetic Risk Factor of Heart Diseases' predisposition in Sudanese Patients," Sudan Journal of Medical Sciences. 2020; 15 (4): 399–407. https://doi.org/10.18502/sjms.v15i4.8162*
24. *Pan Q., Hui D., Hu C. A Variant of IL1B Is Associated with the Risk and Blood Lipid Levels of Myocardial Infarction in Eastern Chinese Individuals. Immunol Invest. 2022;51(5):1162-1169. https://doi.org/10.1080/08820139.2021.1914081*
25. *Хасанжанова Ф., Ташкенбаева Э., Хайдарова Д. Роль гена IL-1β 3953 C/T при развитии нестабильных вариантов стенокардии у мужчин в молодом возрасте в зависимости от цитокинового статуса. Журнал кардиореспираторных исследований. 2022;2(4):63–66. [Khasanzhanova F., Tashkenbaeva E., Khaidarova D. The role of the IL-1β 3953 C/T gene in the development of unstable angina pectoris in young men depending on the cytokine status. Journal of Cardiorespiratory Research. 2022;2(4):63–66. (in Russ.)]. https://doi.org/10.26739.2181-0974-2021-4-14*
26. *Маянская С.Д., Яковлева Н.Ф., Яковлев А.В. и соавт. Полиморфизм генов интерлейкина-1β и рецепторного антагониста интерлейкина-1 у больных хронической сердечной недостаточностью. Журнал сердечная недостаточность. 2008; 9(2): 60-63 [Mayanskaya S.D., Yakovleva N.F., Yakovlev A.V. et al. Polymorphism of genes of interleukin-1β and interleukin-1 receptor antagonist in patients with chronic heart failure Journal of heart failure. 2008; 9(2): 60-63 (in Russ.)]. EDN: IULLSB*
27. *Тепляков А.Т., Шилов С.Н., Березикова Е.Н. и соавт. Клинико-генетические детерминанты генов ФНО-ОС, ИЛ-1/3 И ИЛ-1РА в инициации и развитии хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2009;24(1):40-48. [Teplyakov A.T., Shilov S.N., Berezikova E.N. et al. Clinical and genetic determinants of the TNF-OS, IL-1/3, and IL-1RA genes in the initiation and development of chronic heart failure in patients with coronary heart disease. Siberian Medical Journal (Tomsk). 2009;24(1):40-48 (in Russ.)].*

Российское общество по гипертонии
Russian Society of Hypertension

XX ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ 2024

20-21 МАРТА 2024 ГОДА

ОНЛАЙН-ТРАНСЛЯЦИЯ

WWW.GIPERTONIK.RU

УДК 616.12-089
https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-70-75

ISSN 2225-1685 (Print)
ISSN 2305-0748 (Online)

Check for updates

*Саличкин Д.В., Комлев А.Е., Лепилин П.М., Колегаев А.С., Кучин И.В., Нурхаметова А.А., Имаев Т.Э.

ТРАНСКАТЕТЕРНАЯ ИМПЛАНТАЦИЯ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА С КОМИССУРАЛЬНЫМ СООТВЕТСТВИЕМ

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

***Ответственный автор:** Саличкин Дмитрий Владимирович, к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург, отдел сердечно-сосудистой хирургии, Институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация, e-mail: dmitrij-salichkin@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-6121-3064

Алексей Евгеньевич Комлев, врач-кардиолог, отдел сердечно-сосудистой хирургии, Институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0001-6908-7472

Петр Михайлович Лепилин, к.м.н., старший научный сотрудник, лаборатория гибридных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний, врач сердечно-сосудистый хирург, отдел сердечно-сосудистой хирургии, Институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, доцент кафедры сердечно-сосудистых заболеваний и ангиологии с курсом анестезиологии и реаниматологии, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0003-2979-2542

Александр Сергеевич Колегаев, к.м.н., старший научный сотрудник, лаборатория гибридных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний, врач сердечно-сосудистый хирург, отдел сердечно-сосудистой хирургии, Институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, доцент кафедры сердечно-сосудистых заболеваний и ангиологии с курсом анестезиологии и реаниматологии, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-5054-1310

Иван Владимирович Кучин, врач-кардиолог, отдел сердечно-сосудистой хирургии, Институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0001-7691-9185

Алина Азатовна Нурхаметова, врач-кардиолог, отдел сердечно-сосудистой хирургии, Институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0003-2839-442X

Тимур Эмвярович Имаев, д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель лаборатории гибридных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний, врач сердечно-сосудистый хирург, отдел сердечно-сосудистой хирургии, Институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-5736-5698

РЕЗЮМЕ

Транскатетерная имплантация аортального клапана (ТИАК) в настоящее время является общепризнанным методом лечения большинства пациентов с аортальным стенозом, причем в последнее время число таких операций неуклонно растет. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), которое часто требуется пациентам после ТИАК, может быть сопряжено с техническими трудностями, обусловленными наличием имплантированного протеза аортального клапана. Компрометация устьев коронарных артерий может быть связана как с конструктивными особенностями протеза, так и с его позицией в корне аорты относительно комиссур нативного аортального клапана. Имплантация протеза с комиссуральным соответствием частично решает проблему компрометации коронарных артерий, в связи с чем возможность использования данной техники должна учитываться при планировании ТИАК, особенно, у более молодых пациентов с подтвержденным атеросклерозом коронарных артерий и относительно высокой вероятностью потребности в ЧКВ в дальнейшем. В настоящее время ТИАК с принятым алгоритмом имплантации с комиссуральным соответствием применяется только у некоторых моделей протезов, которые и описаны в настоящей статье.

Ключевые слова: транскатетерная имплантация аортального клапана (ТИАК), комиссуральное соответствие.

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.

✉ DMITRIJ-SALICHKIN@YANDEX.RU

Для цитирования: : Саличкин Д.В., Комлев А.Е., Лепилин П.М., Колегаев А.С., Кучин И.В., Нурхаметова А.А., Имаев Т.Э. Транскатетерная имплантация аортального клапана с комиссуральным соответствием. Евразийский кардиологический журнал. 2023;(4):70-75. https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-70-75

Рукопись получена: 06.04.2023 | **Рецензия получена:** 01.09.2023 | **Принята к публикации:** 04.09.2023

© Саличкин Д.В., Комлев А.Е., Лепилин П.М., Колегаев А.С., Кучин И.В., Нурхаметова А.А., Имаев Т.Э., 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

UDC 616.12-089
https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-70-75

Check for updates

ISSN 2225-1685 (Print)
ISSN 2305-0748 (Online)

***Dmitry V. Salichkin, Alexey E. Komlev, Petr M. Lepilin, Alexander S. Kolegaev, Ivan V. Kuchin, Alina A. Nurkhametova, Timur E. Imaev**

TRANSCATHETER AORTIC VALVE IMPLANTATION WITH COMMISSURAL ALIGNMENT

E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 15a Academician Chazova St., Moscow 121552, Russian Federation

***Corresponding author: Dmitry V. Salichkin**, Cand. Of Sci. (Med.), cardiovascular surgeon, Department of Cardiovascular Surgery, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 15a Academician Chazova St., Moscow 121552, Russian Federation, e-mail: dmitrij-salichkin@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-6121-3064
Alexey E. Komlev, cardiologist, Department of Cardiovascular Surgery, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-6908-7472
Petr M. Lepilin, Cand. Of Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Hybrid Methods for the Treatment of Cardiovascular Diseases, cardiovascular surgeon, Department of Cardiovascular Surgery, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, Associate Professor of the Department of Cardiovascular Diseases and Angiology with a course in Anesthesiology and Reanimatology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0003-2979-2542
Alexander S. Kolegaev, Cand. Of Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Hybrid Methods for the Treatment of Cardiovascular Diseases, cardiovascular surgeon, Department of Cardiovascular Surgery, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, Associate Professor of the Department of Cardiovascular Diseases and Angiology with a course in Anesthesiology and Reanimatology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-5054-1310
Ivan V. Kuchin, cardiologist, Department of Cardiovascular Surgery, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-7691-9185
Alina A. Nurkhametova, cardiologist, Department of Cardiovascular Surgery, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0003-2839-442X
Timur E. Imaev, Dr. of Sci. (Med.), Chief Researcher, head of the Laboratory of Hybrid Methods for the Treatment of Cardiovascular Diseases, cardiovascular surgeon, cardiovascular surgeon, Department of Cardiovascular Surgery, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-5736-5698

SUMMARY

Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is commonly accepted method of treatment of aortic stenosis in most patients with currently increasing number of TAVI procedures. Patients after TAVI frequently have indications for percutaneous coronary intervention (PCI) that might be technically challenging due to the presence of transcatheter valve. Compromising coronary ostia involves such issues as design of the prosthesis and its position in the aortic root with respect to the commissures of native aortic valve. Since TAVI with commissural alignment can mitigate risk of compromising coronary ostia, this option should be considered while planning TAVI, especially in younger patients with coronary atherosclerosis and relatively high probability of PCI in the future. The algorithm of commissural alignment in clinical practice of TAVI up to date has been proposed only for several transcatheter heart valves reported in this paper.
Key words: transcatheter aortic valve implantation (TAVI), commissural alignment.

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. The work was carried out without the involvement of grants and financial support from public, non-profit and commercial organizations.

✉ DMITRIJ-SALICHKIN@YANDEX.RU

For citation: Dmitry V. Salichkin, Alexey E. Komlev, Petr M. Lepilin, Alexander S. Kolegaev, Ivan V. Kuchin, Alina A. Nurkhametova, Timur E. Imaev. Transcatheter aortic valve implantation with commissural alignment. Eurasian heart journal. 2023;(4):70-75 (In Russ.). https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-70-75

1eceived: 06.04.2023 | **Revision Received:** 01.09.2023 | **Accepted:** 04.09.2023

© Dmitry V. Salichkin, Alexey E. Komlev, Petr M. Lepilin, Alexander S. Kolegaev, Ivan V. Kuchin, Alina A. Nurkhametova, Timur E. Imaev, 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

Со времени первой трансфеморальной имплантации аортального клапана Аланом Крибье [1], транскатетерные методики широко внедрились в клиническую практику во всем мире. С появлением протезов нового поколения и совершенствований методов имплантации количество осложнений транскатетерного лечения аортального стеноза значительно уменьшилось по сравнению с показателями на заре развития метода [2-5]. Если в начале 2000-х годов транскатетерная имплантация аортального клапана (ТИАК) рассматривалась как операция отчаяния у декомпенсированных пациентов высочайшего хирургического риска, то в настоящее время ТИАК зачастую выполняется при плановом протезировании аортального клапана (АК) независимо от возраста и хирургического риска [3,4,6,7]. Более молодой возраст пациентов, связанная с этим бóльшая продолжительность предстоящей жизни и высокая распространенность коронарной патологии у пациентов с аортальным стенозом обусловливают актуальность проблемы сохранения адекватного доступа к устьям коронарных артерий (КА), который может быть скомпрометирован после ТИАК [8-11]. Одним из способов обеспечения выполнимости чрескожных коронарных вмешательств после ТИАК является методика имплантации с комиссуральным пациент-протезным соответствием [9,12].

МЕТОДИКА ИМПЛАНТАЦИИ РАЗЛИЧНЫХ ПРОТЕЗОВ

Транскатетерная имплантация с комиссуральным соответствием возможна для большинства существующих сегодня протезов. Исключением являются баллон-расширяемые протезы, для которых, несмотря на единичные описанные случаи [13], нет общепринятых рекомендаций для имплантации с комиссуральным соответствием, поэтому в данном обзоре они не обсуждаются. Ниже продемонстрированы технические особенности применения различных устройств.

ACURATE NEO И ACURATE NEO 2.

Протезы платформы AcurateNeo, как и все саморасширяющиеся протезы, в силу конструктивных особенностей клапана в заправленном состоянии всегда имеют одно и тоже расположение по отношению к системе доставки. Данный протез после загрузки в систему доставки имеет так называемые «свободные ячейки» по каждой комиссуре, которые легко идентифицируются на флуороскопической картине (рис. 1), что позволяет при соблюдении определенного алгоритма позиционировать комиссуры протеза (в заправленном состоянии) соответственно комиссурам нативного клапана.

На рисунке 2 представлен принцип позиционирования протеза для достижения соответствия по комиссурам, который подразумевает размещение одной из свободных ячеек по внутренней кривизне аорты в проекции, в которой левый и правый синусы накладываются друг на друга (проекция «cusp overlap»). В этом случае комиссура между левой и правой коронарной створкой также оказывается расположенной по внутренней кривизне аорты. Стоит отметить, что заводить систему доставки в этом случае рекомендовано с ориентацией промывочного порта на 6 часов условного циферблата.

CORE VALVE EVOLUTE R И CORE VALVE EVOLUTE R PRO.

Принцип имплантации протеза саморасширяющегося АК Medronic также заключается в позиционировании протеза в проекции cusp overlap, с тем чтобы комиссура биопротеза оказалась расположенной по внутренней кривизне аорты, соответственно комиссуре между левой и правой коронарными створками нативного клапана. Советующие конструктивные особенности протеза и флуороскопические маркеры представлены на рисунке 3. С-маркер на протезе заправляется в систему доставки напротив промывочного порта. На дистальном конце системы доставки располагается маркер короны протеза, который ротирован на 90° вправо от С-маркера, который имеет флуороскопические критерии своего расположения в капсуле дистального сегмента системы доставки (наружное, внутреннее, переднее и заднее центральное относительно кривизны аорты и плоскости АК). После заведения системы доставки в положении промывочного порта на 3 часа условного циферблата необходимо разместить систему доставки в проекции cusp overlap таким образом, чтобы С-маркер располагался по внутренней кривизне аорты, а маркер короны был в положении наружной или центральной передней кривизны.

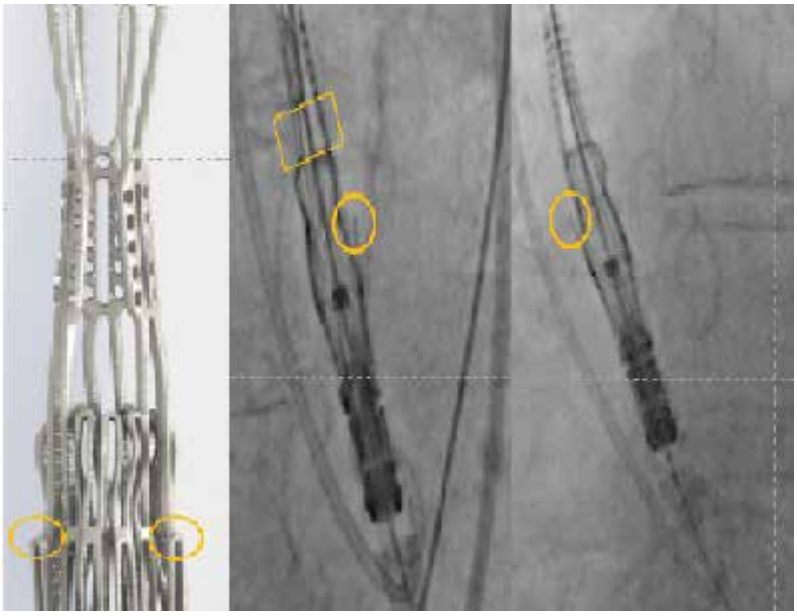


Рисунок 1. Свободные ячейки на корпусе протеза Acurate Neo и флуороскопическая картина при имплантации

Figure 1. Free cells in the frame of Acurate Neo valve and fluoroscopy view during implantation

ОБСУЖДЕНИЕ

В 2013 году коллективом авторов из Франции был впервые опубликован один из первых случаев ТИАК с достижением комиссурального соответствия по поводу аортальной регургитации пациенту с узким корнем аорты, ранее перенесшему реконструкцию восходящей аорты и реваскуляризацию коронарных и сонных артерий по поводу синдрома Такаясу. В представленном наблюдении был имплантирован протез CoreValve первого поколения, у которого ушки фиксации не расположены напротив комиссур, что не позволяло использовать общепринятый в настоящее время вышеописанный алгоритм [14].

Расширение показаний к ТИАК на пациентов среднего хирургического риска и снижения возрастного ограничения закономерно привело к тому, что возрастает актуальность выполнения пациентам коронарных ЧКВ в будущем, поскольку на момент протезирования АК коронарной недостаточности может не быть. В отдельных исследованиях было показано, что доступ к коронарным сосудам может быть скомпрометирован у 8% к правой КА и 16% – к левой КА, и 26% – к правой КА и 35% – к левой КА в случае применения баллон-расширяемых и самораскрывающихся протезов соответственно [15]. Устья КА после операции ТИАК могут быть скомпрометированы разными механизмами (стратами корпуса протеза, выраженным кальцинозом створок нативного АК в сочетании с узким синусом Вальсальвы и/или низким отхождением КА относительно фиброзного кольца и т.д.), в число которых входит блокирование пространства для заведения инструмента комиссурой протеза.

Дополнительным аргументом в пользу выбора методики комиссурального соответствия у пациентов средней возрастной группы является необходимость выполнения повторного протезирования АК в будущем в связи с неизбежной деградацией створок биопротеза с течением времени. При хирургическом протезировании АК в условиях искусственного кровообращения протез a priori размещается с соблюдением комиссурального соответствия, а створки нативного АК иссекаются. В данном сценарии последующая транскатетерная имплантация клапан-в-клапан является относительно безопасной в случае широких синусов Вальсальвы и технически выполнимой при узком корне аорты с применением методики BASILICA (эндоваскулярное рассечение сворки в проекции устья КА). В случае же имплантации протеза в транскатетерный клапан, который был имплантирован без комиссурального соответствия, процедура Basilica будет технически невыполнима [16], что резко увеличивает риски развития обструкции КА. В подобных случаях выполнимость операции протез-в-протез будет зависеть исключительно от особенностей анатомии корня аорты (ширина синусов Вальсальвы, высота отхождения устьев коронарных артерий и т.д.).

Омоложение пациентов, которым выполняется операция ТИАК, привело к изменению в тактике лечения аортального стеноза в сочетании с ИБС. У пациентов старшей возрастной группы часто встречается выраженный атеросклероз КА, и во многих случаях чрескожная реваскуляризации миокарда выполняется в качестве первого этапа эндоваскулярного лечения. Особенно обоснованным представляется первоочередное стентирование КА при запланированной имплантации самораскрывающегося протеза Core Valve, когда риск скомпрометировать устья КА высок. Однако определить гемодинамическую значимость пограничных стенозов перед ТИАК проблематично, поскольку выполнение полноценного нагрузочного теста для выявления преходящей ишемии пациентам с симптомным аортальным стенозом противопоказано, а такой метод инвазивного исследования коронарного кровотока как фракционный резерв обладает значительной диагностической погрешностью при наличии тяжелого аортального стеноза. В этих ситуациях техника комиссурального соответствия позволяет выполнять протезирование АК первым этапом без увеличения рисков компрометирования устьев КА с точки зрения выполнимости последующего ЧКВ (в случае если пограничный стеноз окажется гемодинамически значимым).

Как и любая методика, техника комиссурального соответствия не лишена недостатков. Она идеально применима при нормальной анатомии корня аорты с тремя симметричными синусами Вальсальвы, тремя изолированными створками АК и отходящими от центра синуса устьями КА. В реальной клини-

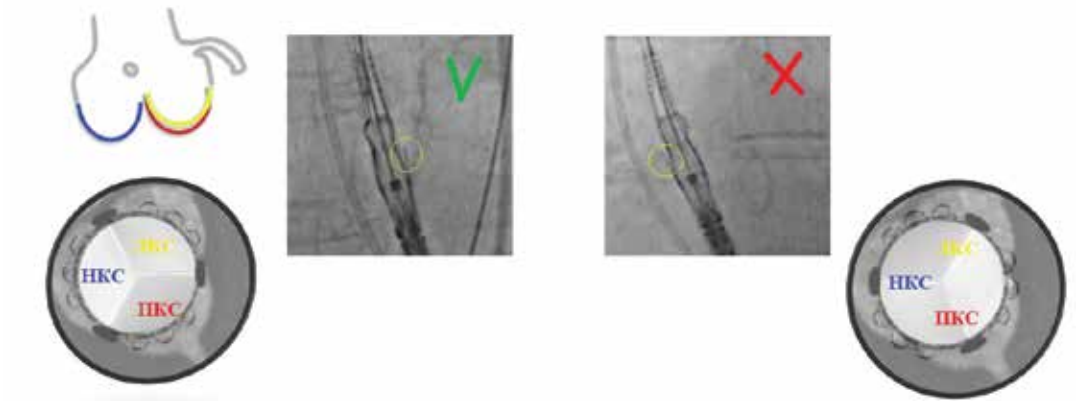


Рисунок 2. Использование проекции cusp overlap для выравнивания комиссур

Figure 2. Cusp overlap view for commissural alignment

Примечание/Note: ЛКС – левый коронарный синус (LCS – left coronary sinus), ПКС – правый коронарный синус (RCS – right coronary sinus), НКС – некоронарный синус (NCS – non-coronary sinus)

ческой практике часто встречаются пациенты с ассиметричными синусами корня аорты или деформированными створками с асимметричным кальцинозом, а также с бикуспидальным АК. Очевидно, что в этих случаях при имплантации не всегда возможно добиться желаемого сопоставления структур корня аорты и транскатетерного протеза. Более того, некоторые исследования продемонстрировали, что при эксцентричном отхождении КА от синуса Вальсальвы более актуальным является не комиссуральное, а так называемое «коронарное» соответствие. В одном исследовании показано, что у трети пациентов при операции ре-ТИАК имеется повышенный риск коронарной окклюзии, несмотря на применение методики комиссурального соответствия при первичном вмешательстве. В то же время при использовании техники «коронарного» пациент-протезного соответствия этот риск уменьшается в 6 раз, что снижает необходимость применения сложных техник профилактики коронарной окклюзии (например, BASILICA) [17].

Существенным анатомическим ограничением для ретроградного позиционирования и вращения системы доставки может быть выраженная извитость и/или кальциноз артерий подвздошно-бедренного сегмента и аорты. Для нивелирования данных неблагоприятных факторов методика комиссурального соответствия подразумевает заведение системы доставки в определённом положении (расположение промывочного порта по циферблату), поскольку в этом случае, как правило, необходимо минимальное дополнительное позиционирование в отличие от других положений промывочного порта [15].

Вопросы лечебной тактики в целом и выбора транскатетерного протеза АК и этапности лечения сопутствующего коронарного поражения, в частности, должны решаться на основании индивидуальной анатомии и особенностей клинической картины заболевания у конкретного пациента. Наличие в арсенале эндоваскулярного хирурга техники комиссурального соответствия позволяет в некоторых случаях оптимизировать результаты ТИАК за счет создания благоприятных условий для повторных транскатетерных вмешательств.

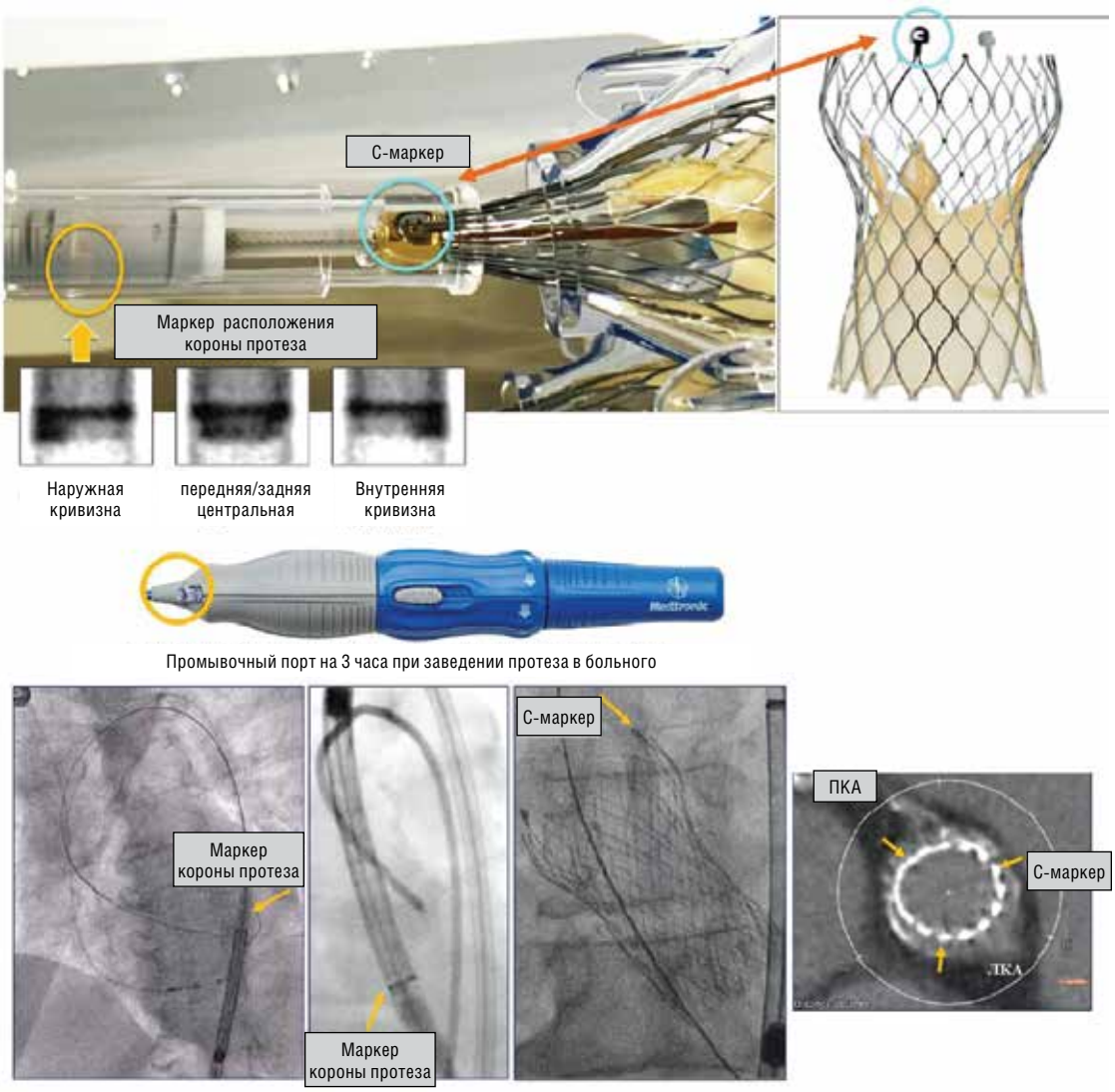


Рисунок 3. Расположение С-маркера протеза CoreValve в системе доставки

Figure 3. Position of C-marker in the delivery system of CoreValve

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

1. *Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. Circulation. 2002;106:3006-3008. https://doi.org/10.1161/01.cir.0000047200.36165.b8*
2. *Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. N Engl J Med. 2010;363:1597-607. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1008232*
3. *Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. N Engl J Med. 2016;374:1609-20. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1514616*
4. *Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. N Engl J Med. 2017;376:1321-31. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700456*
5. *Имаев Т.Э., Комлев А.Е., Акчурин Р.С. Прогноз при транскатетерной имплантации аортального клапана. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(6):718-724. [Imaev T.E., Komlev A.E., Akchurin R.S. The Prognosis in Transcatheter Aortic Valve Implantation. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2016;12(6):718-724 (In Russ.)]. http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-718-724*
6. *Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. N Engl J Med. 2019;380:1695-705. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814052*
7. *Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. N Engl J Med. 2019;380:1706-15. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816885*
8. *Bieliauskas G, Wong I, Bajoras V, et al. Patient-specific implantation technique to obtain neo-commissural alignment with self-expanding transcatheter aortic valves. JACC Cardiovasc Interv. 2021;14:2097-108. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.06.033*
9. *De Backer O, Landes U, Fuchs A, et al. Coronary access after TAVR-in-TAVR as evaluated by multidetector computed tomography. JACC CardiovascInterv. 2020;13:2528-38. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.06.016*
10. *Rogers T, Greenspun BC, Weissman G, et al. Feasibility of coronary access and aortic valve reintervention in low-risk TAVR patients. JACC Cardiovasc Interv. 2020;13:726-35. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.01.202*
11. *Tang GHL, Sengupta A, Alexis SL, et al. Conventional versus modified delivery system technique in commissural alignment from the Evolut low-risk CT substudy. Catheter Cardiovasc Interv. 2022;99:924-31. https://doi.org/10.1002/ccd.29973*
12. *Yudi MB, Sharma SK, Tang GHL, Kini A. Coronary angiography and percutaneous coronary intervention after transcatheteraortic valve replacement. J Am Coll Cardiol. 2018;71:1360-78. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.057*
13. *Santos-Martínez S, Redondo A, González-Bartol E, et al. Feasibility of precise commissural and coronary alignment with balloon-expandable TAVI. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2023 Jan;76(1):19-24. https://doi.org/10.1016/j.rec.2022.03.003*
14. *Dumonteil N, Marcheix B, Lairez O, Laborde JC. Transcatheter aortic valve implantation for severe, non-calcified aortic regurgitation and narrow aortic root: description from a case report of a new approach to potentially avoid coronary artery obstruction. Catheter Cardiovasc Interv. 2013 Aug 1;82(2):E124-7. https://doi.org/10.1002/ccd.24541*
15. *Webb JG, Blanke P, Meier D, et al. TAVI in 2022: Remaining issues and future direction. Arch Cardiovasc Dis. 2022 Apr;115(4):235-242. https://doi.org/10.1016/j.acvd.2022.04.001*
16. *Avvedimento M, Tang GHL. Commissural alignment in TAVI: a new frontier to facilitate coronary reaccess and Redo TAVI. Mini-invasive Surg 2022;6:24. http://dx.doi.org/10.20517/2574-1225.2021.143*
17. *Redondo A, Baladrón Zorita C, Tchétché D, et al. Commissural Versus Coronary Optimized Alignment During Transcatheter Aortic Valve Replacement. JACC Cardiovasc Interv. 2022 Jan 24;15(2):135-146. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.10.005*

УДК 616.43
https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-76-82

ISSN 2225-1685 (Print)
ISSN 2305-0748 (Online)

Check for updates

Айтбаев К.А.[1], *Муркамилов И.Т.[2,3], Муркамилова Ж.А.[3], Фомин В.В.[4], Кудайбергенова И.О.[2], Юсупова Т.Ф.[5], Юсупов Ф.А.[5]

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВА: НОВЫЙ РУБЕЖ В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

[1]Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины, ул. Тоголок Молдо, дом 3, г. Бишкек 720040, Кыргызстан;
[2]Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, ул. И. Ахунбаева, 92, Бишкек 720020, Кыргызстан;
[3]ГОУ ВПО Кыргызско-Российский славянский университет им. Б.Н. Ельцина, ул. Киевская, 44, г. Бишкек 720000, Кыргызстан;
[4]ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва 119048, Российская Федерация;
[5]Ошский государственный университет, ул. Ленина, 331, г. Ош 723500, Кыргызстан

***Ответственный автор: Илхом Торобекович Муркамилов**, д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ул. И. Ахунбаева, 92, Бишкек 720020, Кыргызстан; КГМА им. И.К. Ахунбаева; КРСУ им. Б.Н. Ельцина, ул. Киевская, 44, г. Бишкек 720000, Кыргызстан, e-mail: murkamilov.i@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8513-9279
Кубаныч Авенович Айтбаев, д.м.н., профессор, заведующий отделением патологической физиологии, НИИ молекулярной биологии и медицины, ORCID: 0000-0003-4973-039X
Жамила Абдилалимовна Муркамилова, аспирант, КРСУ им. Б.Н. Ельцина, ORCID: 0000-0002-7653-0433
Виктор Викторович Фомин, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, Проректор по научно-исследовательской и клинической работе, Первый МГМУ имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), ORCID: 0000-0002-2682-4417
Индира Орозобаевна Кудайбергенова, д.м.н., профессор, ректор, КГМА им. И.К. Ахунбаева, ORCID: 0000-0003-3007-8127
Турсуной Фуркатовна Юсупова, Студентка 5-го курса, медицинский факультет, ОшГУ, ORCID: 0000-0002-8502-2203
Фуркат Абдулахатович Юсупов, д.м.н., профессор, зав каф. неврологии, нейрохирургии и психиатрии, ОшГУ, ORCID: 0000-0003-0632-6653

РЕЗЮМЕ

Раскрытие секретов гибкости генома не только способствовало развитию исследований в этой области, но также послужило толчком к разработке новых методов лечения болезней человека. Лучшее понимание биологии хроматина (комплексы ДНК/гистоны) и некодирующих РНК (нкРНК) позволило разработать эпигенетические (эпи) препараты, способные модулировать программы транскрипции, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Это особенно относится к сердечной недостаточности, где было показано, что эпигенетические механизмы лежат в основе развития некоторых патологических процессов, таких как гипертрофия левого желудочка, фиброз, апоптоз кардиомиоцитов и дисфункция микрососудов. Ориентация на эпигенетические сигналы может представлять собой многообещающий подход, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ), где прогноз остается неблагоприятным, а эффективных методов лечения пока не существует. В этих условиях эпигенетика может использоваться для разработки индивидуальных терапевтических подходов, что прокладывает путь к персонализированной медицине. Несмотря на то, что благоприятные эффекты эпи-препаратов привлекают всё большее внимание, количество эпигенетических соединений, используемых в клинической практике, остается низким, что свидетельствует о необходимости разработки более селективных эпи-препаратов. В настоящем обзоре мы приводим перечень новых перспективных эпи-препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, с акцентом, главным образом, на СНсФВ. Терапевтический эффект этих препаратов обусловлен воздействием как минимум на один из трёх основных эпигенетических механизмов: метилирование ДНК, модификация гистонов и некодирующие РНК.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, эпи-терапия, персонализированная медицина.

Вклад авторов: все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.
Конфликт интересов. Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов
Источники финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

✉ **MURKAMILOV.I@MAIL.RU**

Для цитирования: Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Муркамилова Ж.А., Фомин В.В., Кудайбергенова И.О., Юсупова Т.Ф., Юсупов Ф.А. Эпигенетические лекарства: новый рубеж в лечении сердечной недостаточности. Евразийский кардиологический журнал. 2023;(4):76-82. https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-76-82

Рукопись получена: 21.05.2023 | **Рецензия получена:** 08.06.2023 | **Принята к публикации:** 01.08.2023

© Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Муркамилова Ж.А., Фомин В.В., Кудайбергенова И.О., Юсупова Т.Ф., Юсупов Ф.А., 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

UDC 616.43
https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-76-82

Check for updates

ISSN 2225-1685 (Print)
ISSN 2305-0748 (Online)

***Kubanych A. Aitbaev[1], *Ilkhom T. Murkamilov[2,3], Zhamila A. Murkamilova[3], Viktor V. Fomin[4], Indira O. Kudaibergenova[2], Tursunoy F. Yusupova[5], Furkat A. Yusupov[5]**

EPIGENETIC DRUGS: A NEW FRONTIER IN THE TREATMENT OF HEART FAILURE

[1]Scientific and research Institute of molecular biology and medicine, 3 Togolok Moldo Street, Bishkek 720040, Kyrgyzstan;
[2]I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, 92 Akhunbaev Street, Bishkek 720020, Kyrgyzstan;
[3]Kyrgyz Russian Slavic University, 44 Kyiv Street, Bishkek 720000, Kyrgyzstan;
[4]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8 Trubetskaya street, building 2, Moscow 119048, Russian Federation;
[5]Osh State University, 331 Lenin Street, Osh City 723500, Kyrgyzstan.

***Corresponding author: Ilkhom T. Murkamilov**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, the Department of Faculty Therapy, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, 92 Akhunbaev Street, Bishkek 720020, Kyrgyzstan; Kyrgyz Russian Slavic University, 44 Kyiv Street, Bishkek 720000, Kyrgyzstan, e-mail: murkamilov.i@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8513-9279
Kubanych A. Aitbaev, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of pathological physiology, Research Institute of Molecular Biology and Medicine, ORCID: 0000-0003-4973-039X
Zhamila A. Murkamilova, graduate student, Kyrgyz Russian Slavic University, ORCID: 0000-0002-7653-0433
Viktor V. Fomin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Vice-Rector for Research and Clinical Work, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), ORCID: 0000-0002-2682-4417
Indira O. Kudaibergenova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Rector, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, ORCID: 0000-0003-3007-8127
Tursunoy F. Yusupova, 5th year student, Faculty of Medicine, Osh State University, ORCID: 0000-0002-8502-2203
Furkat A. Yusupov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Osh State University, ORCID: 0000-0003-0632-6653

SUMMARY

Uncovering the secrets of genome flexibility not only contributed to the development of research in this area, but also served as an impetus for the development of new treatments for human diseases. A better understanding of the biology of chromatin (DNA/histone complexes) and non-coding RNAs (ncRNAs) has enabled the development of epigenetic (epi) preparations capable of modulating transcriptional programs associated with cardiovascular disease. This is especially true in heart failure, where epigenetic mechanisms have been shown to underlie the development of several pathological processes such as left ventricular hypertrophy, fibrosis, cardiomyocyte apoptosis, and microvascular dysfunction. Targeting epigenetic signals may represent a promising approach, especially in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), where the prognosis remains poor and effective treatments are not yet available. Under these conditions, epigenetics can be used to develop individualized therapeutic approaches, paving the way for personalized medicine. Although the beneficial effects of epi-drugs are gaining more attention, the number of epigenetic compounds used in clinical practice remains low, suggesting the need to develop more selective epi-drugs. In this review, we present a list of new promising epi-drugs for the treatment of cardiovascular diseases, with a focus mainly on HFpEF. The therapeutic effect of these drugs is due to the impact on at least one of the three main epigenetic mechanisms: DNA methylation, histone modification, and non-coding RNA.

Key words: heart failure, epi-therapy, personalized medicine.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.
Sources of funding. The authors declare no funding for this study. All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication.

✉ **MURKAMILOV.I@MAIL.RU**

For citation: Kubanych A. Aitbaev, Ilkhom T. Murkamilov, Zhamila A. Murkamilova, Viktor V. Fomin, Indira O. Kudaibergenova, Tursunoy F. Yusupova, Furkat A. Yusupov. Epigenetic drugs: a new frontier in the treatment of heart failure. Eurasian heart journal. 2023;(4):76-82 (In Russ.). https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-76-82

Received: 21.05.2023 | **Revision Received:** 08.06.2023 | **Accepted:** 01.08.2023

© Kubanych A. Aitbaev, Ilkhom T. Murkamilov, Zhamila A. Murkamilova, Viktor V. Fomin, Indira O. Kudaibergenova, Tursunoy F. Yusupova, Furkat A. Yusupov, 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

Эпигенетика является сравнительно новой областью исследований, которая развивается семимильными шагами. Повышенный интерес к эпигенетике обусловлен тем, что она углубляет наше понимание механизмов развития болезней, особенно тех, которые обусловлены наследуемыми изменениями в паттернах экспрессии генов и не сопровождаются изменениями в последовательности ДНК [1,2]. Химические модификации, происходящие в геноме для регуляции экспрессии генов, называются эпигенетическими изменениями, которые включают: метилирование ДНК, гистоновые модификации и некодирующие РНК (нкРНК). Метилирование островков CpG на уровне ДНК является наиболее изученной эпигенетической модификацией. Метилирование происходит в промоторах генов и заключается в добавлении метильных групп к молекуле ДНК, что приводит к подавлению транскрипции гена [3]. Другие эпигенетические изменения, такие как модификации гистонов и нкРНК, также важны и заслуживают изучения, поскольку играют решающую роль в развитии заболевания, контролируя экспрессию генов [4]. Метилирование, ацетилирование, убиквитинирование, фосфорилирование и АДФ-рибозилирование считаются посттрансляционными модификациями (ПТМ), которые происходят на уровне гистонов, влияя, таким образом, на конформацию гистонов и, следовательно, на доступность хроматина [5]. Тогда как нкРНК участвуют во многих физиологических и патологических процессах, модулируя выход транскриптов из генома. Вместе с метилированием ДНК и гистоновыми ПТМ они признаны мощными регуляторами экспрессии генов и в значительной степени вовлечены в патофизиологию заболеваний человека [6–8].

Важно отметить, что получены убедительные доказательства влияния эпигенетических сигналов на фенотипические изменения путем модуляции генов, контролирующих сердечно-сосудистый гомеостаз. Примечательно, что однажды приобретенные эпигенетические изменения демонстрируют относительную стабильность и способность сохраняться с течением времени. Но в то же время, при прекращении действия различных раздражителей, эти изменения претерпевают обратное развитие и, что наиболее важно, поддаются фармакологическому вмешательству. Возможность фармакологическими методами «стереть» пагубные эпигенетические изменения для предотвращения болезни обнадёживает и привлекает все большее внимание исследователей. Можно утверждать, что началась эра эпи-лекарств, а вместе с ней и конкуренция между исследовательскими группами и крупными фармацевтическими компаниями за разработку новых и эффективных эпи-лекарств. Новые подходы к разработке инновационных терапевтических стратегий нацелены на различные эпигенетические факторы, которые вводят, распознают или удаляют модификации на уровне ДНК/гистонов. Три семейства эпигенетических белков — считывающие, записывающие и стирающие — находятся в центре внимания в качестве мишеней для лекарств; ими удобно манипулировать, что подчеркивает важность разработки этих лекарств. Успешная разработка эпигенетических препаратов и внедрение их в клиническую практику помогут определить наилучшую политику лечения множества заболеваний, в том числе и СН [9,10].

Эпигенетические сигналы и сердечная недостаточность

Сердечная недостаточность (СН) представляет собой сложный и широко распространённый синдром, при котором сердце подвергается существенному структурному ремоделированию у пациентов с основными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). В настоящее время СН страдают более 26 миллионов человек во всем мире и 15 миллионов – только в Европе [11]. По прогнозам [12], распространённость этого заболевания к 2030 году должна возрасти в мире до 46%. Это растущее бремя, безусловно, является результатом недостаточного понимания механизмов болезни и факторов, участвующих в ее развитии.

Между тем доказано, что эпигенетика необходима для нормального развития организма и функционирования клеток, а изменения в экспрессии генов играют доминирующую роль в управлении ремоделированием сердца и патогенезе СН. Воздействие стрессовых факторов окружающей среды и нездоровый образ жизни могут изменить эпигенетические модифицирующие ферменты и, следовательно, ландшафт хроматина [13]. Считается, что три основных факторов риска — диабет, ожирение и старение — увеличивают распространенность и смертность от СН. Примечательно, что все эти три состояния связаны с эпигенетическими модификациями [14-16], которые могут вызывать пагубные изменения эпигенетического ландшафта, увеличивая риск или непосредственно провоцируя развитие СН. В таких условиях само сердце подвергается функциональному и структурному ремоделированию, которое включает в себя значительное перепрограммирование транскрипции [17]. На этом фоне понимание механизмов, управляющих экспрессией генов, имеет первостепенное значение.

Многие факторы транскрипции меняются только в своей активности, но не в количестве, что указывает на ключевую роль посттрансляционных событий [18,19]. Следовательно, как прямые модификации факторов транскрипции, так и модификации хроматина для изменения доступности генов играют роль во влиянии на активность ферментов и перепрограммирование транскрипции. Большое значение имеет и регуляция стабильности и трансляции транскриптов с помощью микроРНК. Модификации ДНК/гистонов и нкРНК остаются молекулярными преобразователями стимулов окружающей среды для контроля экспрессии генов. Доказательства в этой области указывают на то, что эпигенетическая регуляция может быть важным биологическим механизмом, который активно участвует в фенотипах ССЗ и СН, а ее модуляция может быть многообещающим и инновационным терапевтическим инструментом для улучшения диагностики, прогноза и лечения СН [20].

Новые перспективные эпигенетические препараты с потенциальным применением при сердечной недостаточности

Гибкость эпигенома привела к разработке и использованию множества эпигенетических соединений, большинство из которых уже одобрены FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США) для лечения различных заболеваний. Эти препараты вызывают эпигенетические изменения, воздействуя, как минимум, на один из трех основных эпигенетических механизмов: метилирование ДНК, модификацию гистонов и нкРНК. Первая документация по эпи-лекарствам связана с ингибиторами ДНК-метилтрансферазы, 5-азацитидином и 5-аза-2'-дезоксицитидином. Оба эти соединения имеют большое структурное сходство с цитидином. Кроме того, сходные по структуре соединения рассматривались как антиметаболиты, способные нарушать нормальную функцию природных аналогов [21]. Позже были обнаружены ингибиторы HDAC (Histone deacetylase inhibitors, HDACi), такие как ромидепсин и гидроксамовая кислота, и вместе с ними сейчас разрабатывается и тестируется множество новых эпигенетических соединений

благодаря активным исследованиям в этой области [22].

Ниже мы сосредоточимся на обсуждении новых «классических препаратов» прямого эпигенетического действия, оказывающих терапевтический эффект на сердечно-сосудистые заболевания, с акцентом преимущественно на СНсФВ, не затрагивая при этом группу так называемых «перепрофилированных препаратов» с потенциальным непрямым (неклассическим) эпигенетически ориентированным действием, посредством которого они могут оказывать кардиозащитные функции [например, гидралазин, метформин, статины и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2i)] или нутрицевтические соединения [например, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК)].

Ингибиторы ДНК-метилтрансферазы (DNMTi, DNA methyltransferase inhibitors).

Опосредованное DNMT метилирование ДНК является важным механизмом, лежащим в основе сердечно-сосудистых заболеваний, и одним из наиболее изученных эпигенетических процессов в развитии СН. Как было показано, истощение метилтрансферазы DNMT3A в кардиомиоцитах человека влияет на их морфологию, функцию и метаболизм [23] и приводит, в конечном итоге, к гипертрофии [24]. За последние годы мы познакомились с двумя основными представителями этого класса: азацитидином и децитабином. Оба препарата получили одобрение FDA под названиями Vidaza и Dacogen, соответственно [25]. Из-за способности ингибировать DNMT их можно использовать в качестве химических инструментов для индукции гипометилирования генома. Соответствующим примером является гипометилирование генов, участвующих в сосудистом гомеостазе, например, гена эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3). Было обнаружено, что обработка эндотелиальных клеток ингибиторами DNMT восстанавливает синтез и биодоступность оксида азота с потенциальными благоприятными эффектами на микро- и макрососудистую эндотелиальную функцию in vivo [26]. Терапия микрососудистой дисфункции с помощью эпи-препаратов может иметь значение в условиях СН, учитывая ключевую роль эндотелиальной функции в ее патогенезе, особенно при СНсФВ [27,28]. Аналогично, недавно было обнаружено, что сосудорасширяющее средство гидралазин действует через эпигенетический механизм (ингибирование DNMT1). Этот препарат может модулировать гомеостаз кальция в кардиомиоцитах, уменьшая метилирование промотора SERCA2a, одновременно повышая экспрессию и активность гена SERCA2a [29].

Ингибиторы гистондеацетилазы (HDACi, histone deacetylase inhibitors).

В соответствии с химической структурой, HDACi делятся на четыре основных класса (I-IV) [30]. Модификации хроматина с помощью HDAC могут активировать или заглушать специфические гены, однако при многих заболеваниях, включая сердечно-сосудистые, регуляция активности этих ферментов нарушена [31]. Понимание потенциала этого класса препаратов в отношении сердечно-сосудистых заболеваний впервые было получено в результате экспериментальных исследований на мышах, где ингибирование HDAC помогало предотвратить гипертрофию сердца, вызванную перегрузкой давлением [32]. Более того, в экспериментальных моделях ишемически реперфузионного повреждения миокарда было показано, что HDACi уменьшают размер инфаркта на 50%, а также предотвращают патологическое ремоделирование ЛЖ, ограничивая степень гибели клеток при реперфузии, когда восстанавливается аутофагический поток [33,34]. Другие исследования показали связь этого класса с модуляцией генов, участвующих в сердечном фиброзе, гипертрофии, митохондриальном биогенезе и воспалении – ключевых признаках сердечной недостаточности [35–36]. Некоторые HDACi продемонстрировали благотворное влияние на сердечно-сосудистую систему. Так, первыми одобренными препаратами, влияющими на эпигенетическую посттрансляционную модификацию гистонов, явились вориностат и ромидепсин [23]. Вориностат, HDACi, представляет собой гидроксамовую кислоту, которая сначала использовалась в терапии рака и лишь позже начала привлекать внимание в области сердечно-сосудистых заболеваний [37,37]. Ромидепсин является более специфичным HDACi класса I, в то время как большинство других соединений этого класса считаются пан-HDACi, поскольку ингибируют HDACs класса I, II и IV [39]. СНсФВ характеризуется диастолической дисфункцией левого желудочка и повышением давления наполнения. Гивиностат, HDACi, улучшал работу сердца в двух разных экспериментальных моделях диастолической дисфункции [40,41]. Одним из первых соединений, описанных как HDACi, является масляная кислота. Это соединение привлекло повышенное внимание, когда два одобренных препарата, а именно вальпроевая кислота и фенилмасляная кислота, уже были идентифицированы как HDACi и использовались для лечения эпилепсии и нарушений цикла мочевины [42-44]. Было показано, что масляная кислота ингибирует кардиальную экспрессию прогипертрофических и провоспалительных генов, тогда как вальпроевая кислота защищает от индуцированного инфарктом миокарда ремоделирования ЛЖ посредством эпигенетической модуляции пути Foxm1 [45,46].

Ингибиторы гистонметилтрансферазы (HMTi, histone methyltransferase inhibitors).

HMTs — это ферменты, которые посттрансляционно добавляют от одной до трех метильных групп к остаткам лизина в белках. На сегодняшний день нам известны несколько ингибиторов, которые прошли клинические испытания для лечения некоторых клинических состояний, а именно, ингибитор DOT1L для лечения лейкемии, таземетостат для В-клеточной лимфомы или EPZ015938 – для лечения рака [47,48]. Среди различных HMTi только таншинон IIA (один из основных активных ингредиентов Danshen) продемонстрировал прямое участие в сердечно-сосудистых заболеваниях. Было показано, что это нутрицевтическое соединение снижает триметилирование H3K9 посредством ингибирования метилтрансферазы JMJD2A. Эти изменения хроматина были связаны с эпигенетическим молчанием прогипертрофических генов и предотвращением неадекватного ремоделирования сердца в экспериментальных исследованиях. Кроме того, таншинон IIA повышал экспрессию Nrf2, индуцируя гипометилирование промотора Nrf2 и ингибируя активность HDAC [49].

BET-ингибиторы (BETi, BET-inhibitors). Бромодомены представляют собой белки размером около 110 аминокислотных остатков с потенциальной ролью в регуляции транскрипции. Семейство белков BET (в составе BRD2, BRD3, BRD4 и BRDT) включает эпигенетические считывающие белки, которые связывают специфические ацетилированные остатки лизина на хвостах гистонов, что облегчает сборку транскрипционных комплексов. Ингибирование BET, включая использование специфических химических ингибиторов BET, таких как JQ-1, оказывало in vivo множество эффектов на сердечно-сосудистую систему, в том числе предотвращало развитие гиперплазии интимы, легочной артериальной гипертензии и гипертро-

фии левого желудочка сердца. Исследования, проведенные за последние 5 лет, показали, что эти белки-считыватели вовлечены во множество биологических путей и могут служить в качестве мишеней при разработке эпи-лекарств [50]. На клиническом уровне потенциальное противовоспалительное действие этих препаратов широко изучалось в контексте клинической онкологии [51–53]. Однако недавние данные свидетельствуют о том, что BETi могут быть полезными и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Апабеталон (APA, также известный как RVX-208) — одобренная FDA небольшая молекула, нацеленная на белки BET (а именно BRD4). Недавно было показано, что APA влияет на такие важнейшие признаки атеросклеротического процесса, как дислипидемия, окислительный стресс и сосудистое воспаление. Лечение им больных с дислипидемией привело к увеличению уровня аполипопротеина A-I на 6,7%, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) на 6,5% и снижению уровня высокочувствительного С-реактивного белка на 21,1%. Улучшение профиля липидов было связано с меньшим количеством сердечно-сосудистых событий у пациентов, получавших APA, чем у пациентов, получавших плацебо [54]. В исследованиях фазы II APA снижал относительный риск серьезных неблагоприятных сердечных событий (MACE) у пациентов с установленным сердечно-сосудистым заболеванием на 44% и у пациентов с СД на 57%. Недавнее исследование III фазы BETonMACE, предназначенное для изучения влияния APA на сердечно-сосудистые исходы у 2425 пациентов с СД после острого коронарного синдрома, хотя не достигло первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, несмертельный инфаркт миокарда или инсульт), но, тем не менее, показало благоприятную тенденцию, указывающую на то, что АПА может быть многообещающим вариантом лечения ССЗ. Интересно, что APA был связан со сниженным риском первой (29 против 48, P = 0,03) или первой и повторной госпитализации по поводу застойной СН (35 против 70) [55]. Несомненно, необходимы более крупные клинические испытания для лучшего изучения безопасности и эффективности апабеталона для лечения ССЗ и его потенциального использования в условиях СНнФВ и СНсФВ [56].

нкРНК-терапия. Терапевтические подходы, нацеленные на нкРНК (миметики или антагомиРы), представляют собой новый рубеж в лечении СН. Имеются данные о полезной роли антагомира миР-21 и миметика миР-29, получивших названия, соответственно, RG-012 и MRG-201. Последний представляет собой синтетический имитатор микроРНК, одобренный FDA и известный как ремларсен. Согласно первым клиническим данным доклинических исследований, ремларсен обладает антифибротическим действием на роговицу [57]. Совсем недавнее исследование показало антифибротический эффект этого mir-миметика в фибробластах легких и срезах легких с точным разрезом. Ремларсен оказался эффективным за счет снижения экспрессии генов COL1A1 и ACTA2 и снижения выработки коллагена. Кроме того, его антифиброзная активность проверяется в фазе I клинических испытаний [58]. Это синтетическое соединение может представлять интерес при осложнениях, связанных с фиброзом, таких как фиброз миокарда у пациентов с СН [59]. С другой стороны, миметики miR-92 могут помочь в модификации транскрипционных сетей, регулирующих ангиогенные ответы, ремоделирование внеклеточного матрикса, кардиальный фиброз, гипертрофию и рост миоцитов. Кроме того, MRG-110, антагонист miR-92a, в настоящее время изучается в рамках II фазы клинических испытаний у пациентов с ишемической кардиомиопатией и СН [60]. Ранее исследование фазы 1b (NCT04045405) сообщило об удивительных данных о новом антагомире miR-132. Известно, что активация miR-132 приводит к неблагоприятному ремоделированию и патологической гипертрофии, тогда как ингибирование этой miRNA с помощью CDR132L, синтетического олигонуклеотидного ингибитора, оказалось эффективным и безопасным у пациентов с ишемической СН [60].

Модуляция длинных некодирующих РНК (днРНК) также является многообещающей стратегией предотвращения ремоделирования сердца и СН. Так, всё больше данных указывает на заметную роль днРНК в сердечно-сосудистой дисфункции. Например, такие днРНК как MALAT1, STEEL, MANTIS и MEG3, регулируют функционирование эндотелия, участвуя в клеточной пролиферации, миграции, апоптозе и ангиогенезе [61–64]. Другие днРНК, такие как SMILR, MYOSLID и SENCR, регулируют фенотипы, пролиферацию, миграцию и апоптоз гладкомышечных клеток сосудов [65, 66]. Многие другие днРНК служат биомаркерами при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, таких как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, дисфункция ЛЖ, гипертрофия сердца и дисфункция миокарда [67].

Новой обратимой посттрансляционной модификацией, происходящей в различных молекулах РНК, таких как мРНК, микроРНК, днРНК, тРНК и т. д., является метилирование РНК. Установлено, что этот тип модификации способствует функциональной характеристике различных сердечно-сосудистых заболеваний. Оказалось, что метилирование m6A РНК является важным не только для нормальной функции сердца, но и тесно связано с развитием СН. Так, было показано, что изменения в экспрессии генов при СН сопровождаются повышением уровня метилирования m6A РНК [68,69]. Эти новые данные свидетельствуют о том, что модуляция эпитранскриптомных процессов, таких как метилирование m6A, может быть интересной мишенью для терапевтических вмешательств у пациентов с СНсФВ и может заложить основу для персонализированных подходов в этих условиях.

Связь между днРНК и сердечно-сосудистыми заболеваниями требует дальнейшего изучения. Открытие методов манипулирования их активностью может помочь улучшить терапевтические стратегии при дисфункции сердца и замедлить патологическое прогрессирование СН. Помимо своей роли в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, днРНК могут также выступать в качестве причинных биомаркеров и помочь различать различные состояния, тем самым улучшая дифференциальную диагностику. Комбинация классических биомаркеров с сигнатурами днРНК действительно становится новым и многообещающим инструментом для стратификации риска развития ССЗ и СН [70].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотя эпигенетические модификации, приобретенные в течение жизни, могут передаваться потомству, тем не менее, эти изменения обратимы и поддаются фармакологическому вмешательству. Недавние данные свидетельствуют о том, что воздействие на эпигенетические модификации возможно и относительно безопасно. Действительно, клинические исследования, проведенные до сих пор у онкологических больных, не показали значительного влияния этих препаратов на частоту повторных злокачественных новообразований или любую другую тяжелую непредвиденную токсичность. В то же время, большинству доступных эпи-препаратов не хватает специфичности по отношению к выбранным программам транскрипции и типам клеток. Поэтому специфическое для клеток эпигенетическое редактиро-

вание с помощью эпи-препаратов является следующей задачей в фармацевтических исследованиях. Недавнее открытие новых эпигенетических соединений имеет первостепенное значение, учитывая нехватку доступных методов лечения пациентов с СН, особенно с СНсФВ. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше определить наиболее селективную эпигенетическую терапию, способную избирательно модулировать программы транскрипции в определенных типах клеток (например, кардиомиоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках). В свою очередь, это прольет свет на важность и потенциальную эффективность эпигенетических препаратов при СНсФВ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

1. *Weinhold B. Epigenetics: the science of change. Environ Health Perspect. 2006;114:A160–7. https://doi.org/10.1289/ehp.114-a160*
2. *Rozek LS, Dolinoy DC, Sartor MA, Omenn GS. Epigenetics: relevance and implications for public health. Annu Rev Public Health. 2014;35:105–22. https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-032013-182513*
3. *Maunakea AK, Nagarajan RP, Bilenky M et al. Conserved role of intragenic DNA methylation in regulating alternative promoters. Nature. 2010;466:253–7. https://doi.org/10.1038/nature09165*
4. *Mohammed SA, Ambrosini S, Lüscher T et al. Epigenetic control of mitochondrial function in the vasculature. Front Cardiovasc Med. 2020;7:28. https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00028*
5. *Handy DE, Castro R, Loscalzo J. Epigenetic modifications: basic mechanisms and role in cardiovascular disease. Circulation. 2011;123:2145–56. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.956839*
6. *Gao J, Shao K, Chen X et al. The involvement of post-translational modifications in cardiovascular pathologies: focus on SUMOylation, neddylation, succinylation, and prenylation. J Mol Cell Cardiol. 2020;138:49–58. https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2019.11.146*
7. *Das S, Shah R, Dimmeler S et al. Noncoding RNAs in cardiovascular disease: current knowledge, tools and technologies for investigation, and future directions: a scientific statement from the American heart association. Circ Genom Precis Med. 2020;13:e000062. https://doi.org/10.1161/HCG.0000000000000062*
8. *Zhong J, Agha G, Baccarelli AA. The role of DNA methylation in cardiovascular risk and disease. Circ Res. 2016;118:119–31. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.305206*
9. *Aggarwal R, Jha M, Shrivastava A, Jha AK. Natural compounds: role in reversal of epigenetic changes. Biochemistry. 2015;80:972–89. https://doi.org/10.1134/S0006297915080027*
10. *Ganesan A, Arimondo PB, Rots MG et al. The timeline of epigenetic drug discovery: from reality to dreams. Clin Epigenet. 2019;11:174. https://doi.org/10.1186/s13148-019-0776-0*
11. *Savarese G, Becher PM, Lund LH et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. Cardiovasc Res. 2023 Jan 18;118(17):3272-3287. https://doi.org/10.1093/cvr/cvac013*
12. *Redfield MM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review. JAMA. 2023 Mar 14;329(10):827-838. https://doi.org/10.1001/jama.2023.2020*
13. *Skinner MK. Role of epigenetics in developmental biology and transgenerational inheritance. Birth Defects Res C Embryo Today. 2011;93:51–5. https://doi.org/10.1002/bdrc.20199*
14. *From AM, Leibson CL, Bursi F et al. Diabetes in heart failure: prevalence and impact on outcome in the population. Am J Med. 2006;119:591–9. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.05.024*
15. *Liu CF, Tang WHW. Epigenetics in cardiac hypertrophy and heart failure. Basic Transl Sci. 2019;4:976–93. https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2019.05.011*
16. *Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. Nat Rev Cardiol. 2011;30:30–41. https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.165*
17. *Rich MW. Heart failure in the 21st century: a cardiogeriatric syndrome. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001;56:M88–96. https://doi.org/10.1093/gerona/56.2.M88*
18. *Backs J, Olson EN. Control of cardiac growth by histone acetylation/deacetylation. Circ Res. 2006;98:15–24. https://doi.org/10.1161/01.RES.0000197782.21444.8f*
19. *Frey N, Katus HA, Olson EN, Hill JA. Hypertrophy of the heart: a new therapeutic target? Circulation. 2004; 109:1580–9. doi:10.1161/01.CIR.0000120390.68287.BB*
20. *Hill JA, Olson EN, Biology M-L. Mechanisms of disease cardiac plasticity. N Engl J Med. 2008;58:1370–80. https://doi.org/10.1056/NEJMra072139*
21. *Duygu B, de Windt LJ, da Costa Martins PA. Targeting microRNAs in heart failure. Trends Cardiovasc Med. 2016;26:99–110. https://doi.org/10.1016/j.tcm.2015.05.008*
22. *Ganesan A. Multitarget drugs: an epigenetic epiphany. ChemMedChem. 2016;11:1227–41. https://doi.org/10.1002/cmdc.201500394*
23. *Madsen A, Höppner G, Krause J et al. An important role for DNMT3a-mediated DNA methylation in cardiomyocyte metabolism and contractility. Circulation. 2020;142:1562–78. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044444*
24. *Stenzig J, Schneeberger Y, Löser A et al. Pharmacological inhibition of DNA methylation attenuates pressure overload-induced cardiac hypertrophy in rats. J Mol Cell Cardiol. 2018;120:53–63. https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2018.05.012*
25. *Gnyszka A, Jastrzebski Z, Flis S. DNA methyltransferase inhibitors and their emerging role in epigenetic therapy of cancer. Anticancer Res. 2013;33:2989–96.*
26. *Fraineau S, Palii CG, Allan DS, Brand M. Epigenetic regulation of endothelial-cell-mediated vascular repair. FEBS J. 2015;282:1605–29. https://doi.org/10.1111/febs.13183*
27. *Plácido R, Heinonen IHA, Volpe M et al. Microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. Front Physiol. 2018;10:1347. https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01347*
28. *Rajan A, Shi H, Xue B. Class I and II histone deacetylase inhibitors differentially regulate thermogenic gene expression in brown adipocytes open. Sci Rep. 2018;8:13072. https://doi.org/10.1038/s41598-018-31560-w*
29. *Napoli C, Benincasa G, Donatelli F, Ambrosio G. Precision medicine in distinct heart failure phenotypes: focus on clinical epigenetics. Am Heart J. 2020;224:113–28. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.03.007*
30. *Wang Y, Miao X, Liu Y et al. Dysregulation of histone acetyltransferases and deacetylases in cardiovascular diseases. Oxid Med Cell Longev. 2014;2014:641979. https://doi.org/10.1155/2014/641979*
31. *Kong Y, Tannous P, Lu G et al. Suppression of class I and II histone deacetylases blunts pressure-overload cardiac hypertrophy. Circulation. 2006;113:2579–88. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.625467*
32. *Granger A, Abdullah I, Huebner F et al. Histone deacetylase inhibition reduces myocardial ischemia-reperfusion injury in mice. FASEB J. 2008;22:3549–60. https://doi.org/10.1096/fj.08-108548*
33. *Xie M, Kong Y, Tan W et al. Histone deacetylase inhibition blunts ischemia/reperfusion injury by inducing cardiomyocyte autophagy. Circulation. 2014;129:1139–51. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002416*
34. *Kee HJ, Sohn IS, Nam KI et al. Inhibition of histone deacetylation blocks cardiac hypertrophy induced by angiotensin II infusion and aortic banding. Circulation. 2006 Jan 3;113(1):51-59. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.559724*
35. *Wallner M, Eaton DM, Berretta RM et al. HDAC inhibition improves cardiopulmonary function in a feline model of diastolic dysfunction. Sci Transl Med. 2020;12:eaay7205. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aay7205*
36. *Testai L, Sestito S, Martelli A et al. Synthesis and pharmacological characterization of mitochondrial KATP channel openers with enhanced mitochondriotropic effects. Bioorgan Chem. 2021;107:104572. https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104572*
37. *Kelly WK, Marks P, Richon VM. CCR 20th anniversary commentary: vorinostat–gateway to epigenetic therapy. Clin Cancer Res. 2015;21:2198–200. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2556*
38. *Ho TCS, Chan AHY, Ganesan A. Thirty years of HDAC inhibitors: 2020 insight and hindsight. J Med Chem Am Chem Soc. 2020;63:12460–84. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00830*
39. *Jeong MY, Lin YH, Wennersten SA et al. Histone deacetylase activity governs diastolic dysfunction through a nongenomic mechanism. Sci Transl Med. 2018;10:eaao0144. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aao0144*
40. *Gillette T.G. HDAC inhibition in the heart: erasing hidden fibrosis. Circulation.2021;143(19):1891-1893. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054262*
41. *Travers JG, Wennersten SA, Peña B, Bagchi RA, Smith HE, Hirsch RA, McKinsey TA. HDAC inhibition reverses preexisting diastolic dysfunction and blocks covert extracellular matrix remodeling. Circulation.2021;143(19):1874-1890. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046462*

42. Mattson RH, Cramer JA, Williamson PD, Novelly RA. Valproic acid in epilepsy: clinical and pharmacological effects. Ann Neurol. 1978;3:20–5. https://doi.org/10.1002/ana.410030105
43. Mokhtarani M, Diaz GA, Rhead W et al. Urinary phenylacetylglutamine as dosing biomarker for patients with urea cycle disorders. Mol Genet Metab. 2012;107:308–14. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.08.006
44. Tian S, Lei I, Gao W et al. HDAC inhibitor valproic acid protects heart function through Foxm1 pathway after acute myocardial infarction. EBioMedicine. 2019;39:83–94. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.12.003
45. Subramanian U, Kumar P, Mani I et al. Retinoic acid and sodium butyrate suppress the cardiac expression of hypertrophic markers and proinflammatory mediators in Npr1 gene-disrupted haplotype mice. Physiol Genomics. 2016;48:477–90. https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00073.2015
46. Chan-Penebre E, Kuplast KG, Majer CR et al. A selective inhibitor of PRMT5 with in vivo and in vitro potency in MCL models. Nat Chem Biol. 2015;11:432–7. https://doi.org/10.1038/nchembio.1810
47. Morera L, Lübbert M, Jung M. Targeting histone methyltransferases and demethylases in clinical trials for cancer therapy. Clin Epigenet. 2016;8:57. https://doi.org/10.1186/s13148-016-0223-4
48. Guo Y, Su Z-Y, Kong A-NT. Current perspectives on epigenetic modifications by dietary chemopreventive and herbal phytochemicals. Curr Pharmacol Rep. 2015;1:245–57. https://doi.org/10.1007/s40495-015-0023-0
49. Andrieu G, Belkina AC, Denis GV. Clinical trials for BET inhibitors run ahead of the science. Drug Discov Today Technol. 2016;19:45–50. https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2016.06.004
50. Kalow W. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: origin, status, and the hope for personalized medicine. Pharmacogenomics J. 2006;6:162–5. https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500361
51. Shi J, Vakoc CR. The mechanisms behind the therapeutic activity of BET bromodomain inhibition. Mol Cell Cell Press. 2014;54:728–36. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.05.016
52. Borck PC, Guo LW, Plutzky J. BET epigenetic reader proteins in cardiovascular transcriptional programs. Circ Res. 2020;126:1190–208. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.315929
53. Nicholls SJ, Ray KK, Johansson JO et al. Selective BET protein inhibition with apabetalone and cardiovascular events: a pooled analysis of trials in patients with coronary artery disease. Am J Cardiovasc Drugs. 2018;18:109–15. https://doi.org/10.1007/s40256-017-0250-3
54. Nicholls SJ, Schwartz GG, Buhr KA et al. Apabetalone and hospitalization for heart failure in patients following an acute coronary syndrome: a prespecified analysis of the BETonMACE study. Cardiovasc Diabetol. 2021;20:13. https://doi.org/10.1186/s12933-020-01199-x
55. Tsujikawa LM, Fu L, Das S et al. Apabetalone (RVX-208) reduces vascular inflammation in vitro and in CVD patients by a BET-dependent epigenetic mechanism. Clin Epigenet. 2019;11:102. https://doi.org/10.1186/s13148-019-0696-z
56. Brandts J, Ray KK. Apabetalone – BET protein inhibition in cardiovascular disease and type 2 diabetes. Future Cardiol. 2020;16:385–95. https://doi.org/10.2217/fca-2020-0017
57. Chioccioli M, Roy S, Rigby K et al. A lung targeted miR-29 mimic as a therapy for pulmonary fibrosis. bioRxiv [Preprint]. 2021. https://doi.org/10.1101/2021.12.22.473724
58. van Rooij E, Sutherland LB, Thatcher JE et al. Dysregulation of microRNAs after myocardial infarction reveals a role of miR-29 in cardiac fibrosis. Proc Natl Acad Sci USA. 2008;105:13027–32. https://doi.org/10.1073/pnas.0805038105
59. Landmesser U, Poller W, Tsimikas S et al. From traditional pharmacological towards nucleic acid-based therapies for cardiovascular diseases. Eur Heart J. 2020;41:3884–99. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa229
60. Gargiulo P, Marzano F, Salvatore M, et al. MicroRNAs: diagnostic, prognostic and therapeutic role in heart failure — a review. ESC Heart Failure. 2023;10:2:753-761. https://doi.org/10.1002/ehf2.14153
61. Ruan W, Zhao F, Zhao S et al. Knockdown of long noncoding RNA MEG3 impairs VEGF-stimulated endothelial sprouting angiogenesis via modulating VEGFR2 expression in human umbilical vein endothelial cells. Gene. 2018;649:32–9. https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.01.072
62. Leisegang MS, Fork C, Josipovic I et al. Long noncoding RNA MANTIS facilitates endothelial angiogenic function. Circulation. 2017;136:65–79. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026991
63. Man HSJ, Sukumar AN, Lam GC et al. Angiogenic patterning by STEEL, an endothelial-enriched long noncoding RNA. Proc Natl Acad Sci USA. 2018;115:2401–6. https://doi.org/10.1073/pnas.1715182115
64. Zhang X, Tang X, Hamblin MH, Yin K-J. Long non-coding RNA malat1 regulates angiogenesis in hindlimb ischemia. Int J Mol Sci. 2018;19:1723. doi:10.3390/ijms19061723
65. Simion V, Haemmig S, Feinberg MW. LncRNAs in vascular biology and disease. Vasc Pharmacol. 2019;114:145–56. https://doi.org/10.1016/j.vph.2018.01.003
66. Miano JM, Zheng D, Bell RD et al. Identification and initial functional characterization of a human vascular cell-enriched long noncoding RNA. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014;34:1249–59. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303240
67. Vance KW, Schulte C, Thum T et al. Long non-coding RNAs: at the heart of cardiac dysfunction? Front Physiol. 2019;10:30. https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00030
68. Zhou W, Wang C, Chang J et al. RNA methylations in cardiovascular diseases, molecular structure, biological functions and regulatory roles in cardiovascular diseases. Front Pharmacol. 2021;12:722728. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.722728
69. Qin Y, Li L, Luo E et al. Role of m6A RNA methylation in cardiovascular disease (review). Int J Mol Med. 2020;46:1958–72. https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4746
70. Zhang B, Xu Y, Cui X et al. Alteration of m6A RNA methylation in heart failure with preserved ejection fraction. Front Cardiovasc Med. 2021;8:647806. https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.647806
71. Cao M, Luo H, Li D et al. Research advances on circulating long noncoding RNAs as biomarkers of cardiovascular diseases. Int J Cardiol. 2022;353:109–17. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.01.070

УДК 616.127-005.8+616.12-008.1
https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-84-88

ISSN 2225-1685 (Print)
ISSN 2305-0748 (Online)

*Босиков Д.В.[1], Степанова Н.В.[1], Тарасова В.Е.[1], Ботнарь Ю.М.[2]

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПОВТОРНОЙ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ЦИРКУЛЯРНО-ВЕРХУШЕЧНОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА, ОСЛОЖНЁННОГО АНГИНОЗНЫМ СТАТУСОМ

[1]Государственное бюджетное учреждение Республики Саха (Якутия) «Мирнинская центральная районная больница», ул. Павлова, д.1, г. Мирный 678170, Республика Саха (Якутия), Российская Федерация
[2]ФГБУ «Национальный медицинский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Ак. Чазова, д. 15 А, г. Москва 121552, Российская Федерация

***Ответственный автор: Босиков Дмитрий Владиславович**, врач анестезиолог-реаниматолог, отделение неотложной кардиологии, ГБУ Республики Саха (Якутия) «Мирнинская ЦРБ», ул. Павлова, д.1, г. Мирный 678170, Республика Саха (Якутия), Российская Федерация, e-mail: dishifrator@yahoo.com, ORCID: 0000-0002-7558-8967
Степанова Наталья Валентиновна, врач кардиолог, заведующая отделением неотложной кардиологии, ГБУ Республики Саха (Якутия) «Мирнинская ЦРБ», г. Мирный, Российская Федерация, ORCID: 0009-0003-5046-8541
Тарасова Вера Евстафьевна, врач кардиолог, главный врач, ГБУ Республики Саха (Якутия) «Мирнинская ЦРБ», г. Мирный, Российская Федерация, ORCID: 0009-0005-1838-9813
Ботнарь Юрий Михайлович, д.м.н., специалист по организации оказания медицинской помощи, Управление по реализации задач НМИЦ в субъектах РФ, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0009-0000-7353-1628

РЕЗЮМЕ

Приведенный клинический случай иллюстрирует нестандартный подход в виде повторного проведения тромболитической терапии пациенту 49 лет с острым циркулярно-верхушечным инфарктом миокарда после отсутствия эффекта от проведенной системной тромболитической терапии рекомбинантным активатором плазминогена. Спустя 90 минут после завершения процедуры введения фибринолитика была отмечена отрицательная динамика по ЭКГ в виде дополнительной элевации сегмента ST в ранее интактных отведениях, а также отрицательная динамика по клиническим проявлениям в виде рецидива ангинозных болей, рефрактерных к стандартным дозам наркотических анальгетиков. В связи с удаленностью ЧКВ-центра прогнозировалась существенная временная задержка механической реперфузии миокарда. Принимая во внимание совокупность представленных факторов, высокий риск развития неблагоприятного исхода, особенность клинического течения заболевания в виде рефрактерной ангинозной боли, было принято решение о проведении повторной системной тромболитической терапии неиммуногенной стафилокиназой, которая оказалась эффективной. В дальнейшем заболевание протекало без осложнений. ЧКВ выполнено спустя 28 часов с момента установления диагноза ОКС с подъемом сегмента ST: произведена транслюминальная балонная ангиопластика со стентированием средней трети ПНА.
Ключевые слова: повторная тромболитическая терапия, неиммуногенная стафилокиназа, алтеплаза, окклюзия ПНА, рефрактерный ангинозный приступ, клинический случай.

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.
Конфликт интересов. Отсутствует.
Информация и соблюдение этических норм. Пациентом дано информированное согласие на публикацию.

Финансирование статьи. Статья подготовлена при финансовой поддержке компании ООО «СупраГен».

✉ DISHIFRATOR@YAHOO.COM

Для цитирования: Босиков Д.В., Степанова Н.В., Тарасова В.Е., Ботнарь Ю.М. Клинический случай повторной тромболитической терапии острого циркулярно-верхушечного инфаркта миокарда, осложнённого ангинозным статусом Евразийский кардиологический журнал. 2023;(4):84-88. https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-84-88

Рукопись получена: 29.08.2023 | **Принята к публикации:** 30.09.2023

© Босиков Д.В., Степанова Н.В., Тарасова В.Е., Ботнарь Ю.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

UDC 616.127-005.8+616.12-008.1
https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-84-88

ISSN 2225-1685 (Print)
ISSN 2305-0748 (Online)

*Dmitry V. Bosikov[1], Natalya V. Stepanova[1], Vera E. Tarasova[1], Yuri M. Botnar[2]

CASE REPORT OF REPEAT THROMBOLYTIC THERAPY IN PATIENT WITH ACUTE CIRCULAR-APICAL MYOCARDIAL INFARCTION, COMPLICATED ANGINOUS STATUS

[1]Mirny Central District Hospital, st. Pavlova, 1, Mirny 678170, Republic of Sakha (Yakutia), Russian Federation;
[2]E.I. Chazov National Medical Center of Cardiology, st. Ak. Chazova, 15 A, Moscow 121552, Russian Federation

***Corresponding author: Dmitry V. Bosikov**, anesthesiologist intensive cardiac care unit, department of emergency cardiology, Mirny Central District Hospital, st. Pavlova, 1, Mirny 678170, Republic of Sakha (Yakutia), Russian Federation, e-mail: dishifrator@yahoo.com, ORCID: 0000-0002-7558-8967
Natalya V. Stepanova, cardiologist, cardiac care unit chief, Mirny Central District Hospital, Mirny, Russian Federation, ORCID: 0009-0003-5046-8541
Vera E. Tarasova, cardiologist, Head of medical clinic, Mirny Central District Hospital, Mirny, Russian Federation, ORCID: 0009-0005-1838-9813
Yuri M. Botnar, Dr. of Sci. (Med.), specialist in the organization of health care, Department implementation of tasks SMRC in region Russian Federation, National Medical Research Center in the constituent entities of the Russian Federation, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0009-0000-7353-1628

SUMMARY

Presented clinical case report illustrates nonstandart approach use repeat thrombolytic therapy patient 49 y.o. with acute circular – apical myocardial infarction, after noneffective primary systemic thrombolytic therapy rtPA. Moreover, repeat thrombolytic therapy in hospital stage was vital alternative in case with significant tamely delay mechanical reperfusion. After 90 minutes then introduction rtPA has been done, we got negative dynamic on ECG in the form of additional ST-segment elevation at other (early intact) lead, and reccurent anginous pain refractory to standard doses narcotic analgesic. In connection with remote PCI – center, we supposed significant tamely dellay to mechanical reperfusion. In view of this factors, high risk to undesired event, refractory anginous pain, we made decision of repeat thrombolytic therapy with non-immunogenic staphilokinase, and it has been effective. At a later time the disease is taking it's normal course.

Key words: idiorepeat thrombolytic therapy, non-immunogenic staphilokinase, alteplase, occlusion LAD, refractory anginous pain, case report.

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.

Information about ethics. The patient gave written informed consent for publication.
Funding for the article. The article was prepared with the financial support of SupraGen LLC.

✉ DISHIFRATOR@YAHOO.COM

For citation: Dmitry V. Bosikov, Natalya V. Stepanova, Vera E. Tarasova, Yuri M. Botnar. Case report of repeat thrombolytic therapy in patient with acute circular-apical myocardial infarction, complicated anginous status. Eurasian heart journal. 2023;(4):84-88 (In Russ.). https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-84-88

Received: 29.08.2023 | **Accepted:** 30.09.2023

© Dmitry V. Bosikov, Natalya V. Stepanova, Vera E. Tarasova, Yuri M. Botnar, 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

Болезни системы кровообращения являются ведущей причиной смертей у взрослого населения в РФ (46,3% от общего числа смертельных исходов). В структуре смертности от болезней системы кровообращения (БСК) на долю ИБС в 2018 году пришлось более половины (52,6%). В этом же году инфаркт миокарда (ИМ) как причина смерти зафиксирован у 54 427 человек (6,5% в структуре смертности при БСК) [1].

На фоне широкого внедрения инвазивного лечения смертность при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) снижается. По данным национальных регистров в Европе, летальность в стационаре колеблется от 6 до 14% [2].

Для снижения риска смерти в качестве предпочтительного метода реперфузии при ИМпST рекомендуется первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) [5,12]. ТЛТ при отсутствии противопоказаний рекомендована для снижения риска смерти у пациентов с ИМпST с длительностью симптомов <12 часов, у которых ожидается, что первичное ЧКВ не будет выполнено в пределах 120 минут после постановки диагноза [6,12].

Всем пациентам с ИМпST, получающим фибринолитик (догоспитально или в стационаре без возможности выполнения ЧКВ), для снижения риска смерти рекомендован незамедлительный перевод в учреждения, реализующие ЧКВ в круглосуточном режиме [12]. При безуспешной тромболитической терапии (ТЛТ) (нет снижения подъема сегмента ST более 50% от исходного через 90 минут от начала введения фибринолитика) для восстановления проходимости коронарной артерии, предотвращения рецидива ИМ и сердечной недостаточности рекомендуется срочное спасительное ЧКВ и не рекомендуется повторная ТЛТ [7,8,12].

Принимая во внимание климатогеографические особенности в Республике Саха (Якутия), зачастую не представляется возможным транспортировка пациента после проведенной ТЛТ в ЧКВ-центр в течение 24 часов. Так, время эвакуации пациентов после проведенного ТЛТ из Мирнинской центральной районной больницы (ЦРБ) в ЧКВ-центр за первое полугодие 2023 года варьировало от 13 часов 04 минут до 110 часов и в среднем составило 36 часов 12 минут.

Таким образом, в отдельных клинических ситуациях в связи с существенной временной задержкой механической реперфузии миокарда, проведение повторной тромболитической терапии является вынужденной, жизненно необходимой альтернативой.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент С., 49 лет был доставлен бригадой скорой медицинской помощи (СМП) в первичное сосудистое отделение Мирнинской ЦРБ 03.08.2023 г. в 14:31 с диагнозом «ИБС. Нестабильная стенокардия». Из анамнеза известно, что больным себя считает с 01.08.2023 г., когда на фоне благополучия в покое развились распирающие боли в грудном отделе позвоночника, за медицинской помощью сразу не обратился, самостоятельно принимал Кеторолак, на фоне приёма которого боль регрессировала. 03.08.2023 г. около 04:00 рецидив болевого синдрома, в связи с чем в 13:10 обратился за скорой медицинской помощью. После регистрации ЭКГ выставлен диагноз «ИБС. Нестабильная стенокардия», оказана помощь в объеме: Аспирин 250 мг, Морфин 10 мг. Медицинская эвакуация.

По прибытию в стационар на ЭКГ зарегистрирован подъем сегмента ST в отведениях II, III, avF на 1 мм, отмечался рецидив распирающих болей в грудном отделе позвоночника с иррадиацией в левую руку. Выставлен диагноз «ОКС с подъемом сегмента ST», тотчас начата системная тромболитическая терапия Алтеплазой 100 мг по ускоренной схеме. Повторно введен Морфин 10 мг, проведена двойная дезагретантная терапия Клопидогрелем 300 мг, болюсно введено 4000 ЕД Гепарина с последующей непрерывной инфузией 1000 ЕД/час, Розувастатин 40 мг, Пантопразол 20 мг, Лизиноприл 10 мг, Метопролол 100 мг. Пациент с продолжающимся кардиомониторингом, инфузией Алтеплазы и Гепарина помещен в палату интенсивной терапии.

Течение инфаркта миокарда осложнилось ангинозным статусом, в связи с чем произведена внутривенная инъекция 0,1 мг Фентанила с кратковременным (менее 20 минут) положительным эффектом, после чего развился рецидив ангинозных болей. Для купирования рефрактерного болевого синдрома налажена непрерывная инфузия Фентанила со скоростью 75-100 мкг/час. Дополнительно производилась инфузия Нитролицерина 5 мг/час, Эсмолола 300 мкг/час. На фоне проводимой центральной анальгезии и антиангинальной терапии по визуальной аналоговой шкале интенсивность болевого синдрома регрессировала с 8 до 1 балла.

Через 90 минут от начала введения Алтеплазы на фоне проводимой интенсивной терапии пациент со стабильной гемодинамикой (АД 124/76 мм рт. ст., ЧСС 68 в 1 минуту, SpO_2 94%), предъявляет жалобы на остаточную боль распирающего характера в области грудного отдела позвоночника. По лабораторным данным (табл. 1): высокочувствительный тропонин I 4898 нг/л, АЛТ 34,6 ЕД/л, АСТ 52,2 ЕД/л, Эритроциты $5{,}24\times10^{12}$/л, Гемоглобин 150 г/л, Лейкоциты 10,6×109/л, Фибриноген 5,3 г/л, АЧТВ 29,3 сек, Креатинин 91 ммоль/л,
Калий 3,6 ммоль/л, Натрий 132 ммоль/л.

Через 90 минут после завершения ТЛТ по данным ЭКГ отмечалась отрицательная динамика в виде сохраняющейся элевации сегмента ST во II, III, avF, дополнительной элевации сегмента ST в отведениях V2-V6, возобновился ангинозный болевой синдром.

Учитывая клиническую симптоматику и динамику по ЭКГ, отсутствие возможности проведения спасительной ЧКВ в кратчайшие сроки, высокий риск остановки кровообращения, принято решение о проведении повторной ТЛТ неиммуногенной стафилокиназой (МНН – рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы). Спустя 11 минут после внутривенного болюсного введения 15 мг у пациента отмечался эпизод мономорфной желудочковой тахикардии продолжительностью 1 минута, разрешившийся самостоятельно, ангинозные боли значительно уменьшились.

Через 60 минут после введения неиммуногенной стафилокиназы по данным ЭКГ отмечалась положительная динамика: снижение сегмента ST в отведениях V2-V6.

Спустя 24 часа с момента поступления (табл. 2) высокочувствительный тропонин I 50 000 нг/л, АЛТ 52,9 ЕД/л, АСТ 259,3 ЕД/л, Фибриноген 4,03 г/л, АЧТВ 85,1 сек.

Пациент с продолжающейся инфузией Нитрогицерина 5 мг/час, Гепарина 1500 ЕД/час, Фентанила 100 мкг/час силами санитарной авиации доставлен в Региональный сосудистый центр, где спустя 28 часов с момента установления диагноза ОКС с подъемом сегмента ST выполнено ЧКВ: выявлены тандемные стенозы проксимальной трети передней нисходящей артерии (ПНА) до 80%. Стенозы задней межжелудочковой ветви правой коронарной артерии (ПКА) в устье и проксимальной трети до 50% (рис. 1). Выполнена транслюминальная балонная ангиопластика со стентированием средней трети ПНА.

Таблица 1. Лабораторные исследования на момент поступления
Table 1. Laboratory tests at arrive to hospital

Общий анализ крови (на момент поступления)	
Показатель	**Значение**
Гематокрит	47,46%
Эритроциты	$5{,}24\times10^{12}$/л
Среднее содержание гемоглобина в эритроцитах	28,70 пг
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах	317,00 г/л
Гемоглобин	150,00 г/л
Средний объем эритроцитов	91,00 фл
Тромбоциты	$253{,}00\times10^{9}$/л
Средний объем тромбоцитов	10,20 фл
Лейкоциты	$10{,}64\times10^{9}$/л
Гранулоциты	$8{,}04\times10^{9}$/л
Лимфоциты	$2{,}03\times10^{9}$/л
Лимфоциты, %	19,00%
Моноциты, %	5,10
Моноциты	0,57
Палочкоядерные нейтрофилы	8,0%
Сегментоядерные нейтрофилы	67,0%
Эозинофилы	1,0%
Лимфоциты	19,0%
ИФА-исследования (на момент поступления)	
Тропонин I высокочувствительный	4898 нг/л
Биохимические исследования (на момент поступления)	
Альбумин	44 г/л
Общий белок	79,5 г/л
Креатинин	91,0 ммоль/л
Мочевина	4,7 ммоль/л
Мочевая кислота	347,0 мкмоль/л
Общий холестерин	4,81 ммоль/л
Глюкоза	5,67 ммоль/л
Билирубин общий	7,9 мкмоль/л
АЛТ	34,6 ЕД/л
АСТ	52,2 ЕД/л
Калий	3,6 ммоль/л
Натрий	132,10 ммоль/л
Коагулограмма (на момент поступления)	
Протромбиновое время	11,10
Протромбиновый индекс	102,70%
МНО	0,94
Фибриноген	5,320 г/л
Фибриногеновое время	8,40
АЧТВ	29,30 сек

На ЭхоКГ от 04.08.2023 г.: гипокинез переднеперегородочных, передних, переднебоковых сегментов левого желудочка. Фракция выброса 47% (Simpson). Камеры сердца не расширены. Незначительная гипертрофия межжелудочковой перегородки. Глобальная сократимость правого желудочка удовлетворительная.

За период проведения интенсивной терапии на всех этапах с момента первичного медицинского контакта до передачи пациента в региональный сосудистый центр с целью анальгезии было применено 20 мг Морфина и 1,6 мг Фентанила.

ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с клиническими рекомендациями, пациентам с ОКС с подъемом сегмента ST не рекомендовано повторное проведение ТЛТ [4,7]. Данные рекомендации основаны на результатах исследований, достоверно демонстрирующих более низкую частоту общей выживаемости, более высокую частоту смертности от эпизодов значимых кровотечений, а также значимое увеличение частоты серьезных кардиальных и цереброваскулярных неблагоприятных событий среди пациентов, которым было проведено повторное ТЛТ по сравнению с пациентами, получившими спасительную ЧКВ [8]. Однако данное исследование проводилось в условиях умеренной временной задержки с проведением спасительной ЧКВ (медиана составила 84 минуты). В то же время, в исключительных клинических ситуациях повторное проведение ТЛТ может быть оправдано как действие в условиях крайней необходимости.

В представленном клиническом случае имело место не столько изолированное отсутствие эффекта от проведенной ТЛТ, сколько сочетание иных факторов, таких как дополнительная элевация сегмента ST в ранее интактных отведениях

Таблица 2. Лабораторные исследования в динамике через 24 часа
Table 2. Laboratory tests after 24 hours in hospital

ИФА-исследования (через 24 часа)	
Тропонин I высокочувствительный	50000 нг/л
Биохимические исследования (через 24 часа)	
Альбумин	37 г/л
Общий белок	60,3 г/л
Креатинин	86,8 ммоль/л
Мочевина	5,8 ммоль/л
Мочевая кислота	288,2 мкмоль/л
Общий холестерин	5,2 ммоль/л
Глюкоза	6,69 ммоль/л
Билирубин общий	13,3 мкмоль/л
АЛТ	52,9 ЕД/л
АСТ	259,3 ЕД/л
Калий	3,4 ммоль/л
Натрий	126,9 ммоль/л
Коагулограмма (через 24 часа)	
Протромбиновое время	13,70
Протромбиновый индекс	73,00%
МНО	1,16
Фибриноген	4,030 г/л
Фибриногеновое время	10,10
АЧТВ	85,10 сек

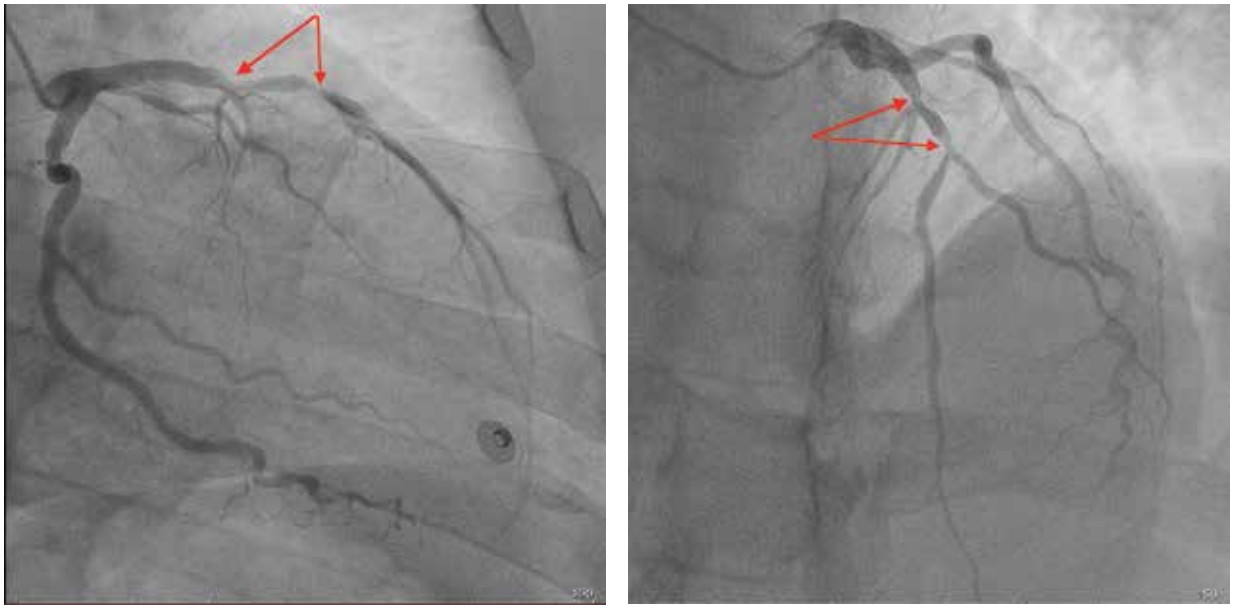


Рисунок 1. Ангиограммы левой коронарной артерии

Figure 1. Left coronary artery angiograms

ЭКГ, а также рецидивирующий рефрактерный к высоким дозам наркотических анальгетиков болевой синдром. Несмотря на то, что рефрактерная ангинозная боль не является маркером неэффективной реперфузии миокарда, считается, что подобное течение ОИМ сопряжено с высоким риском развития неблагоприятного исхода [9-11]. Ситуация осложнялась отсутствием возможности в проведении спасительной ЧКВ в рекомендованные сроки в связи с удаленностью ЧКВ-центра и климатогеографическими особенностями региона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует эффективность повторного проведения ТЛТ при невозможности своевременной механической реперфузии миокарда в отдельных клинических ситуациях, как вынужденную жизненно необходимую альтернативу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

1. *Данные Росстата на 22.06.2019. URL: https://www.gsk.ru*
2. *Эрлих А.Д., Мацкеплишвили С.Т., Грацианский Н.А., Бузиашвили Ю.И. и соавт. Первый московский регистр острого коронарного синдрома: характеристика пациентов, лечение и исходы за время пребывания в стационаре. Кардиология. 2013;12:4-14. [Erlikh et al. The First Moscow Acute Coronary Syndrome registry: patient characteristics, treatment and exodus during in hospital stage. Journal Kardiologiia. 2013;12:4-14].*
3. *Banerjee P, Clark AL, Norell MS. Repeat thrombolysis for acute myocardial infarction. Int J Cardiol. 2005 Jul 20;102(3):515-9. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.05.067*
4. *Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, Claeys MJ, Dan GA, Dweck MR, Galbraith M, Gilard M, Hinterbuchner L, Jankowska EA, Jüni P, Kimura T, Kunadian V, Leosdottir M, Lorusso R, Pedretti RFE, Rigopoulos AG, Rubini Gimenez M, Thiele H, Vranckx P, Wassmann S, Wenger NK, Ibanez B; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2023 Oct 12;44(38):3720-3826. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191*
5. *Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. Lancet. 2003 Jan 4;361(9351):13-20. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)12113-7*
6. *Boersma E; Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis Group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. Eur Heart J. 2006 Apr;27(7):779-88. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi810*
7. *Wijeysundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamothu BK, Foody JM, Krumholz HM, Phillips CO, Kashani A, You JJ, Tu JV, Ko DT. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. J Am Coll Cardiol. 2007 Jan 30;49(4):422-30. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.09.033*
8. *Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR, Stevens SE, Uren NG, de Belder A, Davis J, Pitt M, Banning A, Baumbach A, Shiu MF, Schofield P, Dawkins KD, Henderson RA, Oldroyd KG, Wilcox R; REACT Trial Investigators. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2005 Dec 29;353(26):2758-68. https://doi.org/10.1056/nejmoa050849*
9. *Christenson RH, Ohman EM, Topol EJ, Peck S, Newby LK, Duh SH, Kereiakes DJ, Worley SJ, Alosozana GL, Wall TC, Califf RM. Assessment of coronary reperfusion after thrombolysis with a model combining myoglobin, creatine kinase-MB, and clinical variables. TAMI-7 Study Group. Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction-7. Circulation. 1997 Sep 16;96(6):1776-82. https://doi.org/10.1161/01.cir.96.6.1776*
10. *Mohannad EA. The effect of pain and Morphine use on complication rates after acute myocardial infarction. Health Science Journal 2016, Vol. 10, №5:1*
11. *Anas Abu Taha et al. Morphine Use Did Not Eliminate the Effect of Pain on Complications After Acute Myocardial Infarction. The Open Nursing Journal 2022;16. https://doi.org/10.2174/18744346-v16-e2206202*
12. *Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, Claeys MJ, Dan GA, Dweck MR, Galbraith M, Gilard M, Hinterbuchner L, Jankowska EA, Jüni P, Kimura T, Kunadian V, Leosdottir M, Lorusso R, Pedretti RFE, Rigopoulos AG, Rubini Gimenez M, Thiele H, Vranckx P, Wassmann S, Wenger NK, Ibanez B; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2023 Oct 12;44(38):3720-3826. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191*

УДК 616-073.756.8
https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-90-93

ISSN 2225-1685 (Print)
ISSN 2305-0748 (Online)

*Белькинд М.Б., Буторова Е.А., Стукалова О.В., Гаман С.А., Смирнов С.М.

КАЗЕОЗНЫЙ КАЛЬЦИНОЗ КОЛЬЦА МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

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

*__Автор, ответственный за переписку: Белькинд Михаил Борисович,__ к.м.н., научный сотрудник, отдел томографии, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация, email: mb-72@list.ru, ORCID: 0000-0003-4377-5722

Буторова Екатерина Александровна, к.м.н., врач-рентгенолог, отдел томографии, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация, ORCID: 0000-0001-9706-7049

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

Гаман Светлана Анатольевна, к.м.н., научный сотрудник, отдел томографии, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация, ORCID: 0000-002-2165-3911

Смирнов Станислав Максимович, врач функциональной диагностики, отдел ультразвуковых методов исследования, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация, ORCID: 0000-0003-3570-457X

РЕЗЮМЕ

Казеозный кальциноз митрального кольца (ККМК) — редкая форма дегенеративного поражения фиброзного кольца митрального клапана, при которой происходит биохимическая трансформация участка кальциноза с образованием масс творожистой консистенции (казеоза). Располагается обычно в области задней створки митрального клапана. В большинстве случаев протекает доброкачественно, бессимптомно или малосимптомно, и является случайной находкой при выполнении визуализирующих методов исследования [1]. Причины возникновения и патогенез ККМК точно не известны, однако установлена связь с нарушениями обмена кальция и фосфора, связь с инфекционным поражением клапана отсутствует [2]. Специфического лечения не разработано. В случаях, когда ККМК приводит к значимым нарушениям внутрисердечной гемодинамики и/или является эмбологенным, прибегают к хирургическому лечению.
Дифференциальная диагностика проводится с другими объемными образованиями сердца.
Ключевые слова: казеозный кальциноз кольца митрального клапана, интракардиальные объемные образования, эхокардиография, МСКТ, МРТ.

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.
Конфликт интересов. Автор статьи Стукалова О.В. является членом редакционного совета журнала «Евразийский Кардиологический Журнал», но не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов или личных отношений, связанных с публикацией настоящей статьи.
Финансирование статьи: не осуществлялось.

✉ MB-72@LIST.RU

Для цитирования: Белькинд М.Б., Буторова Е.А., Стукалова О.В., Гаман С.А., Смирнов С.М. Казеозный кальциноз кольца митрального клапана. Евразийский кардиологический журнал. 2023;(4):90-93. https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-90-93

Рукопись получена: 22.10.2023 | **Принята к публикации:** 25.10.2023

© Белькинд М.Б., Буторова Е.А., Стукалова О.В., Гаман С.А., Смирнов С.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

UDC 616-073.756.8
https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-90-93

ISSN 2225-1685 (Print)
ISSN 2305-0748 (Online)

Check for updates

*Mikhail B. Belkind, Ekaterina A. Butorova, Olga V. Stukalova, Svetlana A. Gaman, Stanislav M. Smirnov

CASEOUS CALCIFICATION OF THE MITRAL ANNULUS

E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Ac. Chazov street, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation

***Mikhail B. Belkind,** Cand. Of Sci (Med.), Researcher, Department of Tomography, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Ac. Chazov street, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation, email: mb-72@list.ru, ORCID: 0000-0003-4377-5722

Ekaterina A. Butorova, Cand. Of Sci (Med.), doctor, Department of Tomography, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Ac. Chazov street, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-9706-7049

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

Svetlana A. Gaman, Cand. Of Sci (Med.), Researcher, Department of Tomography, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Ac. Chazov street, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation, ORCID: 0000-002-2165-3911

Stanislav M. Smirnov, Doctor, Department of Ultrasound diagnostics, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Ac. Chazov street, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation, ORCID: 0000-0003-3570-457X

SUMMARY

Caseous calcification of the mitral annulus (CCMA) is a rare form of degenerative lesion of the mitral valve fibrous ring. It's a biochemical transformation of calcification area accompanied with formation of masses of a curdled consistency (caseosis). It is usually located in the area of the posterior mitral valve. In most cases, it is asymptomatic or minimally symptomatic, and is an incidental finding during imaging studies. The causes and pathogenesis of CCMA are unknown, however, there is a connection with disorders of calcium and phosphorus metabolism and there is no connection with an valve infection. There is no specific treatment. In cases where CCMA leads to significant disturbances of cardiac hemodynamics and/or there is a high probability of ebolism, it needs to be treated surgically.

Differential diagnosis is carried out with other cardiac mass.

Key words: caseous calcification of the mitral annulus, intracardial mass, echocardiography, MSCT, MRI.

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 author of the article is Olga V. Stukalova is a member of the editorial board of Eurasian heart journal, but had nothing to do with the decision to publish this article. The article passed the peer review procedure adopted in the journal. The authors declare no apparent and potential conflicts of interest or personal relationships related to the publication of this article.

Funding for the article: none

✉ MB-72@LIST.RU

For citation: Mikhail B. Belkind, Ekaterina A. Butorova, Olga V. Stukalova, Svetlana A. Gaman, Stanislav M. Smirnov. Caseous calcification of the mitral annulus. Eurasian heart journal. 2023;(4):90-93 (In Russ.). https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-90-93

Received: 22.10.2023 | **Accepted:** 25.10.2023

© Mikhail B. Belkind, Ekaterina A. Butorova, Olga V. Stukalova, Svetlana A. Gaman, Stanislav M. Smirnov, 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 ПРИМЕР

Пациентка 81 года обратилась в клинику с жалобами на одышку при физических нагрузках. При рутинном трансторакальном эхокардиографическом исследовании по заднемедиальной полуокружности кольца митрального клапана (МК) было визуализировано округлое изо-гиперэхогенное образование с неровными контурами, размером 3,2 × 3,0 см, без признаков подвижности и наличия флотирующих элементов. Данное образование несколько деформировало базальные сегменты нижней и задней стенок ЛЖ, распространяясь на основание Р3 сегмента задней створки МК, не выступало в просвет полости ЛЖ (рис. 1-3).

Для уточнения природы образования были выполнены МРТ и МСКТ сердца.

При проведении МРТ сердца на уровне базального сегмента миокарда нижней стенки ЛЖ под задней створкой митрального клапана определялось овальной формы образование с четкими неровными контурами размерами 33 × 21 × 19 мм, выступающее в полость левого желудочка, не обтурирующее атриовентрикулярное отверстие. Интенсивность МР-сигнала от вышеописанного образования на Т1- и Т2-ВИ была снижена (что может соответствовать кальцию). После введения контрастного препарата определялось его накопление в виде «венчика» по периферии описанной структуры.

Патологического накопления контрастного препарата в миокарде в других отделах не было выявлено.

Образование было расценено как казеозный кальциноз задней створки митрального клапана, что было подтверждено при компьютерной томографии сердца с ЭКГ-синхронизацией. Плотность образования составляло 400-500 HU, с наличием крупных более плотных включений (плотностью до 1400-1600 HU, что характерно для кальция.

Учитывая доброкачественный характер образования, отсутствие нарушений внутрисердечной гемодинамики, вызванных образованием, было решено не прибегать к хирургическому лечению, пациентке рекомендовано наблюдение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методом диагностики внутрисердечных образования первой линии, несомненно, является эхокардиографическое исследование. Для уточнения природы образования в большинстве случаев необходимо выполнение магнитно-резонансной томографии [3], однако при подозрении на кальцинированные образования, как в данном случае, следует использовать мультиспиральную компьютерную томографию сердца [4].

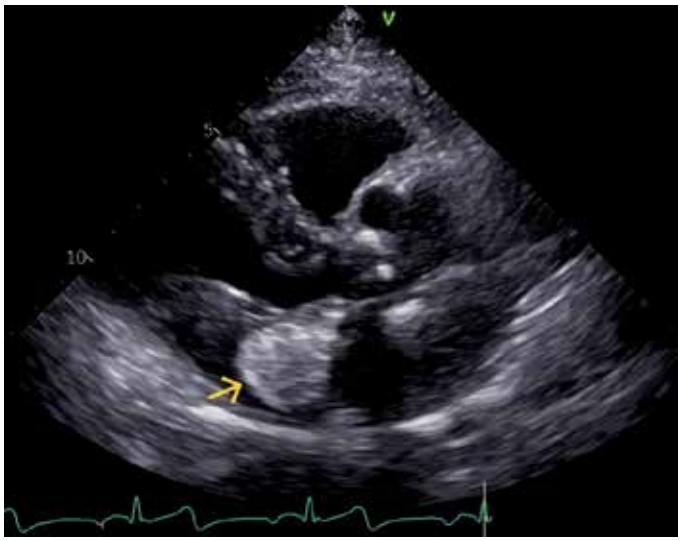


Рисунок 1. Трансторакальная эхокардиография. Парастернальная позиция по длинной оси ЛЖ, модифицированная проекция с отклонением плоскости сканирования в сторону медиальных сегментов митрального клапана. Округлое изо-гиперэхогенное образование с неровными контурами, размером 3,2 × 3,0 см, без признаков подвижности и наличия флотирующих элементов, прилежащее к нижней и задней стенкам левого желудочка, распространяющееся на основание Р3 сегмента задней створки митрального клапана. Образование указано стрелкой.

Figure 1. Transthoracic echocardiography. Parasternal position. A round iso-hyperechoic formation with uneven contours 3.2 × 3.0 cm, no signs of mobility and floating elements, adjacent to the inferior and posterior walls of the LV, extending to the base of the P3 segment of the posterior leaflet.

Рисунок 2. Трансторакальная эхокардиография. Модифицированная апикальная четырехкамерная позиция с отклонением плоскости сканирования в сторону нижней стенки ЛЖ.

Figure 2. Transthoracic echocardiography. Modified apical four-chamber position.

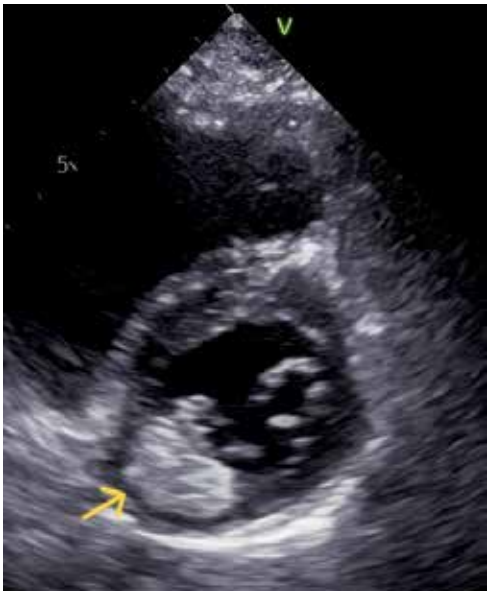


Рис. 3. Трансторакальная эхокардиография. Парастернальная позиция по короткой оси ЛЖ на уровне МК, фаза поздней диастолы.

Figure 3. Transthoracic echocardiography. Parasternal position along the short axis of the LV at the level of the MV, late diastole phase.

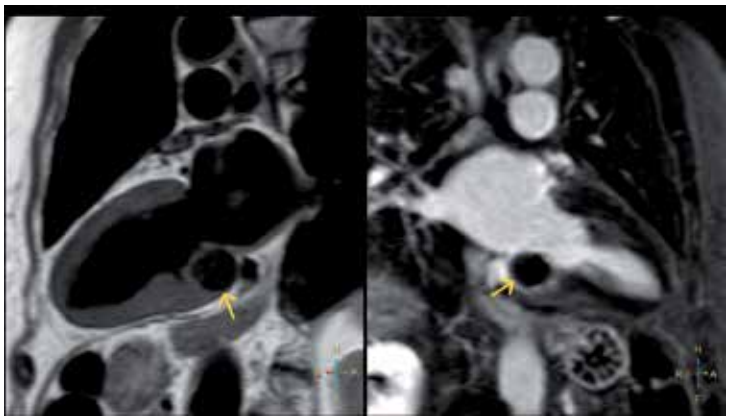


Рисунок 4. МРТ сердца. Т1-взвешенные изображения, 2-камерная длинная ось левого желудочка: до введения контрастного препарата – А, после введения контрастного препарата – В

Figure 4. Heart MRI. T1-weighted spin-echo CMR, 2-chamber long axis LV: before contrast – A, after contrast injection – B

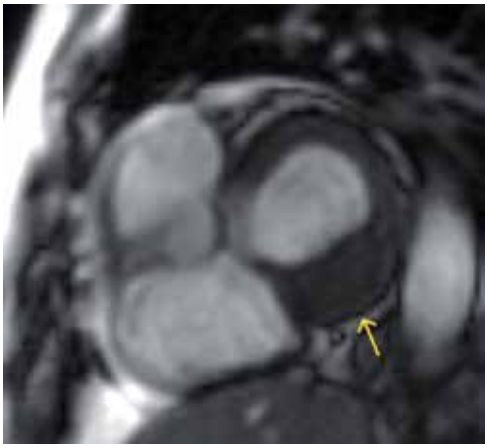


Рисунок 5. МРТ сердца. Кино-МРТ, короткая ось левого желудочка. В базальном сегменте нижней стенки определяется образование (указано стрелкой)

Figure 5. Heart MRI. Cine-MRI, short axis LV. Round formation in the basal segment of the inferior wall

Рисунок 6. МРТ сердца после введения контрастного препарата. Накопление гадолиния по периферии образования

Figure 6. Heart MRI. After contrast enhancement. Accumulation of gadolinium along the periphery of the formation

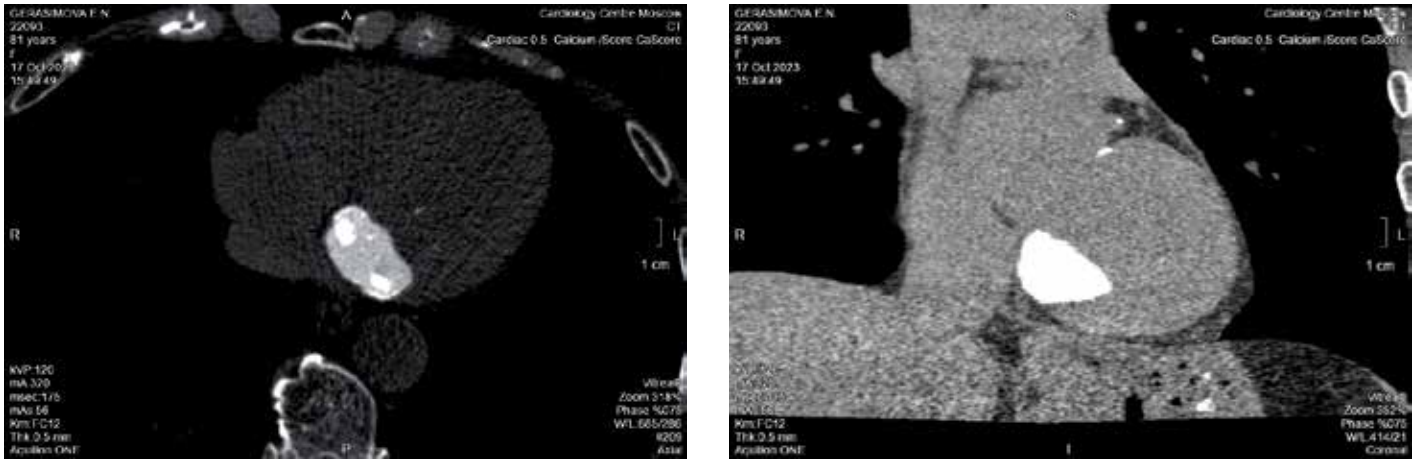


Рисунок 7. КТ сердца без контрастирования. А – аксиальная проекция, костный режим, В – корональная проекция, мягкотканный режим. Массивный, разнородный по плотности кальциноз в проекции митрального клапана.

Figure 7. Heart MSCT: A – axial projection, bone mode, B – coronal projection, soft tissue mode. Massive heterogeneous density calcification in the projection of the mitral valve.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENSES:

1. *Саидова М.А., Атабаева Л.С., Стукалова О.В. Казеозный кальциноз митрального клапана. Кардиологический вестник. 2019;3:63-67. [Saidova M.a., atabaeva L.S., StukaLova o.v. Caseous calcification of the mitral annulus. Russian Cardiology Bulletin. 2019;3:63-67. (in Russ.)]. https://doi.org/10.36396/MS.2019.14.03.010*
2. *Islam Y. Elgendy MD; C. Richard Conti MD. Caseous Calcification of the Mitral Annulus: A Review. Clinical Cardiology. Volume 36, Issue10. October 2013: E27–E31. https://doi.org/10.1002/clc.22199*
3. *Стукалова О.В. Магнитно-резонансная томография сердца с отсроченным контрастированием – новый метод диагностики заболеваний сердца. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2013;3(1):7-17. [Stukalova O.V. Late-enhancement contrast cardiac MRI – new diagnostic tool in cardiac diseases. Rossiiskii Elektronnyi Zhurnal Luchevoi Diagnostiki. REJR. 2013;3(1):7-17. (in Russ.)]. http://www.rejr.ru/english-version/vol-3-1-2013.html*
4. *Yılmaz R, Demir AA, Önür İ, Yılbazbayhan D, Dursun M. Cardiac calcified amorphous tumors: CT and MRI findings. Diagn Interv Radiol 2016;22:519-524. https://doi.org/10.5152/dir.2016.16075*

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ
SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES

Event title	Event Location	Date of the event	Link
Декабрь 2023 | December 2023			
XI Всероссийский конгресс «Легочная гипертензия – 2023»	On-line	14.12.2023-15.12.2023	http://www.gipertonik.ru/kongress-14-15-dec-2023
Февраль 2024 | February 2024			
VI Всероссийская конференция «Кардиоэндокринология – 2024»	On-line	07.02.2024	https://cardio-eur.asia/conferences
International Stroke Conference 2024	Phoenix, Arizona	07.02.2024-09.02.2023	https://professional.heart.org/en/meetings/international-stroke-conference
Март 2024 | March 2024			
ESC Acute CardioVascular Care	Athens	08.03.2024-10.03.2024	https://www.escardio.org/Congresses-Events/Acute-Cardiovascular-Care/About-the-congress
ERS Lung Science Conference 2024	Estoril, Portugal and online	14.03.2024-17.03.2024	https://www.ersnet.org/
10th Official pre-ESH International Congress Satellite Symposium	Athens	15.03.2024-16.03.2024	https://dromena.gr/en/10th-pre-esh/
Vascular Discovery 2024 Scientific Sessions	Chicago, Illinois	15.03.2024-18.03.2024	https://professional.heart.org/en/meetings/vascular-discovery-from-genes-to-medicine
Epidemiology and Prevention | Lifestyle and Cardiometabolic Health	Chicago, Illinois	18.03.2024-21.03.2024	https://professional.heart.org/en/meetings/epi-lifestyle
XX Всероссийский конгресс «Артериальная гипертония – 2024»	On-line	20.03.2024-21.03.2024	http://www.gipertonik.ru/
Апрель 2024 | April 2024			
VI Всероссийская конференция «Кардиопульмонология – 2024»	On-line	03.04.2024	https://cardio-eur.asia/conferences
EHRA Congress	Berlin & Online	07.04.2024-09.04.2024	https://www.escardio.org/Congresses-Events/EHRA-Congress/About-the-congress
Frontiers in CardioVascular Biomedicine	Amsterdam	12.04.2024-14.04.2024	https://www.escardio.org/Congresses-Events/Frontiers-in-Cardiovascular-Biomedicine/About-the-congress
ESC Preventive Cardiology 2024	Athens	25.04.2024-27.04.2024	https://www.escardio.org/Congresses-Events/Preventive-Cardiology/About-the-congress
Май 2024 | May 2024			
Heart Failure 2024	Lisbon & Online	11.05.2024-14.05.2024	https://www.escardio.org/Congresses-Events/Heart-Failure/About-the-congress
XII Евразийский конгресс кардиологов	On-line	15.05.2024-16.05.2024	https://cardio-eur.asia/conferences
ESH 2024	Berlin	31.05.2024-03.06.2024	https://eshannualmeetings.eu/
Июнь 2024 | June 2024			
III Всеросийская конференция «Кардиогастроэнтерология – 2024»	On-line	14.06.2024	https://cardio-eur.asia/conferences
ACNAP Congress	Wroclaw, Poland	14.06.2024-15.06.2024	https://www.escardio.org/Congresses-Events/ACNAP-Congress/About-the-congress

ЕВРАЗИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ КАРДИОЛОГОВ
EURASIAN ASSOCIATION OF CARDIOLOGY

XII Евразийский конгресс кардиологов

15-16 мая 2024
онлайн-трансляция

WWW.CARDIO-EUR.ASIA