



Евразийский кардиологический журнал

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

EURASIAN HEART JOURNAL

4/2025

АМИЛОИДОЗ СЕРДЦА:
КОНСЕНСУС ЕВРАЗИЙСКОЙ
АССОЦИАЦИИ КАРДИОЛОГОВ (ЕАК)

CARDIAC AMYLOIDOSIS:
CONSENSUS OF THE EURASIAN
ASSOCIATION OF CARDIOLOGISTS (EAC)

EURASIAN HEART JOURNAL

ISSN 2225-1685



9 772225 168001



EURASIAN HEART JOURNAL

Евразийский кардиологический журнал

4/2025

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, researchers and other medical officers of the Eurasian countries. These activities are the important step to improve the management and treatment of cardiovascular diseases.

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

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

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

РИНЦ: ИФ (2022) 1,510

Периодичность: 4 раза в год. Тираж – 5 000 экз.

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 250 рублей.

Редакция несет ответственность
за размещение рекламных материалов в пределах,
установленных рекламной политикой журнала.
Редакция предпринимает все установленные законом меры
для публикации правомерной и корректной рекламы.

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

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

Отдел рекламы: reclame@heartj.asia
Выпускающий редактор: Гончарова Е.А.
Ответственный секретарь: Аксёнова А.В.
Верстка: ИП Егорычева Екатерина Валерьевна
Отпечатано: Принтмэни
109651, Российская Федерация,
г. Москва, ул. Перерва, д. 19, с. 1

Подписано в печать: 20.11.2025
Дата выхода: 28.11.2025

Распространяется на условиях «открытого доступа»
под лицензией CC BY-NC-SA 4.0
©ООО «ИнтерМедсервис», оформление, 2025 г.

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: IF (2022) 1,510

Periodicity – 4 issues per year. Circulation – 5 000 copies

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 250 rubles

The editors are responsible for the placement
of advertising materials within the limits established
by the journal's advertising policy.
The editors take all measures established by law
to publish legal and correct advertising.

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

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

Advertising department: reclame@heartj.asia
Editor of the issue: Goncharova E.A.
Executive Secretary: Aksionova A.V.
Journal layout: Individual Entrepreneur Egorycheva Ekaterina Valer'evna
Printing house: Printmany,
109651, Russian Federation, Moscow,
Pererva street, 19, building 1

Signed to print: 20.11.2025
Published date: 28.11.2025

This is an Open Access content distributed
under the license CC BY-NC-SA 4.0
©LLC «InterMedservis», journal design, 2025

Главный редактор	
Чазова И.Е. (Москва, Россия)	Академик РАН, профессор, д.м.н., заместитель генерального директора по научно-экспертной работе, руководитель отдела гипертонии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России
Заместители главного редактора	
Курбанов Р.Д. (Ташкент, Узбекистан)	Академик АН РУз, профессор, д.м.н., руководитель отделения аритмии сердца, Республиканский специализированный кардиологический центр МЗ Руз; председатель ассоциации кардиологов Республики Узбекистан Республиканского специализированного кардиологического центра МЗ Руз
Наконечников С.Н. (Москва, Россия)	Профессор, д.м.н., профессор кафедры кардиологии дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; директор Евразийской ассоциации кардиологов
Сарыбаев А.Ш. (Бишкек, Киргизия)	Профессор, д.м.н., директор, Национальный центр кардиологии и терапии им. М.М. Миррахимова при МЗ КР; руководитель научно-исследовательской лаборатории горной медицины и отделения лёгочных гипертензий и горной медицины
Редакционная коллегия	
Азизов В.А. (Баку, Азербайджан)	Профессор, д.м.н., заведующий кафедрой внутренних болезней, Азербайджанский медицинский университет
Барбараш О.Л. (Кемерово, Россия)	Академик РАН, профессор, д.м.н., директор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»
Дадабаев М.Х. (Бишкек, Кыргызстан)	Профессор, д.м.н., заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения сердца и сосудов, Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова при МЗ КР
Зелвеян П.А. (Ереван, Армения)	Профессор, д.м.н., директор, Центр превентивной Кардиологии
Мартынюк Т.В. (Москва, Россия)	Д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний миокарда, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России
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
Митьковская Н.П. (Минск, Белоруссия)	Профессор, д.м.н., директор, Республиканский научно-практический центр «Кардиология»; заведующая кафедрой кардиологии и внутренних болезней, БГМУ; председатель, Белорусское общество кардиологов и терапевтов
Островский Ю.П. (Минск, Беларусь)	Академик НАН РБ, профессор, д.м.н., заместитель директора по инновационному развитию и высоким технологиям, заведующий лабораторией хирургии сердца, Республиканский научно-практический центр «Кардиология»
Понасенко А.В. (Кемерово, Россия)	К.м.н., заведующая лабораторией геномной медицины, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»
Попович М.И. (Кишинев, Молдова)	Академик АН РМ, профессор, д.м.н., директор, Национальный центр кардиологии и терапии Республики Молдова
Рахимов З.Я. (Душанбе, Таджикистан)	Профессор, д.м.н., почетный профессор кафедры кардиологии с курсом клинической фармакологии, Институт последиplomного образования в сфере здравоохранения; председатель Ассоциации кардиологов РТ
Самко А.Н. (Москва, Россия)	Профессор, д.м.н., руководитель отдела рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения 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
Трушина 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)
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)	Д.м.н., директор, Республиканский специализированный научно-практический центр кардиологии 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., профессор, заместитель председателя правления АМС УМС, главный внештатный кардиолог Республики Казахстан
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 Ponasenkov 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

Zelvaian 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

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»

Ponassenko A.V.
(Kemerovo, Russia) Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Genomic Medicine, Kuzbass Cardiology Center

Popovitch M.I.
(Kishinev, Moldova) Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Moldova, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Director, The National Center of Cardiology and therapy of the Republic of Moldova

Rakhimov Z.Y.
(Dushanbe, Tajikistan) Professor, Dr. of Sci. (Med.), Honorary Professor of the Department of Cardiology with a course of clinical pharmacology, Institute of Postgraduate Education in Healthcare; Chairman of the Association of Cardiologists of the Republic of Tajikistan

Samko A.N.
(Moscow, Russia) Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of the department of endovascular diagnostic and treatment methods, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology

Sobenin I.A.
(Moscow, Russia) Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Medical Genetics, Institute of Experimental Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology

Ternovoi S.K.
(Moscow, Russia) Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Chief researcher, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology

Trushina 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)

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) Dr. of Sci. (Med.), Director, Republican Specialized Scientific And Practical 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.), Professor, Deputy Chairman of the Board of AMC UMC, Chief Cardiologist of the Republic of Kazakhstan

Zhernakova Yu.V.
(Moscow, Russia) Professor, Dr. of Sci. (Med.), Scientific Secretary, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology

Mirrahimov E.M.
(Bishkek, Kyrgyzstan) Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of M.E. Volsky – M.M. Mirrahimov Faculty Therapy, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy

Muraliev T.M.
(Bishkek, Kyrgyzstan) Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Coronary Heart Disease, M.M. Mirrahimov National Center for Cardiology and Therapy

Stukalova O.V.
(Moscow, Russia) Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology

Chasnoit A.R.
(Minsk, Belarus) Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Heart Rhythm Disturbances, Republican Scientific and Practical Center «Cardiology»

Executive Secretary

Aksenova A.V.
(Moscow, Russia) Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology

Содержание

Консенсус

1.	Жиров И.В., Насонова С.Н., Моисеева О.М., Рехтина И.Г., Супонева Н.А., Аншелес А.А., Барбараш О.Л., Галявич А.С., Дупляков Д.В., Затейщиков Д.А., Саидова М.А., Чайковская О.Я., Шария М.А., Терещенко С.Н. АМИЛОИДОЗ СЕРДЦА: КОНСЕНСУС ЕВРАЗИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ КАРДИОЛОГОВ (ЕАК)	6-39
----	---	------

Оригинальные статьи

2.	Муркамилов И.Т., Сабилов И.С., Муркамилова Ж.А., Фомин В.В., Хакимов Ш.Ш., Юсупов А.Ф., Юсупова З.Ф., Юсупова Т.Ф., Юсупов Ф.А. ГЕОМЕТРИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И СТРУКТУРА ОБЩЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ У ЛИЦ С ХРОНИЧЕСКИМИ НЕИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ	40-47
3.	Зайнобидинов Ш.Ш., Бадоян А.Г., Хелимский Д.А., Баранов А.А., Махмудов М.А., Эралиев Т.К., Цыденова А.Ю., Найденов Р.А., Крестьянинов О.В. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА И ОПТИМАЛЬНОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С МНОГОСОСУДИСТЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНОГО РУСЛА, НЕТОЛЕРАНТНЫХ К АОРТОКОРОНАРНОМУ ШУНТИРОВАНИЮ	48-60
4.	Войнов А.В., Зверев О.Г., Лазарев С.М., Арчакова Л.И., Боков А.Ф., Соколова О.Л., Рогачевская М.А. НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОРОНАРНОГО СИНДРОМА МЕДЛЕННОГО ПОТОКА У БОЛЬНЫХ С ДЛИТЕЛЬНО ТЕКУЩИМ ВОСПАЛЕНИЕМ	62-65
5.	Диневич Е.О., Данилов Н.М., Чазова И.Е. ВКЛАД СТИМУЛЯТОРА РАСТВОРИМОЙ ГУАНИЛАТЦИКЛАЗЫ РИОЦИГУАТА В ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ПОДХОДЕ К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ НЕОПЕРАБЕЛЬНОЙ ФОРМОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ	66-72
6.	Лауар М.Х.Э., Мусаев Н.Д., Родюкова И.С., Григорьевская А.С., Маршала С.Н., Семенякин И.В., Резник Е.В. ХАРАКТЕРИСТИКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У НОСИТЕЛЕЙ МУТАЦИИ ГЕНА HFE	74-80
7.	Абишев А.М., Шлевков Н.Б., Трипотень М.И., Погорелова О.А., Яровой С.Ю., Миронов Н.Ю., Новиков П.С., Балахонова Т.В. ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЗОВ ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПОСЛЕ АРИТМОЛОГИЧЕСКИХ КАТЕТЕРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ	82-87
8.	Крымуква М.А., Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Гаглоева Д.А., Соколов С.Ф., Голицын С.Л. ПРИМЕНЕНИЕ ФИКСИРОВАННОЙ ДОЗЫ КАВУТИЛИДА В СРАВНЕНИИ С АМИОДАРОНОМ ПРИ ПАРОКСИЗМАХ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ	88-94

Обзор

9.	Коняев В.В., Свеклина Т.С., Козлов В.А., Колюбаева С.Н., Кучмин А.Н., Октысюк П.Д., Слизов П.А. МикроРНК КАК АСПЕКТ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	96-103
----	--	--------

Хроника, информация, календарь проведения научных мероприятий

10.	КАЛЕНДАРЬ НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ	104
-----	-------------------------------	-----

Правила для авторов

11.	Правила направления, рецензирования и опубликования статей, направляемых в журнал «Евразийский кардиологический журнал» (редакция правил от сентября 2024 г.): https://www.heartj.asia/jour/about/submissions#authorGuidelines	
-----	--	--

Table of contents

Consensus

1. Igor V. Zhirov, Svetlana N. Nasonova, Olga M. Moiseeva, Irina G. Rekhtina, Natalia A. Suponeva, Aleksey A. Ansheles, Olga L. Barbarash, Albert S. Galyavich, Dmitry V. Duplyakov, Dmitry A. Zateishchikov, Marina A. Saidova, Olga Ya. Tchaikovskaya, Merab A. Shariya, Sergey N. Tereshchenko
CARDIAC AMYLOIDOSIS: CONSENSUS OF THE EURASIAN ASSOCIATION OF CARDIOLOGISTS (EAC) 6-39

Original articles

2. Ilhom T. Murkamilov, Ibrahim S. Sabirov, Zhamila A. Murkamilova, Viktor V. Fomin, Shavkat Sh. Khakimov, Abdulhokim F. Yusupov, Zulkhumor F. Yusupova, Tursunoy F. Yusupova, Furkat A. Yusupov
GEOMETRY OF THE LEFT VENTRICLE AND STRUCTURE OF THE COMMON CAROTID ARTERY IN PERSONS WITH CHRONIC NON-INFECTIOUS DISEASES 40-47
3. Shokhbozbek Sh. Zaynobidinov, Aram G. Badoyan, Dmitrii A. Khelimsii, Alexey A. Baranov, Mamurjon A. Makhmudov, Talant K. Eraliev, Aryuna Yu. Tsydenova, Roman A. Naydenov, Oleg V. Krestyaninov
COMPARATIVE EVALUATION OF LONG-TERM RESULTS OF PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION AND OPTIMAL MEDICAL THERAPY IN PATIENTS WITH MULTIVESSEL CORONARY ARTERY DISEASE NOT ELIGIBLE FOR CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT 48-60
4. Alexey V. Voynov, Oleg G. Zverev, Sergey M. Lazarev, Liudmila I. Archakova, Aleksey F. Bokov, Olga P. Sokolova, Maria A. Rogachevskaya
SOME FEATURES OF SLOW-FLOW CORONARY SYNDROME IN PATIENTS WITH LONG-TERM INFLAMMATION 62-65
5. Ekaterina O. Dinevich, Nikolay M. Danilov, Irina E. Chazova
THE CONTRIBUTION OF THE SOLUBLE GUANYLATE CYCLASE STIMULATOR RIOCIGUAT TO CHANGES IN FUNCTIONAL STATUS AND HEMODYNAMIC PARAMETERS IN THE COMBINED APPROACH TO TREATING PATIENTS WITH INOPERABLE CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION 66-72
6. Mohamed Houcem E. Laouar, Nietkabyi D. Musaev, Irina S. Rodyukova, Aleksandra S. Grigorievskaya, Sergei N. Marshala, Igor V. Semenyakin, Elena V. Reznik
CHARACTERISTICS OF THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN CARRIERS OF THE HFE GENE MUTATIONS 74-80
7. Arthur M. Abishev, Nikolay B. Shlevkov, Maria I. Tripoten, Olga A. Pogorelova, Sergey Yu. Yarovoy, Nikolay Yu. Mironov, Petr S. Novikov, Tatyana V. Balakhonova
POSSIBILITIES OF PREVENTION AND TREATMENT OF DEEP VEIN THROMBOSIS IN THE LOWER LIMBS AFTER ARRHYTHMIA-RELATED CATHETER INTERVENTIONS 82-87
8. Marina A. Krymukova, Nikolay Yu. Mironov, Yulia A. Yuricheva, Diana A. Gagloeva, Sergey F. Sokolov, Sergey P. Golitsyn
CAVUTILIDE (FIXED DOSE) VERSUS AMIODARONE IN PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION 88-94

Review

9. Vladislav V. Konyaev, Tatiana S. Svekline, Vadim A. Kozlov, Svetlana N. Kolyubaeva, Alexey N. Kuchmin, Polina D. Oktysyuk, Pavel A. Slizhov
MIRNA PROFILING AS A DIAGNOSTIC FEATURE OF CONGESTIVE HEART FAILURE. A SCOPING REVIEW 96-103

Current events, information, schedule of scientific activities

10. SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES 104

Author Guidelines

11. Guidelines for submission, peer review and publishing of manuscripts in the "Eurasian Heart Journal" (edition of Guidelines – September, 2024): <https://www.heartj.asia/jour/about/submissions#authorGuidelines>



***Жиров И.В.¹, Насонова С.Н.¹, Моисеева О.М.², Рехтина И.Г.³, Супонева Н.А.⁴,
Аншелес А.А.¹, Барбараш О.Л.⁵, Галявич А.С.⁶, Дупляков Д.В.⁷, Затеищikov Д.А.⁸,
Саидова М.А.¹, Чайковская О.Я.¹, Шария М.А.¹, Терещенко С.Н.¹**

АМИЛОИДОЗ СЕРДЦА: КОНСЕНСУС ЕВРАЗИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ КАРДИОЛОГОВ (ЕАК)

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ул. Академика Чазова, дом 15а, г. Москва 121552, Российская Федерация;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова», ул. Аккуратова, д. 2, г. Санкт-Петербург 197341, Российская Федерация;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский проезд, д. 4, г. Москва 125167, Российская Федерация;

⁴ФГБУ «Российский центр неврологии и нейронаук», Волоколамское шоссе, д. 80, г. Москва 125367, Российская Федерация;

⁵ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6, г. Кемерово 650002, Российская Федерация;

⁶ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, ул. Бутлерова, д. 49, г. Казань 420012, Республика Татарстан, Российская Федерация;

⁷БУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова», ул. Аэродромная, 43, г. Самара 443070, Российская Федерация;

⁸ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, с. 1А, г. Москва 121359, Российская Федерация.

Сведения об авторах:

***Автор, ответственный за переписку: Жиров Игорь Витальевич**, д.м.н., ведущий научный сотрудник, отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. академика Е.И.Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, дом 15а, г. Москва 121552, Российская Федерация, e-mail: izhirov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4066-2661

Насонова Светлана Николаевна, к.м.н., старший научный сотрудник, отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. академика Е.И.Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, e-mail: dr.nasonova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0920-7417

Моисеева Ольга Михайловна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, руководитель НИО некоронарогенных заболеваний сердца, ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, e-mail: moiseeva@almazovcentre.ru, ORCID: 0000-0002-7817-3847

Рехтина Ирина Германовна, д.м.н., зав. отделением гематологии и химиотерапии плазмоклеточных дисплазий, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0001-5440-4340

Супонева Наталья Александровна, д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор РАН, директор, главный научный сотрудник, Института нейрореабилитации и восстановительных технологий, ФГБУ «Российский центр неврологии и нейронаук», г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0003-3956-6362

Аншелес Алексей Аркадьевич, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, отдел радионуклидной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. академика Е.И.Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-2675-3276

Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБНУ «НИИ КПССЗ»; заведующая кафедрой кардиологии, ФГБОУ ВО КГМА Минздрава России, г. Кемерово, Российская Федерация, e-mail: olb61@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4642-3610

Галявич Альберт Сарварович, д.м.н., профессор заведующий кафедрой кардиологии ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, г. Казань, Российская Федерация, e-mail: agalyavich@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4510-6197

Дупляков Дмитрий Викторович, д.м.н., профессор, зам. главного врача по медицинской части, ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова, главный кардиолог Самарской области; заведующий кафедрой пропедевтической терапии с курсом кардиологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-6453-2976

Затеищikov Дмитрий Александрович, д.м.н. профессор, зав. кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ; заведующий первичным сосудистым отделением, ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ», г. Москва, Российская Федерация, e-mail: dz@bk.ru, ORCID: 0000-0001-7065-2045

Саидова Марина Абдулатиповна, д.м.н., профессор, руководитель отдела ультразвуковых методов исследования томографии, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. академика Е.И.Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-3233-1862

Чайковская Ольга Ярославна, врач функциональной диагностики, отдел ультразвуковых методов исследования, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. академика Е.И.Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-2251-1675

Шария Мераб Арчилович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела томографии, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. академика Е.И.Чазова» Минздрава России; профессор кафедры лучевой диагностики, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация, e-mail: mershar@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-0370-5204

Терещенко Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. академика Е.И.Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, e-mail: stereschenko@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9234-6129

АННОТАЦИЯ

Амилоидоз является системным заболеванием, поражающим не только сердечно-сосудистую систему. В документе наиболее широко обсуждается этиология, патогенез, особенности клинического течения двух типов амилоидоза AL- и ATTR. Суммированы данные обновленных международных протоколов и рекомендаций по диагностике амилоидоза. Представлен краткий обзор по методам инвазивной и неинвазивной диагностики и их сочетаниям, для каждой из диагностических опций и инструментов приводится анализ доказательной базы. В статье описан адаптированный алгоритм последовательной

диагностики и дифференциальной диагностики пациентов с подозрением на АКМП с учетом сочетания клинических проявлений и данных обследования. В статье освещена проблема как специфического лечения AL- и ATTR, так и симптоматической терапии, как сердечной недостаточности, нарушений ритма и проводимости, так и неврологических проявлений. Документ будет полезен как врачам первичного звена, так и узким специалистам: кардиологам, неврологам, гематологам и нефрологам.

Ключевые слова: амилоидная кардиомиопатия, транстиретиновая полинейропатия, AL-амилоидоз, ATTR-амилоидоз, клинические рекомендации, диагностика, специфическая терапия

Конфликт интересов. Шария М.А. является членом редакционной коллегии журнала «Евразийский кардиологический журнал», Барбараш О.Л. является членом редакционного совета журнала «Евразийский кардиологический журнал», но они не имеют никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства согласно международным критериям ICMJE. Авторский вклад (по системе Credit): Жиров И.В. – концептуализация, администрирование проекта; Насонова С.Н. – создание черновика рукописи, создание рукописи и её редактирование; Моисеева О.М. – создание рукописи и её редактирование; Рехтина И.Г. –

создание черновика рукописи, создание рукописи и её редактирование; Супонева Н.А. – создание черновика рукописи, создание рукописи и её редактирование; Аншелес А.А. – создание рукописи и её редактирование, визуализация; Барбараш О.Л. – создание рукописи и её редактирование; Галявич А.С. – создание рукописи и её редактирование; Дупляков Д.В. – создание рукописи и её редактирование; Затеищikov Д.А. – создание рукописи и её редактирование; Саидова М.А. – визуализация, создание рукописи и её редактирование; Чайковская О.Я. – создание черновика рукописи, визуализация, создание рукописи и её редактирование; Шария М.А. – создание черновика рукописи, создание рукописи и её редактирование; Терещенко С.Н. – концептуализация, руководство исследованием.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для публикации статьи.

✉ IZHIROV@MAIL.RU

Для цитирования: Жиров И.В., Насонова С.Н., Моисеева О.М., Рехтина И.Г., Супонева Н.А., Аншелес А.А., Барбараш О.Л., Галявич А.С., Дупляков Д.В., Затеищikov Д.А., Саидова М.А., Чайковская О.Я., Шария М.А., Терещенко С.Н. Амилоидоз сердца: консенсус Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК). Евразийский кардиологический журнал. 2025;(4):6-39. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2025-4-6-39>

Рукопись получена: 07.04.2025 | **Рецензия получена:** 15.04.2025 | **Принята к публикации:** 05.08.2025

UDC 616-003.821

LBC 54.101я7-1

<https://doi.org/10.38109/2225-1685-2025-4-6-39>



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

CONSENSUS

***Igor V. Zhiron¹, Svetlana N. Nasonova¹, Olga M. Moiseeva², Irina G. Rekhtina³,
Natalia A. Suponeva⁴, Aleksey A. Ansheles¹, Olga L. Barbarash⁵, Albert S. Galyavich⁶,
Dmitry V. Duplyakov⁷, Dmitry A. Zateishchikov⁸, Marina A. Saidova¹,
Olga Ya. Tchaikovskaya¹, Merab A. Shariya¹, Sergey N. Tereshchenko¹**

CARDIAC AMYLOIDOSIS: CONSENSUS OF THE EURASIAN ASSOCIATION OF CARDIOLOGISTS (EAC)

¹E.I. CHAZOV NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER OF CARDIOLOGY, A.L. MYASNIKOV INSTITUTE OF CLINICAL CARDIOLOGY, 15A AKADEMIKA CHAZOVA ST., MOSCOW 121552, RUSSIAN FEDERATION;

²ALMAZOV NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER, 2 AKKURATOV ST., ST. PETERSBURG 197341, RUSSIAN FEDERATION;

³NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER OF HEMATOLOGY, NOVY ZYKOVSKY PROEZZ, 4, MOSCOW 125167, RUSSIAN FEDERATION;

⁴RUSSIAN CENTER FOR NEUROLOGY AND NEUROSCIENCE, VOLOKOLAMSKOE SHOSSE, 80, MOSCOW 125367, RUSSIAN FEDERATION;

⁵RESEARCH INSTITUTE FOR COMPLEX ISSUES OF CARDIOVASCULAR DISEASES, ACADEMICIAN L.S. BARBARASH BOULEVARD, BUILDING 6, KEMEROVO 650002, RUSSIAN FEDERATION;

⁶KAZAN STATE MEDICAL UNIVERSITY, ST. BUTLEROVA, 49, KAZAN 420012, REPUBLIC OF TATARSTAN, RUSSIAN FEDERATION;

⁷V.P. POLYAKOV SAMARA REGIONAL CLINICAL CARDIOLOGY DISPENSARY, AERODROMNAYA ST., 43, SAMARA 443070, RUSSIAN FEDERATION;

⁸CENTRAL STATE MEDICAL ACADEMY, MARSHAL TIMOSHENKO ST., 19, BUILDING 1A, MOSCOW 121359, RUSSIAN FEDERATION.

Information about authors:

***Corresponding author: Igor V. Zhiron**, Dr. of Scien. (Med.), Leading Researcher, Department of Myocardial Diseases and Heart Failure, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Academician Chazov Street, Building 15a, Moscow 121552, Russian Federation, e-mail: izhirov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4066-2661

Svetlana N. Nasonova, Cand. of Scien. (Med.), Senior Researcher, Department of Myocardial Diseases and Heart Failure, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, e-mail: dr.nasonova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0920-7417

Olga M. Moiseeva, Dr. of Scien. (Med.), Professor, Chief Researcher, Head of the Research Institute for Non-Coronary Heart Diseases, Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russian Federation, e-mail: moiseeva@almazovcentre.ru, ORCID: 0000-0002-7817-3847

Irina G. Rekhtina, Dr. of Scien. (Med.), Head of the Department of Hematology and Chemotherapy of Plasma Cell Dyscrasias, National Medical Research Center of Hematology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-5440-4340

Natalia A. Suponeva, Dr. of Scien. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Director, Chief Researcher, Institute of Neurorehabilitation and Restorative Technologies, Russian Center for Neurology and Neurosciences, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0003-3956-6362

Aleksey A. Ansheles, Dr. of Scien. (Med.), Professor, Leading Researcher, Department of Radionuclide Diagnostics and Positron Emission Tomography, Federal State Budgetary Institution "NMITSK named after Academician E.I. Chazov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-2675-3276

Olga L. Barbarash, Academician of RAS, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Director of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Head of the Cardiology Department, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russian Federation, e-mail: olb61@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4642-3610

Albert S. Galyavich, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Cardiology, Faculty of Advanced Training and Professional Development, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation, e-mail: agalyavich@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4510-6197

Dmitry V. Duplyakov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief Physician for Medical Affairs, V.P. Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Chief Cardiologist of the Samara Region; Head of the Department of Propaedeutic Therapy with a Course in Cardiology, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-6453-2976

Dmitry A. Zateishchikov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy, Cardiology and Functional Diagnostics with a Course in Nephrology, Central State Medical Academy; Head of the Primary Vascular Department, N.E. Bauman City Clinical Hospital No. 29, Moscow, Russian Federation, e-mail: dz@bk.ru, ORCID: 0000-0001-7065-2045

Marina A. Saidova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Ultrasound Tomography Research Methods, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-3233-1862

Olga Ya. Tchaikovskaya, physician of functional diagnostics, Department of Ultrasound Research Methods, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-2251-1675

Merab A. Shariya, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Tomography Department, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology; Professor, Department of Radiation Diagnostics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation, e-mail: mershar@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-0370-5204

Sergey N. Tereshchenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Myocardial Diseases and Heart Failure, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation, e-mail: stereschenko@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9234-6129

SUMMARY

Amyloidosis is a systemic disease affecting not only the cardiovascular system. The paper discusses etiology, pathogenicity, features of clinical course of two types of amyloidosis AL- and ATTR. Data from updated international protocols and recommendations for the diagnosis of amyloidosis are summarized. A brief overview of invasive and non-invasive diagnostic methods and their combinations is provided, with an analysis of the evidence base for each of the diagnostic options and tools. The article describes an adapted algorithm for sequential

diagnosis and differential diagnosis of patients with suspicion of ACM, taking into account the combination of clinical manifestations and examination data. The article covers the problem of specific treatment of AL- and ATTR, as well as symptomatic therapy, both heart failure, rhythm and conduction disorders, and neurological manifestations. The document will be useful both for primary level doctors and narrow specialists: cardiologists, neurologists, hematologists and nephrologists.

Keywords: amyloid cardiomyopathy, transthyretin polyneuropathy, AL-amyloidosis, ATTR-amyloidosis, clinical recommendations, diagnosis, specific therapy

Conflict of interests. Olga L. Barbarash and Merab A. Shariya are members of the editorial board of the Eurasian Journal of Cardiology, but they 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 obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article. The authors did not declare any other conflicts of interest.

Authors' contributions. All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. CRediT author statement: Igor V. Zhirov – conceptualization, supervision; Svetlana N. Nasonova writing – original draft, writing – review & editing; Olga M. Moiseeva – writing – review & editing;

Irina G. Rekhtina – writing – original draft, writing – review & editing; Natalia A. Suponeva – writing – original draft, writing – review & editing; Aleksey A. Ansheles – visualization, writing – review & editing; Olga L. Barbarash – writing – review & editing; Albert S. Galyavich – writing – review & editing; Dmitry V. Duplyakov – writing – review & editing; Dmitry A. Zateishchikov – writing – review & editing; Marina A. Saidova – visualization, writing – review & editing; Olga Ya. Tchaikovskaya – writing – original draft, visualization, writing – review & editing; Merab A. Shariya – writing – original draft, writing – review & editing; Sergey N. Tereshchenko – conceptualization, supervision.

Financing. The study was conducted without financial support.

✉ IZHIROV@MAIL.RU

For citation: Igor V. Zhirov, Svetlana N. Nasonova, Olga M. Moiseeva, Irina G. Rekhtina, Natalia A. Suponeva, Aleksey A. Ansheles, Olga L. Barbarash, Albert S. Galyavich, Dmitry V. Duplyakov, Dmitry A. Zateishchikov, Marina A. Saidova, Olga Ya. Tchaikovskaya, Merab A. Shariya, Sergey N. Tereshchenko. Cardiac amyloidosis: consensus of the Eurasian Association of Cardiologists (EAC). Eurasian heart journal. 2025;(4):6-39. (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2025-4-6-39>

Received: 07.04.2025 | **Revision Received:** 15.04.2025 | **Accepted:** 05.08.2025

ВВЕДЕНИЕ

Амилоидоз — это патологическое состояние, характеризующееся неправильным сворачиванием белка, приводящим к внеклеточному отложению амилоидных фибрилл в различных органах и тканях, вызывая их дисфункцию и определяя *системность заболевания*. Чаще всего поражаются сердце, почки, печень, периферические нервы и вегетативная нервная система. В настоящее время известно 42 белка-предшественника, которые могут являться причиной развития данного состояния [1]. Два основных типа амилоидоза, представляющих интерес для кардиологов, — это транстиретиновый амилоидоз (ATTR) и амилоидоз лёгких цепей (AL). ATTR-амилоидоз возникает в результате отложения неправильно свернутого транстиретина (TTR), ранее известного как преальбумин. TTR синтезируется в печени и переносит витамин А (ретинол) и тироксин, отсюда и его название. AL-амилоидоз, также известный как первичный системный амилоидоз, возникает из-за отложения неправильно свернувшихся лёгких цепей иммуноглобулинов вследствие дискразии плазматических клеток [2]. Амилоидная кардиомиопатия (АКМП) или амилоидоз сердца возникает в результате инфильтрации структур сердца амилоидом, что приводит к утолщению стенок и дисфункции желудочков, формируя гипертрофический и рестриктивный фенотип КМП [3]. Существует два подтипа ATTR-КМП: амилоидоз дикого типа (ATTRwt), ранее известный как «старческий», который вызван отложением неправильно свернутого дикого типа (генетически нормального) транстиретина (TTR) из-за неизвестных механизмов, связанных с возрастом, и наследственный амилоидоз (ATTRv), ранее известный как «семейный», а теперь более точно называемый «мутантным или вариантным» амилоидозом и вызван одной из более чем 130 мутаций гена транстиретина (TTR), которые приводят к нестабильности, неправильному сворачиванию и отложению TTR [1]. До недавнего времени специфической терапии в лечении амилоидоза не существовало, прогноз пациентов оставался крайне неблагоприятным, пациентам можно было предложить лишь симптоматическую терапию ХСН. Однако за последние десять лет был достигнут значительный прогресс в лечении, изменяющем течение заболевания, что даёт надежду на замедление прогрессирования АКМП, улучшение качества жизни и увеличение выживаемости, однако специфическая терапия остается эффективной на ранних стадиях заболевания. Вместе с тем в настоящее время во всем мире существует проблема поздней верификации диагноза, что замедляет начало специфической терапии и, следовательно, приводит к ухудшению прогноза пациентов с АКМП. Диагностика АКМП остается непростой задачей для клиницистов не только в РФ, но и за рубежом. Так около трети пациентов с AL-КМП до правильной постановки диагноза осматривались минимум четырьмя специалистами [4, 5].

В данном консенсусе представлено мнение экспертов относительно диагностики и современных стратегий лечения как ATTR-КМП, так и AL-КМП.

Транстиретиновый амилоидоз относится к группе системных амилоидозов, для которых характерно отложение амилоидных фибрилл в межклеточном пространстве различных тканей, что приводит к прогрессирующей дисфункции органов и систем [6].

ATTRv является генетическим заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования, переменной пенетрантностью и экспрессивностью [7.]. Ген TTR находится в 18 хромосоме, на сегодняшний день было идентифицировано более 130 миссенс-амилоидогенных вариантов TTR [8]. При ATTRwt TTR становится кинетически нестабильным, что увеличивает его склонность к накоплению и отложению в виде амилоидных фибрилл. Точная причина неясна, но, по-видимому, она связана с возрастом [9].

Дестабилизирующие варианты тетрамера (связанные с ATTRv) и/или возрастное нарушение гомеостатических механизмов (в случае ATTRwt) способствуют протеолитическому ремоделированию и диссоциации TTR на мономеры, которые впоследствии неправильно сворачиваются и агрегируют, образуя амилоидные фибриллы, которые откладываются в различных органах, включая сердце [10].

ATTRv имеет разный возраст начала, первичное фенотипическое проявление и течение заболевания, которые в основном определяются конкретным вариантом TTR [11.].

Наиболее распространенным вариантом TTR в мире является p.Val50Met, который эндемичен в регионах Португалии, Швеции и Японии, проявляясь как заболевание с ранним началом (30–40 лет) или поздним началом (50–60 лет) [9]. В Португалии и Японии описана высокая пенетрантность этой мутации: более чем у 90 % носителей p.Val50Met развиваются симптомы к возрасту 50 лет [7].

Наиболее частым вариантом в США и Великобритании является p.Val142Ile. Он также преимущественно идентифицируется у лиц африканского происхождения [12,13] у которых распространенность достигает 3–3,5% [14]. Пенетрантность этого варианта оценивается в 39%.

Вариант p.Thr80Ala присутствует примерно у 1% жителей Северной Ирландии и распространен в Великобритании, США и Австралии [15]. Он часто проявляется как смешанный фенотип (т.е. сердечный и неврологический) с поражением сердца в 90% случаев. Другие варианты, связанные с преимущественным поражением сердца, включают p.Ile88Leu (распространен в Италии) и p.Leu131Met (распространен в Дании) [13].

Клинически ATTR протекает в виде различных вариантов: с преимущественным поражением сердца с развитием кардиомиопатии (ATTR-КМП), с вариантом поражения нервной системы (транстиретиновой амилоидной полинейропатии (ATTR-ПН) или смешанного варианта.

При некоторых генетических вариантах в клинической картине заболевания преобладает кардиомиопатия (например, Val122Ile, Ile68Leu, Thr60Ala, Leu111Met), в то время как другие связаны в первую очередь с полинейропатией (например, Val30Met), но оба проявления заболевания могут наблюдаться в различных соотношениях [16, 17, 18]. Клиническая картина может изменяться в течение жизни, так как амилоид продолжает накапливаться в других тканях; может наблюдаться вариабельность симптомов в пределах одной семьи.

Системный AL-амилоидоз (AL-A) также является жизнеугрожающим заболеванием, при котором аберрантные плазматические клетки (реже В-лимфоциты) продуцируют моноклональные свободные легкие цепи иммуноглобулинов (СЛЦ), которые в составе амилоида откладываются в различных органах, нарушая их структуру и функцию. Согласно последней версии классификации ВОЗ 2024 г. термин «AL — амилоидоз» заменен на «иммуноглобулин ассоциированный амилоидоз» и рассматривается в подразделе «Заболевания, связанные с отложением моноклональных иммуноглобулинов» раздела «Плазмоклеточные новообразования и другие заболевания, связанные с парапротеином» [19].

AL-A — самый частый тип амилоидоза: его диагностируют в 55–68% случаев среди всех вариантов амилоидоза [20, 21]. Заболеваемость AL-A составляет в среднем 10 случаев на 1 миллион населения в год. Важно отметить, что распространенность AL-A за последние 20 лет увеличилась во всех крупных странах с 8 до 51 случая на 1 миллион населения. Рост этих показателей связывают с повышением осведомленности врачей и улучшением диагностики. Распространённость AL-A увеличивается

с возрастом и удваивается в когорте людей старше 65 лет, по сравнению с возрастной группой 35–54 лет. Средний возраст пациентов с AL-A — 63 года [22, 23].

При системном AL-A возможно поражение всех внутренних органов (кроме головного мозга). Наиболее часто в патологический процесс вовлекаются сердце (68–71%) и почки (66–78%), реже — печень (13–16%), нервная система (6–14%), мягкие ткани (13–17%) [24, 25]. У большинства пациентов (64–82%) диагностируют поражение двух и более внутренних органов, но в 18–36% случаев патологический процесс затрагивает только один орган (чаще почки) [25, 26]. При AL-A могут развиваться как тромботические, так и геморрагические осложнения, которые сами по себе ухудшают прогноз.

Однако именно кардиомиопатия является основной причиной смерти (в 61% случаев) пациентов с AL-A, опережая почечную недостаточность и другие осложнения [27]. По этой причине определение стадии при AL-A основано на значениях кардио-маркеров, отражающих степень тяжести поражения сердца и коррелирующими с общей выживаемостью.

Коварство амилоидоза связано с гетерогенностью клинических проявлений, длительным отсутствием специфических симптомов болезни, что рассматривается в качестве основной причины поздней диагностики AL-A. В реальной клинической практике в России медиана времени от первых клинических или лабораторных признаков до установления диагноза составила 25 (1–144) мес. При этом 82% пациентов обследовались у трех и более врачей различных специальностей, чаще у нефролога и кардиолога [26]. По данным зарубежных исследователей, в течение первого года от появления клинических или лабораторных симптомов диагноз AL-A устанавливают лишь у 63% пациентов [28]. К сожалению, у 51% больных заболевание выявляют уже в поздней III стадии (в том числе у 14% пациентов в IIIB стадии) [25].

При AL-A белком предшественником являются моноклональные СЛЦ иммуноглобулинов, секретируемые аберрантными плазматическими клетками, реже лимфоидными клетками костного мозга. Морфологический субстрат при системном

AL-A, в отличие от множественной миеломы, характеризуется чаще небольшим долей аберрантных плазматических клеток в костном мозге (менее 10%) с низкой пролиферативной активностью. Продуцируемые плазматическими клетками моноклональные СЛЦ иммуноглобулинов, соединяясь с белками плазмы, образуют нерастворимые фибриллы (амилоид), которые откладываются внеклеточно в различных органах и тканях. По некоторым данным, важное значение в патогенезе заболевания имеет нарушение протеолиза (деградации белков) [29]. В 74–80% случаев AL-A выявляют секрецию моноклональных легких λ -цепей [25, 30]. Амилоид, откладываясь в тканях, приводит к ремоделированию и дисфункции органов. В экспериментах была доказана также прямая кардиотоксичность циркулирующих амилоидогенных СЛЦ иммуноглобулинов посредством оксидативного стресса, апоптоза кардиомиоцитов, активации митоген-активированной протеинкиназы [31, 32].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АКМП

Клинические проявления амилоидоза являются следствием нарушения функции системы органов (сердечно-сосудистая система, нервная система, желудочно-кишечный тракт, кожа и мягкие ткани, опорно-двигательная система), в ткани которых откладываются амилоидные депозиты. Амилоидоз является системным заболеванием, именно это и объясняет *разнообразие клинической картины* [33, 34]. На рисунке 1 представлена схема поражения различных органов при амилоидозе.

Поражение сердечно-сосудистой системы

Клинические проявления АКМП являются неспецифичными. На первый план выходят симптомы *сердечной недостаточности*: быстрая утомляемость, одышка вплоть до удушья в положении лежа, периферические отеки, которые могут быть чрезвычайно устойчивыми к проводимой мочегонной терапии, асцит. Данная симптоматика развивается ввиду прогрессивного отложения амилоида в интерстициальном пространстве миокарда, что приводит к утолщению стенок всех камер сердца (в первую очередь

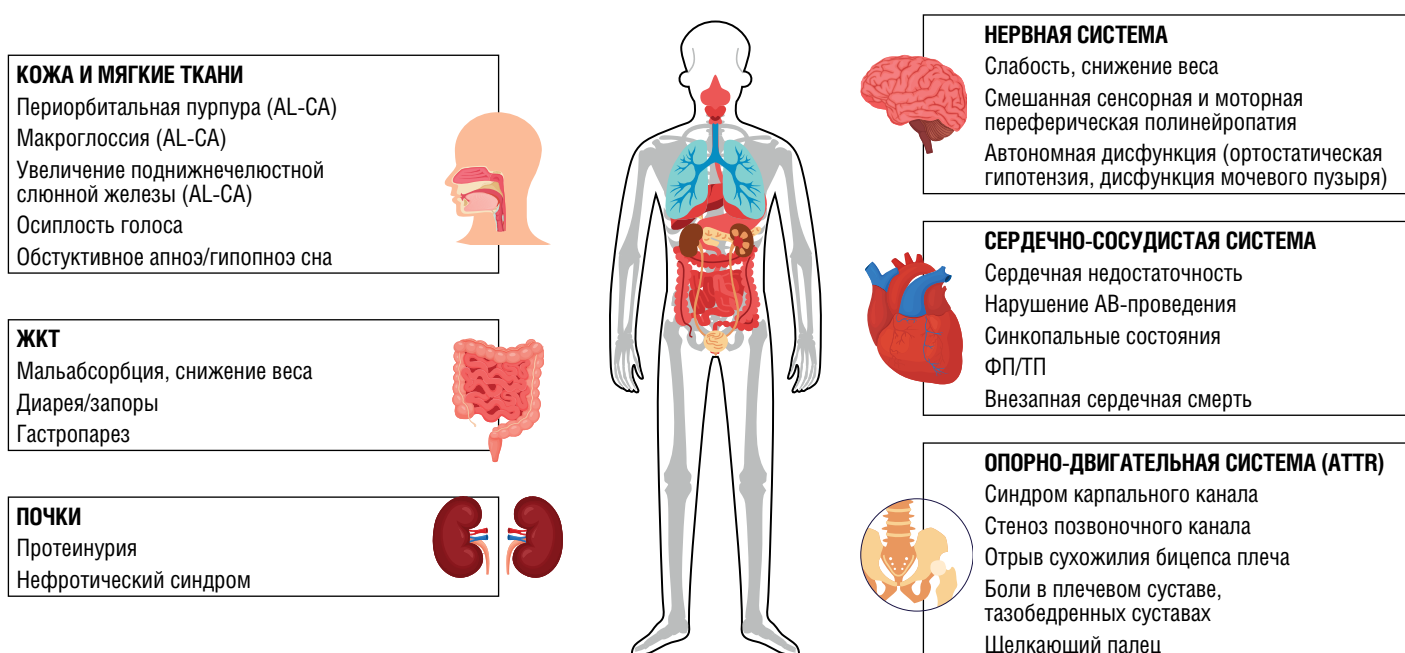


Рисунок 1. Схема поражения различных органов при амилоидозе, приводящих к развитию соответствующей симптоматике (адаптировано из [35])

Figure 1. Scheme of damage to various organs in amyloidosis, leading to the development of corresponding symptoms (adapted from [35])

левого желудочка, затем предсердий и правого желудочка). Утолщение стенок и фиброз лежат в основе диастолической дисфункции, вплоть до тяжелых рестриктивных нарушений, а в стадии декомпенсации развивается прогрессирующая систолическая дисфункция, что приводит к снижению ФВЛЖ [9, 36, 37].

Следует отметить, что при AL-АКМП клинические проявления сердечной недостаточности прогрессируют быстрее, а тяжелые рестриктивные нарушения развиваются и при относительно небольших значениях толщины стенок ЛЖ [38, 39]. Особенностью сердечной недостаточности при АКМП является рефрактерность к проводимой терапии ХСН, в том числе к петлевым диуретикам.

Амилоидная инфильтрация затрагивает и клапанный аппарат сердца, что приводит к диффузному утолщению створок, последующей *клапанной регургитации* различной степени [37] и усугубляет прогрессирование ХСН.

Аортальный стеноз (АС). Распространенность аортального стеноза в группе пациентов с АКМП высока. Риск развития дегенеративного аортального стеноза также как и АТТРwt увеличивается с возрастом. Сочетание АТТР-АКМП и АС встречается в 4–16% случаев у лиц старше 65 лет. Следует отметить, что в популяции пациентов с АС, сочетающимся с низким потоком и градиентом по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), частота выявления увеличивается до 30% [40]. При АС амилоидного генеза происходит отложение амилоидных фибрилл как в толще миокарда желудочков, вызывая утолщение стенок камер, так и в области фиброзного кольца и створок клапана, что приводит к формированию АС. Столь сложные механизмы, прогрессирования гипертрофии миокарда, нарушение диастолической функции при АС затрудняют проведение дифференциальной диагностики и требуют создания особых алгоритмов постановки диагноза АКМП и АС. Формирование АС может происходить не только при АТТР, но и при AL- и AA-амилоидозе [41]. Поскольку оба заболевания имеют схожие клинические и эхокардиографические признаки, диагностика АКМП при наличии АС представляет собой очень сложную задачу из-за наслаивающихся друг на друга клинических данных [41].

Следующим проявлением АКМП являются *нарушения ритма и проводимости*, в ряде случаев они могут предшествовать манифесту симптомов ХСН. Чаще всего развиваются наджелудочковые нарушения ритма: фибрилляция/трепетание предсердий (ФП/ТП) и нарушения проводимости (блокада ножек пучка Гиса и иногда атриовентрикулярная и синоатриальная блокада. ФП/ТП развиваются как по причине отложения амилоидных фибрилл в ткани предсердий, так и по причине дилатации полости ЛП ввиду диастолической дисфункции и клапанной митральной регургитации. [37, 42].

АКМП является заболеванием, при котором крайне высок риск тромбоэмболических осложнений. Это обусловлено не только общеизвестными рисками при ФП/ТП, но и тяжелой степенью нарушения систолы предсердий, приводящей к застою крови в полости предсердий даже при синусовом ритме. [37, 43, 44].

У пациентов с AL-амилоидозом существует и дополнительные факторы, усугубляющие риск тромбоэмболических осложнений не только ввиду изменений со стороны свертывающей системы крови, но и дополнительных рисков на фоне проводимой полихимиотерапии [45].

В клинической картине заболевания может быть и клиника стенокардии, поскольку АКМП связана с провокацией ишемией миокарда ввиду амилоидной инфильтрации эпикардиальных артерий, изменения микроциркуляции [46, 47].

Кроме того, пациенты могут предъявлять жалобы на головокружение, синкопальные и предсинкопальные состояния. Причин для подобных симптомов может быть несколько: нарушение

ритма и проводимости, синдром малого выброса, а также вегетативной дисфункцией и гипотонией [48].

Поражение нервной системы

В основе поражения нервной системы лежит внеклеточное отложение фибриллярного белка (амилоида) преимущественно в волокнах периферических нервов (в эпинеурии, периневрии, эндоневрии, приводя к прогрессирующей аксональной дегенерации толстых и тонких волокон). Клинические проявления могут быть различными.

Медленно и неуклонно прогрессирующая по восходящему типу дистальная симметричная сенсорная, затем сенсо-моторная полинейропатия, при которой в разной степени поражаются как толстые, так и тонкие нервные волокна.

Клиническими симптомами поражения соматических тонких нервных волокон являются:

- нейропатический болевой синдром; парестезии и жжение дистальных отделов конечностей.

Клиническими симптомами поражения вегетативных тонких нервных волокон являются:

- ортостатическая гипотензия, фиксированная тахикардия покоя;
- желудочно-кишечные расстройства: запоры, чередующиеся с диареей, приступы тошноты и рвоты, задержка опорожнения желудка, нарушение моторики ЖКТ;
- тазовые нарушения (задержка или недержание мочи, нейрогенный мочевого пузыря);
- эректильная дисфункция, импотенция;
- нарушение потоотделения, анhidроз.

Клиническими проявлениями поражения толстых нервных волокон являются:

- дистальный симметричный тетрапарез, более выраженный в нижних конечностях;
- гипотрофия и гипотония мышц конечностей, гипо-/арефлексия;
- нарушение поверхностной болевой и глубокой чувствительности по полиневритическому типу, сенситивная атаксия [49-56].

Синдром запястного канала, возникающий в результате отложения амилоидных фибриллярных волокон в удерживателе сгибателей и теносиновиальной ткани в пределах запястного канала, выделяется как самое раннее и распространенное не-сердечное проявление. СЗК приводит не только к болевому синдрому, но и при длительном существовании к гипотрофии мышц кисти.

Примерно у 50% пациентов с АТТРwt наблюдается синдром запястного канала, предшествующий поражению сердца за 5–9 лет [57]. Исследования показывают, что у 10–16% пациентов обнаруживают отложения амилоида в теносиновиальной оболочке во время операции на запястном канале, в то время как АКМП в данный момент наблюдается только у 2% пациентов [58]. Другое исследование продемонстрировало, что скрининг на АКМП после оперативного лечения двустороннего синдрома запястного канала через 5–15 лет определило повышенную распространенность АКМП на 5%. Примечательно, что синдром запястного канала встречался чаще (более 1 из 5 пациентов с диагнозом АКМП) у пожилых мужчин без ожирения (ИМТ <30 кг/м² и возраст ≥70 лет), что свидетельствует о возможности систематического скрининга в отдельных группах пациентов [59].

Симптомный стеноз спинномозгового канала поясничного отдела, вызванный отложением амилоида в желтой связке, встречается исключительно у пациентов с АТТР, особенно у пациентов с АТТРwt. Более чем у трети пожилых людей, пере-

несших операцию по поводу поясничного спинального стеноза, обнаруживается амилоид, и его распространенность увеличивается с возрастом [60].

Спонтанный разрыв дистального сухожилия бицепса, указывающий на отложение ATTR, наблюдается у 33% пациентов с ATTRwt по сравнению с 2,5% распространенностью у пациентов с неамилоидной сердечной недостаточностью [61].

Кроме того, у пациентов с ATTRwt наблюдается более высокая распространенность тотального эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов по сравнению с общей популяцией [62].

Макроглоссия

Увеличение языка в размерах приводит к дискомфорту при разговоре, жевании. Речь становится невнятной, язык часто травмируется. При осмотре выявляют увеличение или утолщение языка с отпечатками зубов по краям.

Симптом наблюдается у 15% больных AL-амилоидозом [63]. Макроглоссия является патогномоничным признаком AL-амилоидоза.

Периорбитальная пурпура («глаза енота»)

Развивается вследствие поражения амилоидом мелких сосудов и их тромбирования с последующим разрывом.

Периорбитальные кровоизлияния наблюдают примерно в 15% случаев [63]. Сочетание периорбитальной пурпуры и макроглоссии считают единственным патогномоничным клиническим признаком AL-амилоидоза [64]. Также перимущественно

для AL-амилоидоза характерно появление геморрагий на коже рук, туловища, лице, в полости рта, которые выявляются у 30-50% больных вследствие поражения амилоидом микроциркуляторного русла кожи, тромбоза и разрыва сосудов [65, 66].

Поражение почек

AL-амилоидоз может манифестировать с поражения почек, что часто проявляется нефротическим синдромом и протеинурией из-за отложения амилоида в клубочках. Примерно в 10% случаев отложение амилоида происходит в почечных сосудах и тубулоинтерстиции, что приводит к почечной недостаточности без значительной протеинурии [67]. В редких случаях AL может проявляться острым повреждением почек, связанным с нефропатией, обусловленной интратубулярными амилоидными отложениями [68].

Поражение почек при ATTR амилоидозе носит более сложный характер: прогрессирование кардиоренального синдрома у пациентов с тяжелой ХСН, при поздних стадиях заболевания отмечается отложение амилоида в почках, что приводит к прогрессированию почечной недостаточности.

Иные нечастые проявления системного амилоидоза

Гепатомегалия, синдром холестаза; осиплость голоса; профузные поносы ввиду развития энтеропатии и вегетативной дисфункции; появление припухлости в поднижнечелюстной области.

Клинические симптомы AL-амилоидоза крайне вариабельны и определяются степенью дисфункции органов, вовлеченных

Таблица 1. Критерии поражения органов при AL-A [адаптировано из 69]
 Table 1. Criteria for organ damage in AL-A [adapted from 69]

Поражение органа	Клинические признаки	Дополнительные методы исследования
Почки	Нефротический синдром, хроническая болезнь почек	1. Исследование суточной мочи на белок — неселективная протеинурия > 0,5 г/сут (чаще нефротического уровня). 2. Повышение уровня креатинина сыворотки, снижение СКФ. 3. Биопсия почки: выявление отложений амилоида в почке
Печень	Сильное похудение, гепатомегалия, желтуха, геморрагический синдром	1. УЗИ: увеличение косого размера правой доли > 15 см в отсутствие сердечной недостаточности. 2. Повышение активности ЩФ более чем в 1,5 раза выше верхнего значения нормы. 3. Коагулопатия
Нервная система:		
периферическая	Симметричная сенсорно-моторная полинейропатия нижних конечностей: онемение, парестезии, боль	1. Электромиография: аксональная сенсомоторная полинейропатия 2. Биопсия кожи: отложение амилоида в интраэпидермальных нервах
автономная	Ортостатическая гипотензия, гастропарез, запор, нарушение мочеиспускания, эректильная дисфункция, осиплость голоса	
Поражение желудка и кишки	Раннее насыщение, тошнота, рвота, запор или диарея, гастропарез, мальабсорбция, кровотечение	Биопсия желудка или кишки: отложение амилоида в строме
Поражение мягких тканей	Макроглоссия, артропатия, поражение кожи, миопатия или псевдогипертрофия мышц, увеличение лимфатических узлов, синдром карпального канала, субмандибулярный отек	Биопсия при миопатии, лимфаденопатии, поражении кожи
Поражение легких	Сухой кашель, одышка	КТ: интерстициальные изменения, плеврит
Поражение щитовидной железы, надпочечников	Гипотиреоз, хроническая надпочечниковая недостаточность	Повышение уровня тиреотропного гормона, снижение уровня кортизола в сыворотке
Другие симптомы	Общая слабость, потеря массы тела, перемежающаяся хромота, кровоточивость	1. Ультразвуковая доплерография сосудов (артерий и вен) нижних конечностей. 2. Исследование содержания в сыворотке фактора X, протромбина

Примечание/Note: КТ — компьютерная томография (CT – computed tomography)

в патологический процесс. К общим проявлениям следует отнести сильное похудение при сохраненном аппетите и без ограничений в диете, наблюдаемое у большинства (76%) пациентов [26]. Клинические признаки поражения сердца при AL-A сходны с ATTR амилоидозом, но сердечная недостаточность прогрессирует быстрее. Развиваются нарушения ритма и проводимости, в том числе жизнеугрожающие, возможны тромбоэмболические осложнения. В ряде случаев клинические признаки могут быть не выражены или отсутствовать, а поражения внутренних органов выявляют только по данным лабораторных или инструментальных методов исследования. Вовлечение других внутренних органов в патологический процесс устанавливается по совокупности клинических данных и результатов дополнительных методов исследования, лишь в отдельных случаях — гистологического исследования [69]. Критерии поражения органов при AL-A приведены в [таблице 1](#).

Вариабельность клинических проявлений в зависимости от типа амилоидоза указана в [таблице 2](#) [52,70].

Таблица 2. Поражение органов при системном амилоидозе [52]

Table 2. Organ damage in systemic amyloidosis [52]

Поражение	AL	ATTRwt	ATTRv
Кардиомиопатия	+++	+++	+++
Нейропатия	+	++	+++
Ортостатические реакции	++	++	+++
Стеноз спинального канала	—	++	—
Синдром карпального канала	+	+++	+++
Отрыв сухожилия бицепса плеча	—	+++	—
Офтальмологические проявления	+/-	+/-	+
Поражение ЖКТ	++	+/-	+
Макроглоссия	+++	—	—
Поражение почек	+++	+/-	+
Поражение печени	++	—	+/-

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА И СТАДИРОВАНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Определение биомаркеров является обязательным не только при АКМП, т.к. стратификация риска пациентов AL-амилоидозом строится на основе их определения (критерии клиники Mayo). Как правило отмечается значительное повышение данных маркеров, которые не соответствуют ни тяжести сердечной недостаточности, ни очаговому повреждению миокарда [71, 72].

Кроме скрининговых задач биомаркеры используются при стадировании заболевания и стратификации риска.

Для ATTRwt предложена система стадирования ([табл. 3](#)) [73].

Таблица 3. Система стадирования ATTRwt [73]

Table 3. ATTRwt staging system [73]

Показатель	Стадия	ОВ в течение 4-х лет, %
тропонин-T (0,05 нг/мл) и NT-proBNP (3000 пг/мл)	I: оба маркера ниже указанных значений	57
	II: один маркер выше порогового значения	42
	III: оба маркера выше указанных значений	18

Впоследствии в другом исследовании, охватывающем как ATTRwt, так и ATTRv, тропонин был заменен на расчетную скорость клубочковой фильтрации (СКФ) [74] ([табл. 4](#)).

Таблица 4. Система стадирования ATTRwt и ATTRv [74]

Table 4. ATTRwt and ATTRv staging system [74]

Показатель	Стадия	ОВ в течение 4-х лет, %
СКФ 45 мл/мин и NT-proBNP (3000 пг/мл)	I: оба маркера ниже указанных значений	69
	II: один маркер выше порогового значения	47
	III: оба маркера выше указанных значений	24

Выделяют 4 стадии ATTR-ПН [1, 16, 75] ([табл. 5](#)).

Таблица 5. Стадии ATTR-ПН [1, 16, 75]

Table 5. ATTR-PN stages [1, 16, 75]

Стадия ATTR-ПН	Клинические проявления
0	бессимптомная (субклиническая)
I	нижний вялый парапарез с минимальными нарушениями ходьбы, дополнительная опора не требуется
II	вялый тетрапарез, более выраженный в нижних конечностях, пациенту требуется при ходьбе опора на трость или костыль
III	выраженный неврологический дефицит, пациент не способен самостоятельно передвигаться, прикован к постели или инвалидному креслу

Система стадирования системного AL-амилоидоза

Наиболее общепринятой системой стадирования AL-A является прогностическая модель Mayo 2004 staging system and its European modifications 2013 and 2015, основанная на маркерах поражения сердца: T- или I-тропонин и NT-proBNP [76]. Общая выживаемость сильно различается в зависимости от стадии AL-амилоидоза. Эти данные представлены в [таблице 6](#).

Таблица 6. Система стадирования системного AL-A (Mayo 2004 staging system and its European modifications 2013 and 2015)

Table 6. Systemic AL-A staging system (Mayo 2004 staging system and its European modifications 2013 and 2015)

Показатель	Стадия	ОВ в течение 3-х лет, %	Медиана ОВ
NT-proBNP 332 нг/л (или BNP 81 нг/л) T-тропонин 0,035 нг/мл (или I-тропонин 0,1 нг/мл)	I: оба маркера ниже указанных значений	100	Не достигнута. 57% больных живы в течение 10 лет
	II: один маркер выше или равен указанным значениям	55	67 мес
	IIIa: оба маркера выше указанных значений, NT-proBNP < 8500 нг/л	52	15 мес
	IIIb: оба маркера выше указанных значений, NT-proBNP > 8500 нг/л	19	4 мес

Последующая система стадирования, включающая разницу между вовлеченными и не вовлеченными свободными легкими цепями (FLC-diff), тропонином-Т и NT-proBNP, определяла стадии I, II, III и IV на основании того, превышал ли один, два или все три фактора референсное значение или находились в пределах нормы. Эта система коррелировала со средней общей выживаемостью 94, 40, 14 и 6 месяцев соответственно [77], но не находит широкого использования в реальной клинической практике.

Весь процесс постановки точного диагноза АКМП можно разделить на скрининг, подтверждение диагноза АКМП и типирование белка-предшественника. Следует еще раз подчеркнуть, что ранняя диагностика и своевременное назначение специфической терапии является основополагающей задачей в лечении АКМП. Только путь раннего выявления и назначения специфической терапии может улучшить прогноз пациентов с АКМП.

СКРИНИНГ ПАЦИЕНТОВ НА АКМП

Скрининг пациентов на АКМП является первым шагом в постановке диагноза. Для своевременной постановки диагноза кардиального амилоидоза наиболее важным аспектом является настороженность врача в отношении нетипичного протекания ХСН. Неспецифическая картина заболевания требует комплексного подхода к ведению пациента и сочетания различных диагностических опций. Каждая из диагностических опций обладает своими показателями безопасности, специфичности и чувствительности. Предлагаемые в международных исследованиях и рекомендациях алгоритмы (1,2,20,27,34,40), адаптированные под отечественную клиническую практику с учетом российских особенностей логики пациента и доступности диагностических опций, позволяют выбрать наиболее безопасный для пациента диагностический путь, который при этом обладает достаточным уровнем специфичности и чувствительности.

Скрининг включает в себя процесс отбора пациентов на основании клинических особенностей протекания СН и данных рутинной диагностики СН. В рамках *первого этапа* у пациента с утолщения стенки левого желудочка до 12 и более мм и наличием хотя бы одного и более специфического признака или «красного флага». Подробные специфические признаки указаны на *рисунке 2*.

Второй этап направлен на подтверждение сердечного амилоидоза.

На этом этапе необходимо проведение расширенной экспертной ЭхоКГ с оценкой деформации миокарда, проведение МРТ сердца с контрастным усилением гадолинием и при необходимости биопсия миокарда или экстрамиокардиальная биопсия.

Третий этап направлен на уточнение типа амилоидоза. Для ATTR-КМП возможен неинвазивный протокол, который предполагает исключение AL-амилоидоза и проведение скинтиграфии миокарда с остеотропными препаратами. Для AL-АКМ необходимо выполнение инвазивного протокола с проведением суррогатной биопсии или биопсии пораженного органа с последующим типированием иммуногистохимическими методами.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АКМП

Электрокардиограмма.

Наиболее частыми изменениями являются (*рис. 3*):

1. Низкий вольтаж на 12-канальной электрокардиограмме (ЭКГ), определяемый как амплитуда QRS менее 5 мм в отведениях от конечностей или менее 10 мм в прекардиальных отведениях. Важно отметить, что только около 35% пациентов с ATTR и 55% пациентов с AL демонстрируют низкий вольтаж, и его отсутствие не исключает диагноз АКМП [79]. АКМП также может проявляться высоким вольтажом на ЭКГ, до 10% этих пациентов имеют признаки ГЛЖ по ЭКГ [80]. Оценивать наличие или отсутствие вольтажных критериев необходимо в строгом соотношении с выраженностью утолщения стенок миокарда ЛЖ на ЭхоКГ. Отсутствие признаков ГЛЖ по данным ЭКГ при утолщенных стенках является диагностическим критерием АКМП [79].
2. Псевдоинфарктный паттерн, наблюдаемый примерно у 50% пациентов [81].
3. Другие признаки ЭКГ, отражающие генерализованную инфилтративную природу АКМП могут включать в себя фибрилляцию предсердий/трепетание, АВ-блокаду различной степени и аномалии комплексов QRS, указывающие на нарушения внутрижелудочковой проводимости [81].

Эхокардиографическое исследование

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) является методом 1-й линии неинвазивной диагностики АКМП.

Несмотря на то, что в настоящее время ЭхоКГ не позволяет дифференцировать различные типы АКМП (AL- и ATTR), тем не менее, она имеет большую ценность в динамическом наблюдении, определении прогноза и оценке эффективности терапии у пациентов [82].

Для АКМП характерно, в первую очередь, симметричное утолщение стенок левого желудочка (ЛЖ), также нередко

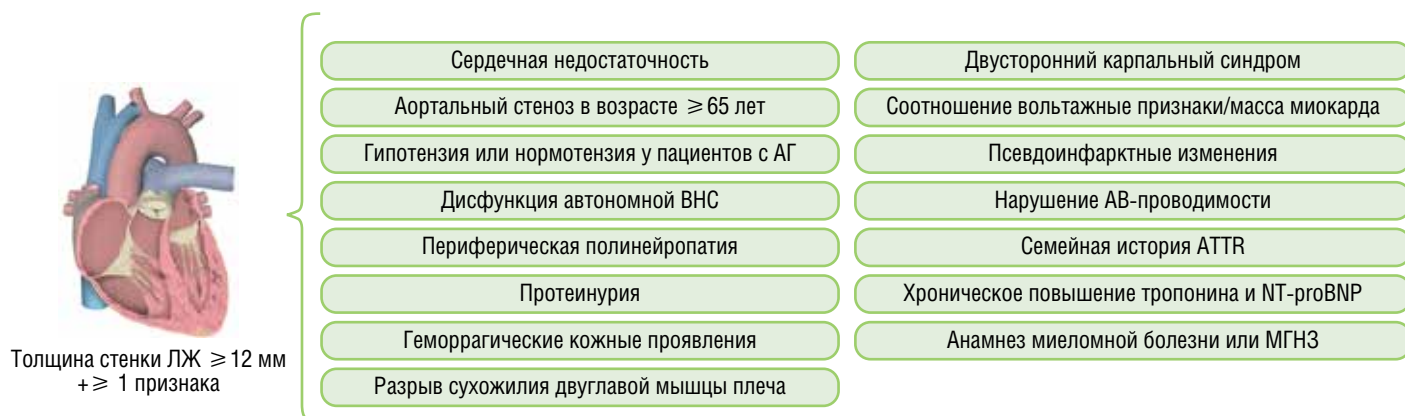


Рисунок 2. Скрининг на АКМП [адаптировано из 78]

Figure 2. Screening for ACM [adapted from 78]

Примечание/Note: АГ — артериальная гипертензия (AG — arterial hypertension), ВНС — вегетативная нервная система (ANS — autonomic nervous system), МГНЗ — моноклональная гаммапатия неопределенного значения (MGUS — monoclonal gammopathy of undetermined significance)

оказывается вовлеченным в патологический процесс миокард правого желудочка (ПЖ) [83, 84, 85] (рис. 4).

По мере прогрессирования заболевания происходит формирование рестрикции желудочков, с прогрессирующей диастолической и систолической дисфункцией, в ряде случаев поражаются и клапанный аппарат сердца [85, 86] (рис. 5).

АКМП протекает под масками различных фенотипов (рестриктивный, гипертрофический, в сочетании с аортальным стенозом, с минимальными структурными изменениями и т.д.). Особую сложность представляет диагностика заболевания при минимальных структурных изменениях сердца у пациентов с более выраженными экстракардиальными проявлениями, например, при ATTR-амилоидозе и начальной стадии заболевания при AL-амилоидозе [85].

Тем не менее, выделяют несколько ЭхоКГ-признаков, позволяющих заподозрить АКМП у пациентов, имеющих соответствующие клинические симптомы [82, 87, 88]:

1. Утолщение стенок левого желудочка (≥ 12 мм) и ПЖ при отсутствии каких-либо других вероятных причин гипер-

трофии и увеличение показателя относительной толщины стенок ЛЖ (ОТС) $>0,42$.

2. Непропорционально низкий вольтаж комплексов QRS на ЭКГ при наличии утолщенных стенок ЛЖ.
3. Расширение обоих предсердий.
4. Диастолическая дисфункция (ДД) $\geq$ II степени с повышенным давлением наполнения ЛЖ.
5. Снижение ранней диастолической скорости движения септальной и латеральной части митрального кольца (<5 см/сек) по данным тканевого миокардиального доплеровского (ТМД) исследования.
6. Парадоксальный низкопоточковый, низкоградиентный аортальный стеноз (АС).
7. Перикардиальный выпот.
8. Утолщение межпредсердной перегородки ($>0,5$ см) и створок клапанов.
9. Сохраненная фракция выброса левого желудочка при низком индексированном ударном объеме.

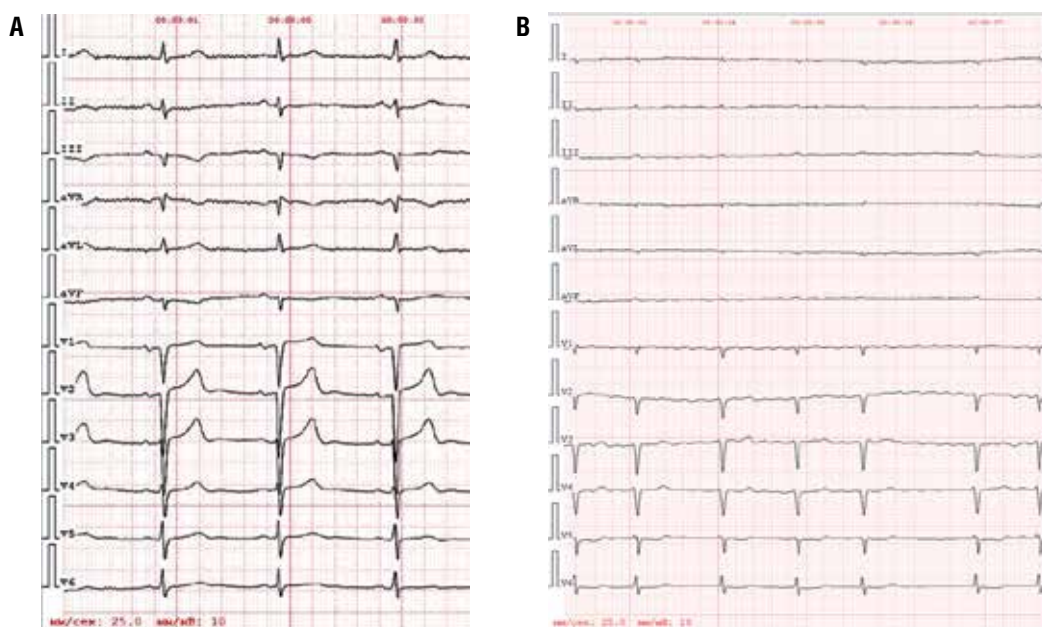


Рисунок 3. ЭКГ пациентов с амилоидной кардиомиопатией [выполнено авторами]. А – Синусовый ритм, ЧСС 58 уд/мин. Низкий вольтаж комплексов QRS в отведениях от конечностей. Паттерн qs III, aVF, V1-V2, недостаточный прирост зубца r в отведениях V3-V4. В – Ритм фибрилляция предсердий, ЧЖС 45-88 уд/мин. Низкий вольтаж комплексов QRS в большинстве отведений. Паттерн QS в грудных отведениях (V2-V5).

Figure 3. EKG patients with amyloid cardiomyopathy [done by the authors]. А – Sinusoidal rhythm, TCS 58 UD/min. Low votaly of QRS complexes in the branches from the extremities. Pattern qs III, aVF, V1-V2, insufficient increase r wave in the branches V3-V4. В – Rhythm of the atrial fibrillation, HCS 45-88 UD/min. Low tension of QRS complexes in most of the ventricles. Pattern QS in the thoracic ventricles (V2-V5).

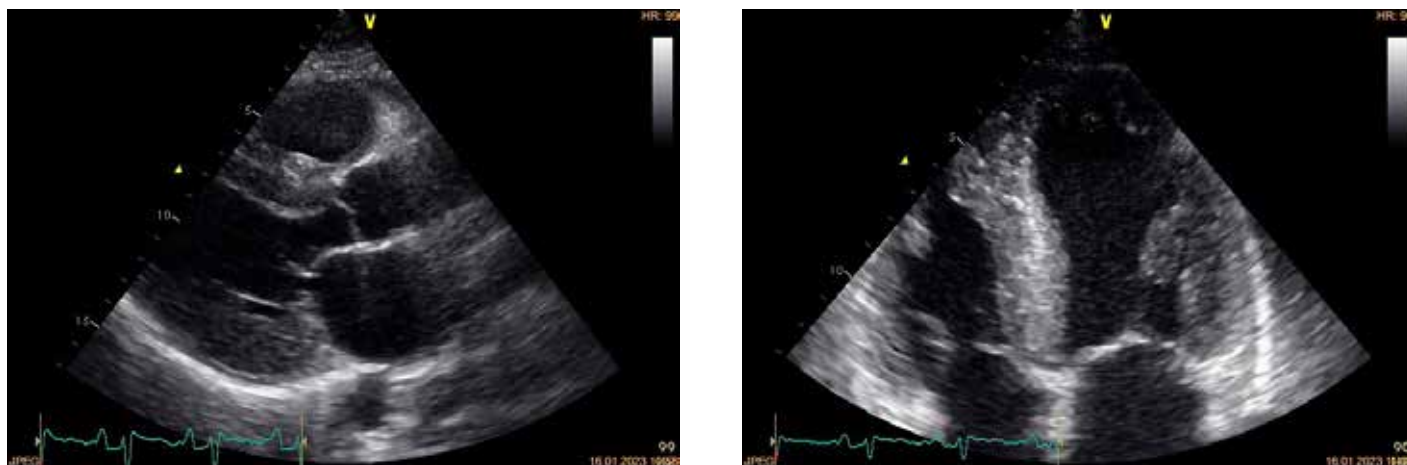


Рисунок 4. Пациент с AL-амилоидозом и утолщением стенок ЛЖ и ПЖ [выполнено авторами]

Figure 4. Patient with AL amyloidosis and thickening of the LV and RV walls [performed by the authors]

Однако, данные эхокардиографические признаки в отдельности обладают недостаточной специфичностью, особенно на ранних стадиях заболевания [88]. В настоящее время также нельзя отнести к характерным признакам АКМП специфический «блеск» миокарда, описываемый ранее в литературе, в силу своей субъективности и низкой чувствительности [84, 86].

Сочетание ЭхоКГ параметров с результатами других методов исследования повышает точность диагностики АКМП. Например, наличие перикардального выпота и симметричного утолщения стенок ЛЖ при низковольтных комплексах QRS позволяет заподозрить АКМП [88, 89, 90].

Применение современных эхокардиографических технологий, таких как, спекл-трекинг ЭхоКГ (СТЭ), расширяет возможности диагностики. Характерная картина по данным СТЭ в виде снижения продольной деформации базальных и средних сегментов ЛЖ с сохраненной деформацией верхушечных сегментов является наиболее чувствительным и специфичным признаком АКМП (рис. 6).

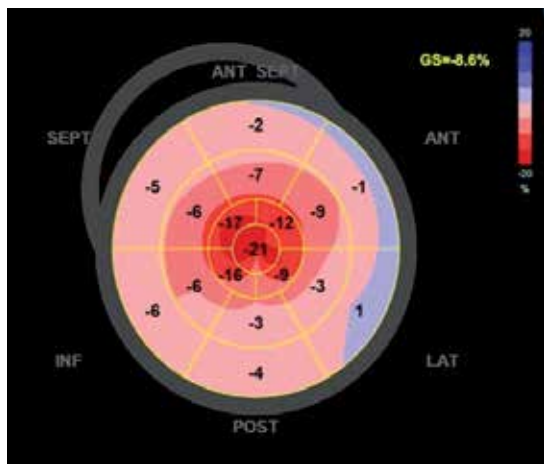


Рисунок 6. Характерный паттерн нарушения глобальной продольной деформации ЛЖ в виде базально-апикального градиента: снижения деформации базальных и средних сегментов левого желудочка (бледно-голубой и розовый цвет) с сохраненной деформацией верхушечных сегментов (красный цвет) [выполнено авторами]

Figure 6. Characteristic pattern of global longitudinal deformation of LG in the form of basal-apical gradient: reduction of deformation of basal and middle segments of left ventricle (pale blue and pink color) with preserved deformation of apex segments (red color) [performed by the authors]

У пациентов с другими причинами утолщения стенок ЛЖ (аортальным стенозом или гипертрофической кардиомиопатией) определяется снижение глобальной продольной деформации ЛЖ в зонах локализации фиброза и асимметричной гипертрофии [82, 91]. Это лежит в основе дифференциально-диагностического подхода при ЭхоКГ.

Кроме того, с целью повышения точности в диагностике АКМП используются коэффициенты глобальной продольной деформации:

- 1) Соотношение деформации в апикальных сегментах к сумме деформации в средних и базальных сегментах $>1,0$ [92].
- 2) Отношение деформации апикальной части МЖП к базальной $>2,1$ [93].
- 3) Отношение фракции выброса ЛЖ к показателю деформации (ФВ/GLSavg) $>4,1$ [94].

Вероятность наличия АКМП при оценке параметров эхокардиографии оценивается следующим образом [88, 95]:

1. Признаки, с высокой вероятностью указывающие на АКМП: утолщение стенок миокарда ЛЖ, преимущественно симметричного характера, характерный паттерн нарушения глобальной продольной деформации, выраженная диастолическая дисфункция (по рестриктивному типу), снижение ранней диастолической скорости движения септальной и латеральной части митрального кольца по данным тканевого миокардиального доплеровского исследования.
2. Не вызывает подозрений: нормальная толщина стенок ЛЖ, нерасширенные предсердия, нормальные скорости по данным тканевого доплеровского исследования, нормальный показатель глобальной продольной деформации ЛЖ с отсутствием базально-апикального градиента деформации.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика АКМП проводится с заболеваниями, имеющими схожие ЭхоКГ признаки [83, 87, 88, 96, 97, 98, 100, 101] (табл. 7).

Следует отметить, что в ряде случаев гипертрофия миокарда при АКМП может быть длительным единственным признаком заболевания. В этой ситуации обязательное проведение генетического исследования больных ГКМП должно включать в себя и определение патогенных вариантов, ассоциированных с амилоидозом. Генетический скрининг дает возможность выявить от 0,3% [197] до 5,8% [198] мутаций в гене TTR.

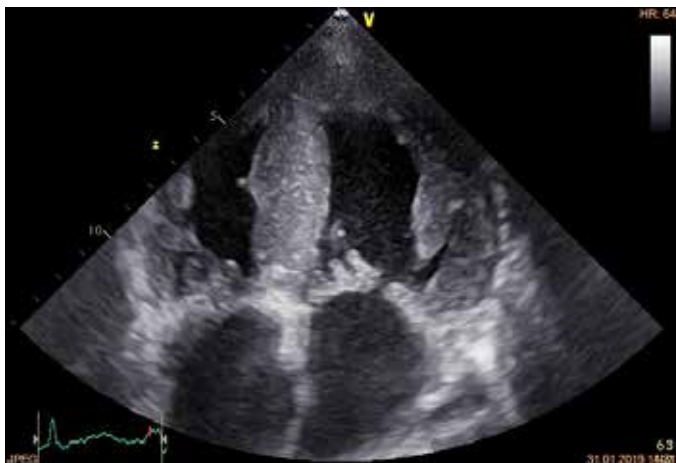


Рисунок 5. Пациентка с ATTR-амилоидозом и поражением клапанного аппарата [выполнено авторами]

Figure 5. Patient with ATTR amyloidosis and valvular lesions [performed by the authors]

Основные моменты

1. Комплексную трансторакальную эхокардиографию, включая анализ глобальной продольной деформации следует проводить всем пациентам с необъяснимым утолщением стенок ЛЖ и имеющим соответствующие клинические симптомы [82, 88].
2. С целью повышения диагностической точности ЭхоКГ параметры следует сочетать с электрокардиографическими, клиническими, биомаркерными и другими результатами обследования [88].
3. Применение современных ЭхоКГ технологий, таких как оценка работы и деформации миокарда ЛЖ, а также деформации ПЖ и ЛП у пациентов с различными типами АКМП может быть перспективным в плане дальнейшего изучения данной патологии [102, 103, 104].

Магнитно-резонансная томография сердца.

Магнитно-резонансная томография сердца (МРТ сердца) является одним из наиболее информативных неинвазивных

методов визуализации, которая позволяет не только оценить морфологические и функциональные параметры сердца, но и выявить специфические изменения в миокарде, обусловленные инфильтрацией амилоидными фибриллами [95, 105]. Структурная и функциональная оценка сердца возможна благодаря различным методикам МРТ, такими как кино-режим, отсроченное контрастирование, картирование миокарда, измерение внеклеточного объема, оценка деформации [106].

Оценка морфологических и функциональных изменений. МРТ «золотой» стандарт для измерения объемов ЛЖ, ПЖ, массы миокарда, фракции выброса (ФВ). Морфологическая и функциональная оценка при амилоидозе сердца показывает типичные черты рестриктивной кардиомиопatii: утолщение стенки левого желудочка (ЛЖ >12 мм), преимущественно в базальных сегментах, как правило, концентрическую гипертрофию при AL-А и асимметричную при ATTR; сохраненную или сниженную систолическую функцию ЛЖ (ФВ ЛЖ <60%); уменьшенный конечно-диастолический объем (<90 мл) со сниженным индексом ударного объема ЛЖ (<35 мл/м²); расшире-

Таблица 7. Дифференциальная диагностика АКМП [83, 87, 88, 96, 97, 98, 100, 101]

Table 7. Differential diagnosis of ACM [83, 87, 88, 96, 97, 98, 100, 101]

ЭхоКГ-признак	АКМП (ATTR/AL)	ГКМП	Неконтролируемая артериальная гипертензия	АС	Болезнь Фабри	Саркоидоз
Утолщение стенок ЛЖ	Преимущественно симметричное утолщение стенок ЛЖ, однако при ATTR-типе возможен асимметричный вариант	Чаще асимметричное, нередко выявляется SAM-феномен и обструкция выносящего тракта ЛЖ	Симметричный характер утолщения	Симметричный характер утолщения	Чаще симметричного характера с вовлечением папиллярных мышц	Утолщение очагового характера, возможно истончение базальной части МЖП
Расширение полостей предсердий	Преимущественно оба предсердия расширены, иногда непропорционально степени утолщения стенок ЛЖ	Чаще ЛП	Чаще ЛП (зависит от тяжести заболевания, пропорционально ГЛЖ)	Чаще ЛП (зависит от тяжести заболевания, пропорционально ГЛЖ)	Чаще ЛП (пропорционально утолщению стенок ЛЖ)	Возможно
ДД	Чаще ≥ II степени с повышенным давлением наполнения ЛЖ	Преимущественно I-II степени	Преимущественно I-II степени	Преимущественно I-II степени, при длительном течении тяжелого АС возможно нарушение III степени	Преимущественно I-II степени, III степень наблюдается редко, за исключением самых поздних стадий заболевания	Преимущественно I-II степени, возможно нарушение III степени (редко)
Перикардальный выпот	Возможен (чаще для AL)	Нехарактерен	Нехарактерен	Нехарактерен	Нехарактерен	Возможен
Поражение клапанного аппарата	Преимущественно при ATTR-типе; наиболее распространенными формами клапанных поражений являются: аортальный стеноз (чаще – низкопоточный, низкоградиентный АС), митральная и трикуспидальная регургитация тяжелых степеней	Формирование значимой митральной регургитации, за счёт SAM-феномена	Нехарактерно	Выраженный кальциноз АК. Согласно эпидемиологическим данным [99], 15% пациентов с аортальным стенозом имеют АКМП. С целью оценки вероятности наличия АКМП у пациентов с АС была разработана шкала RAISE [98]	Может быть утолщение створок митрального и аортального клапанов, редко клинически значимые	Редко
Показатель глобальной продольной деформации	Снижение GLS (<-15%) с признаками базально-апикального градиента	Показатель GLS снижен, с преимущественным снижением в областях локализации фиброза	Возможно снижение, отсутствие типичного паттерна	Возможно снижение, отсутствие типичного паттерна	Менее выраженное снижение GLS, с преимущественным снижением в области базальных сегментов задней-боковой стенки	GLS глобально или очагово снижен, отсутствие типичного паттерна

ние биатриовентрикулярной области (левое предсердие >41 мм, правое предсердие >44 мм); утолщение межпредсердной перегородки (≥ 6 мм); перикардальный и плевральный выпот; позволяет выявить субклинические изменения сократительной способности миокарда (МР-стрейн). Улучшение показателей глобального продольного стрейна может предшествовать изменениям традиционных функциональных параметров и служить ранним индикатором ответа на лечение [107, 108].

Контрастирование является наиболее характерным и хорошо изученным МР-признаком амилоидоза сердца, это классический, хотя и не ранний паттерн. Гадолиний, накапливается во внеклеточном пространстве, которое значительно расширено при амилоидной инфильтрации миокарда. Типичные находки на постконтрастных изображениях: диффузное субэндокардиальное или трансмуральное накопление контраста с циркулярным распределением, не соответствующим зонам кровоснабжения коронарных артерий [109]. По данным метаанализа чувствительность контрастирования составила 85%, специфичность 92% [110].

При AL-амилоидозе чаще наблюдается диффузное субэндокардиальное контрастирование, которое может распространяться на правый желудочек, предсердия и межпредсердную перегородку. Иногда может отмечаться трансмуральное контрастирование. При ATTR амилоидозе контрастирование также носит диффузный характер, но чаще имеет трансмуральное распределение, особенно в базальных и средних сегментах левого желудочка. Может наблюдаться более гетерогенное распределение препарата по сравнению с AL-амилоидозом [108, 111]. Диагностическая чувствительность отсроченного контрастирования составляет 84% при специфичности 80% [112].

T1- и T2-картирование. Картирование основано на оценке времени релаксации ткани. Это временной промежуток, который необходим миокарду для возврата в исходное состояние после воздействия радиочастотного импульса. Нативное, без введения контраста значения T1-картирования оценивает продольную релаксацию. Показатели T1-картирования высокие при фиброзе, инфильтрации или отеке. При кардиальном амилоидозе T1 >1100 мс на томографах 1,5 тесла (норма 950–1050 мс). Чувствительность и специфичность методики 92% и 91% соответственно, и она незаменима при противопоказаниях к контрастированию. Значения нативного T1 при AL-амилоидозе обычно выше по сравнению с ATTR формой [113, 114].

T2-картирование также бесконтрастная методика, оценивает время поперечной релаксации. Чувствительна к миокардиальному отеку. У пациентов с AL-амилоидозом нативные значения T2 – 63 мс, существенно превышая показатели при ATTR – 56 мс и у здоровых лиц – 51 мс [110].

ECV (Extracellular Volume) – фракция внеклеточного объема. ECV рассчитываются на основе пре- и постконтрастного T1 с учетом гематокрита. У здоровых лиц значения ECV 23–28%, тогда как при амилоидозе достигают 54% для ATTR и 51% при AL. По данным Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой визуализации и Американской кардиологической ассоциации значения ECV >40% высоко подозрительны на амилоидоз. Высокие значения ECV указывают на обширное накопление амилоида в миокарде, что приводит к прогрессирующей дисфункции. Повышение ECV регистрируется на ранних стадиях заболевания, когда накопление контраста еще может отсутствовать, что делает метод ценным маркером раннего выявления и мониторинга терапии [108, 112, 17].

Дифференциальная диагностика с помощью МРТ. Магнитно-резонансная томография позволяет эффективно дифференцировать кардиальный амилоидоз от других состояний, вы-

зывающих утолщение миокарда [111].

Для гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) характерна асимметричная гипертрофия, а паттерн отсроченного контрастирования обычно очаговый, интрамуральный, локализованный в местах наибольшего утолщения. ECV при ГКМП повышен только в зонах фиброза, в то время как при амилоидозе сердца он диффузно и значительно увеличен по всему миокарду [95].

При гипертонической болезни, аортальном стенозе развивается концентрическая гипертрофия левого желудочка, но без характерных изменений T1 значений и ECV, а также без специфического паттерна, наблюдаемого при амилоидозе [108].

В отличие от амилоидоза значительно снижены значения T1 при болезни Фабри. Контрастирование если и присутствует, обычно локализуется в базальных сегментах заднебоковой стенки левого желудочка и не имеет диффузного субэндокардиального паттерна [108]. Внутри группы амилоидозов критично дифференцировать ATTR от AL формы, поскольку тактика лечения различается. Как отмечено выше, по одним лишь МР-критериям надежно разделить типы амилоидоза сложно, но некоторые отличия имеются.

При AL-амилоидозе нередко наблюдается выраженный отек миокарда по данным T2-картирования, связанный с токсическим действием свободных легких цепей. Значение T2 $\geq 59,2$ мс позволяет диагностировать AL-амилоидоз с чувствительностью 83% и специфичностью 95%. Контрастирование при AL обычно субэндокардиальное (вплоть до панцирного по всему эндокарду), распространяется на правый желудочек, предсердия и межпредсердную перегородку.

Отек менее характерен для ATTR, а контрастирование часто трансмуральное или очаговое. Масса миокарда при ATTR-амилоидозе зачастую больше, чем при AL (при ATTRwt толщина стенок может превышать 15–17 мм, тогда как при AL редко >15 мм). Показано, что нативный T1 и ECV повышены при обоих типах и достоверно не различаются. Таким образом, для уточнения типа амилоидоза требуются дополнительные методы [115, 116, 117].

Таким образом, в мультимодальном диагностическом алгоритме амилоидоза сердца МРТ занимает строго отведенное место метода второй линии. МРТ проводится после выявления подозрительных изменений на ЭхоКГ и позволяет: верифицировать диагноз с помощью тканевой характеристики, оценить тяжесть поражения и прогноз пациента, провести дифференциальную диагностику с другими причинами гипертрофии ЛЖ. Хотя МРТ не позволяет абсолютно достоверно дифференцировать ATTR и AL-амилоидоз без дополнительных тестов, она предоставляет ключевые данные, которые в комплексе с результатами сцинтиграфии, лабораторными исследованиями на моноклональный белок и биомаркерами сердечной недостаточности, а при необходимости — биопсией, формируют основу для точного диагноза.

Несмотря на высокую точность, МР-диагностика амилоидоза сердца имеет определенные ограничения. К ним относятся противопоказания к введению гадолиния у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, вариабельность референсных значений между различными МРТ-системами и необходимость стандартизации протоколов исследования.

Биопсийные методы диагностики

Биопсийные методы относятся к инвазивной диагностике. Эндомиокардиальная биопсия — «золотой стандарт» при постановке диагноза.

Первым шагом в диагностике ATTR-КМП является обязательное подтверждение вовлеченности сердечной ткани в поражение амилоидом [95, 118–120]. До появления современного комплекса методов неинвазивной диагностики (сцинтиграфия

в сочетании с лабораторными тестами, исключающими AL-A) [120] единственным достоверным способом верификации диагноза была эндомикардиальная биопсия. После окрашивания конго красным, независимо от степени толщины стенки левого желудочка (ЛЖ), наблюдается красно-кирпичный цвет и зеленое свечение (эффект двойного лучепреломления) в поляризованном свете, что свидетельствует об отложении масс амилоида [121, 122]. За идентификацией амилоида должна следовать классификация белка амилоидных фибрилл для уточнения типа амилоидоза, прогнозирования клинического течения заболевания и подбора терапии. Мировым золотым стандартом определения типа амилоида остается масс-спектрометрия, иммуногистохимия или иммуноэлектронная микроскопия [123]. Однако существуют технические трудности для рутинного их применения, связанные преимущественно с низкой доступностью оборудования преимущественно только в федеральных многопрофильных или научных центрах.

Экстракардиальная биопсия в качестве альтернативы эндокардиальной биопсии

При отсутствии возможности или отказа пациента от проведения эндомикардиальной биопсии в настоящее время для подтверждения диагноза амилоидоза сердца также может использоваться комбинация экстракардиальной биопсии (как правило, биопсия подкожно-жировой клетчатки, слюнных желез, слизистой оболочки прямой кишки, почек) в сочетании с подтверждением поражения сердца с помощью неинвазивных методов обследования функции сердца. Однако даже для AL-амилоидоза частота выявления составляет всего от 50% до 80% [105], при том, что это максимальный показатель среди всех видов амилоидоза. Для ATTR этот показатель существенно ниже, поскольку данный тип амилоидных фибрилл отличается слабой конгофилией даже в сердечной ткани, и по этой причине выявить этот тип амилоида не всегда удается даже при повторных биопсиях из разных органов и тканей [52]. В любом случае подтверждение отложения амилоида при экстракардиальной биопсии должно сочетаться либо с характерными признаками кардиального амилоидоза по данным эхокардиографии, при отсутствии альтернативной причины увеличения толщины стенки ЛЖ, либо характерными признаками при МРТ сердца, проведенной с контрастным усилением гадолинием [120, 124, 125].

Особенности диагностики полинейропатии у пациентов с АКМП

Наличие у пациента старше 30 лет клинических проявлений идиопатической прогрессирующей сенсорной/сенсо-моторной полинейропатии в сочетании с «красными флагами» ATTR-амилоидоза, является основанием для подозрения на ATTR-ПН. В связи с чем необходимо проводить дифференциальную диагностику, используя лабораторные, инструментальные и молекулярно-генетические методы исследования для своевременной верификации диагноза [75, 16, 52, 53, 126].

При опросе пациента следует обратить внимание на семейный анамнез, уточнить наличие у близких родственников прогрессирующей полинейропатии, болезней сердца, смертей в возрасте до 50 лет от сердечно-сосудистой недостаточности. Также необходимо учесть срок прогрессирования заболевания, наличие сопутствующих соматических заболеваний, оценить токсикологический анамнез.

Физикальное обследование

Необходимо провести общий осмотр с оценкой индекса массы тела, кожных покровов, наличия отеков и костно-суставных деформаций. Оценка неврологического статуса проводится по

стандартной методике. Важно проанализировать функции вегетативной нервной системы – определить степень потоотделения, измерить ЧСС в покое, провести ортостатическую пробу [75, 16, 52, 127].

Лабораторные диагностические исследования.

С дифференциально-диагностической целью пациентам с прогрессирующей полинейропатией необходимо провести исследования:

- общего и развернутого биохимического анализов крови (исключить наличие сопутствующих соматических заболеваний);
- анализа крови на RW, ВИЧ, гепатиты В и С (для исключения инфекционной природы);
- уровень в крови витаминов В12 (цианокобаламин) и В9 (фолиевая кислота), гомоцистеина (для исключения дефицитарного генеза);
- общего анализа мочи (исключение сопутствующего поражения почек, т.к. микроальбуминурия – ранний признак поражения почек при ATTR-ПН. В 32–36 % случаев микроальбуминурия предшествует развитию полинейропатии у бессимптомных носителей патогенной мутации при наследственной форме ATTR-ПН. При прогрессировании болезни в общем анализе мочи выявляется протеинурия) [128].

Неинвазивные инструментальные диагностические исследования.

- Основным инструментальным методом исследования периферических нервов у пациентов с подозрением на ATTR-ПН является электронейромиография (ЭНМГ). В большинстве случаев у пациентов выявляется генерализованный, симметричный, сенсо-моторный невралгический уровень поражения аксонального характера и нейрофизиологические признаки сопутствующего двустороннего карпального туннельного синдрома. Во время проведения исследования температура кожи должна поддерживаться в области ладони на уровне не ниже 33 °C и наружной лодыжки не ниже 30 °C. Следует помнить, что функцию тонких нервных волокон ЭНМГ-исследование не оценивает [129].
- С целью объективизации вегетативных нарушений проводится исследование тонких нервных волокон: анализ вариабельности ритма сердца и/или комплексное вегетативное кардиотестирование по D. Ewing (ортостатическая проба, проба Вальсальвы, проба с глубоким управляемым дыханием, проба с изометрическим напряжением), вегетативные вызванные потенциалы, количественное сенсорное тестирование, тилт тест, конфокальная микроскопия роговицы [127].
- При наличии сопутствующих клинических признаков поражения ЦНС с диагностической и дифференциально-диагностической целью может быть проведено МРТ головного мозга с контрастным усилением [130, 131].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТИПА АМИЛОИДОЗА

Неинвазивный метод: скintiграфия миокарда с пирофосфатом

Выполнение скintiграфии миокарда с остеотропными радиофармпрепаратами (РФП) рекомендуется для неинвазивной верификации TTR-амилоидоза у пациентов с имеющимися характерными признаками амилоидоза сердца по данным ЭхоКГ и/или МРТ.

Скintiграфическое исследование проводится с одним из сле-

дующих РФП: 99mTc-пирофосфат (РФП, наиболее доступен в России), 99mTc-метилен-дифосфонат (MDP), 99mTc-гидроксиметилтен-дифосфонат (HDP) и 99mTc-3,3-дифосфоно-1,2-пропано-карбоксилатная кислота (DPD), используемых в основном в Европе. Интенсивное накопление этих РФП в миокарде специфично для TTR-амилоидоза. При AL-амилоидозе оно отмечается лишь у пациентов с продвинутой и терминальной стадией заболевания. Механизм накопления данных РФП состоит в связывании с ионами кальция и микрокальцификатами, образующимися при разрушении кардиомиоцитов при длительном отложении в миокарде амилоидных конгломератов.

Протокол сцинтиграфии миокарда включает в себя прицельное планарное исследование и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОЭКТ) сердца через 3 часа после инъекции РФП активностью не менее 20 мКи. Рекомендуется использование детекторов с LEHR-коллиматорами и КТ-подсистемы эмиссионного томографа. Планарное исследование включает запись в передней проекции с набором 1 млн. импульсов в матрицу 128x128 при зуме 1.46. ОЭКТ/КТ выполняется без ЭКГ-синхронизации (в случае Grade 3 при необходимости можно провести исследование с ЭКГ-синхронизацией и дальнейшим построением полярных карт) в 32-64 проекции по 30с с расположением детекторов под 90° в матрицу 64x64 при зуме 1.85. КТ может выполняться в низкодозовом режиме, без введения контрастного вещества. При реконструкции проекций крайне рекомендуется использование наилучших итеративных алгоритмов, поставляемых производителем.

Интерпретация планарного исследования включает расчет от-

ношения интенсивности счета в области сердца по отношению к контралатеральной стороне (Н/С). Значение Н/С $\geq 1,5$ является характерным для ATTR-амилоидоза, однако не является строгим критерием положительного результата теста. Томографическое исследование необходимо для подтверждения накопления РФП в миокарде, а не в полостях сердца и других прилежащих структурах (ребрах, в зонах воспаления, в т.ч. в клапанах сердца, в зоне ателектаза легкого), при этом рекомендуется совмещение с данными КТ для надежной анатомической локализации, позволяющей избежать ложно-положительного результата исследования.

Оценка интенсивности накопления РФП в миокарде выполняется по томографическим изображениям по шкале Perugini: Grade 0 — отсутствие накопления в миокарде (возможно накопление РФП в пуле крови желудочков), Grade 1 — видимое накопление в миокарде, его интенсивность ниже, чем в костных структурах (грудине, позвонках, ребрах), Grade 2 — интенсивность накопления в миокарде сравнима с костными структурами, Grade 3 — интенсивность накопления в миокарде выше, чем в костных структурах. Grade 2-3 является характерным для ATTR-амилоидоза, как дикого типа, так и вариантного (рис. 7).

Согласно консенсусному алгоритму неинвазивной диагностики амилоидоза сердца [105,123] у пациентов с характерными признаками амилоидоза по данным ЭхоКГ/MPT, Grade 2/3 по данным ОЭКТ и отсутствием моноклональных белков по данным лабораторных исследований, диагноз TTR-амилоидоза сердца может считаться установленным без проведения биопсии, что является показанием для назначения специфической терапии.

Сцинтиграфия миокарда с фосфатными комплексами так-

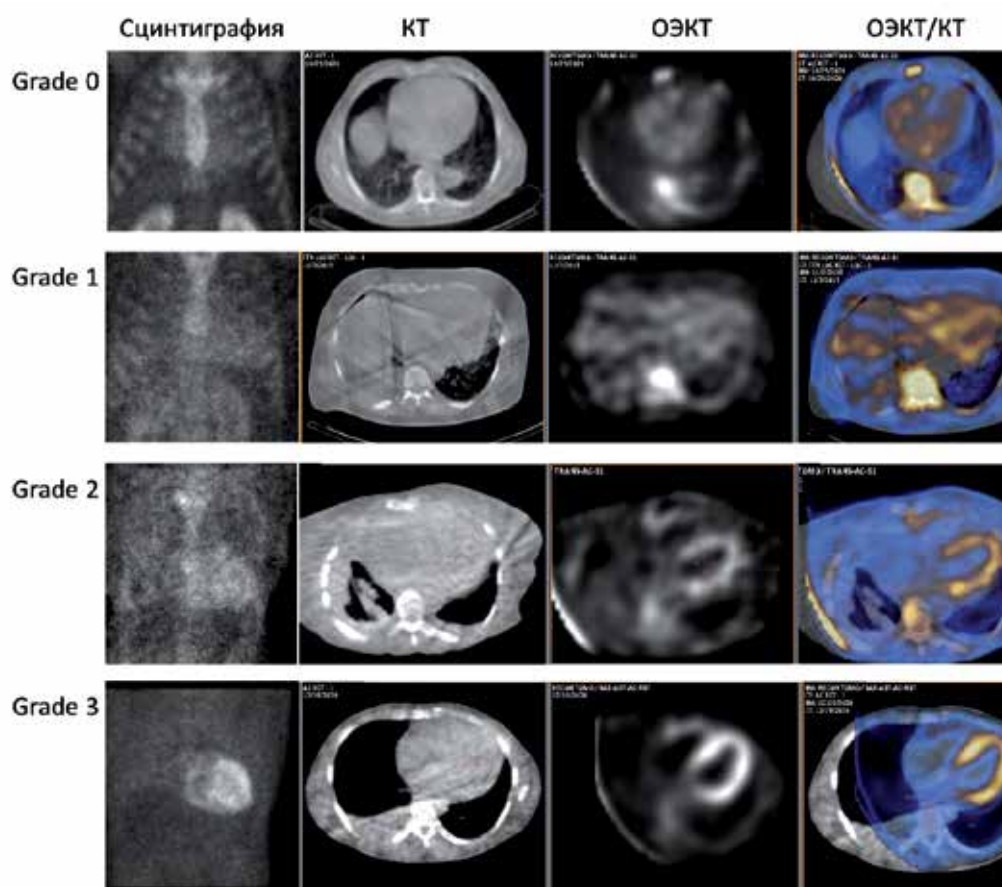


Рисунок 7. Варианты накопления остеотропного РФП в сердце при проведении сцинтиграфии миокарда в целях диагностики амилоидоза. Grade 2-3 является характерным для ATTR-амилоидоза [выполнено авторами]

Figure 7. Variants of osteotropic radiopharmaceutical accumulation in the heart during myocardial scintigraphy for the diagnosis of amyloidosis. Grade 2-3 is characteristic of ATTR amyloidosis [performed by the authors]

же может использоваться для динамического наблюдения за пациентами с TTR-амилоидозом для оценки эффекта специфической терапии, для скрининга и выявления начального повреждения миокарда у родственников пробандов по ATTRh, а также для оценки тяжести повреждения миокарда при AL-амилоидозе.

Недавние публикации показали, что некоторые ситуации также могут привести к ложно-положительному сердечному поглощению. Эти ситуации всегда следует учитывать при интерпретации результатов сцинтиграфии [95]. Ситуации, связанные с другими типами амилоидоза:

- AL-амилоидоз. Локализация радиофармпрепарата в сердце при сцинтиграфии может наблюдаться примерно у 30% пациентов с AL-амилоидозом [105]. Поэтому сцинтиграфия обязательно должна дополняться тестами для исключения ложно-положительного результата из-за клональной дискразии, характерной для AL-амилоидоза.
- AApoAI, AApoAII, ApoAIV и Aβ2M амилоидоз. Данные типы амилоидозов характеризуется высокой тропностью к поражению почек. Для дифференциальной диагностики может потребоваться генетическое тестирование и гистологическое подтверждение.

Иные ситуации:

- Кардиотоксичность гидроксихлорохина. Исключается путем опроса пациента, может потребовать гистологического подтверждения.
- Переломы ребер, кальцификаты клапанов. Необходимо уточнение о недавних травмах и операциях в анамнезе, для дифференциальной диагностики рекомендуется использовать ОФЭКТ для определения поглощения РФП миокардом.
- Недавний инфаркт миокарда (<4 недель). При подозрении по результатам расспроса или установленном факте необходимо использовать ОФЭКТ для обнаружения диффузного поглощения в миокарде.

В мировой клинической практике описаны три типа ситуаций, в которых сцинтиграфия дает ложно-отрицательный результат.

Прежде всего, это некоторые варианты генетически-обусловленного ATTRv — в частности, Phe84Leu ATTRv, Ser97Tyr ATTRv. При наличии четкой клинической картины, характерной для ATTR амилоидоза, а также семейного анамнеза и/или полинейропатии, отрицательные и сомнительные результаты сцинтиграфии могут являться показанием к проведению генетического тестирования для исключения данных вариантов [132,133].

Второй вариант — это начальные стадии заболевания или легкая форма, при которых сцинтиграфия оказывается неинформативна из-за недостаточного развития поражения тканей. В этой ситуации неинвазивная диагностика невозможна, и обязательным дополнительным методом для верификации диагноза будет гистологическое подтверждение [123, 134].

Третий тип ситуаций включает в себя некорректный интервал между введением технеция и проведением сцинтиграфии, причем ошибки могут быть как при снижении, так и при увеличении регламентированного времени [95]. В этих ситуациях рекомендуется повторное исследование.

Скрининг на наличие моноклональных белков

С целью исключения моноклональной дискразии и постановки диагноза AL-амилоидоза проводят электрофорез белков с иммунофиксацией сыворотки крови и мочи на наличие свободных цепей иммуноглобулинов [135, 136]. Чувствительность теста на определение свободных легких цепей (СЛЦ) иммуно-

глобулинов в сыворотке крови и мочи составляет 99%. К обязательным тестам относят: исследование сыворотки крови на наличие свободных легких цепей, исследование сыворотки крови/мочи с последующей иммунофиксацией (FLC, SPIE, UPIE) [15, 34, 95]. Сочетание SPIE, UPIE и количественного определения FLC в сыворотке имеет чувствительность 99% для выявления аномального проамилоидотического предшественника при AL-амилоидозе [95].

Важно подчеркнуть, что электрофорез белков сыворотки крови и мочи всегда должен сопровождаться иммунофиксацией для увеличения чувствительности исследования [137]. При интерпретации низкого уровня аномальных моноклональных антител или средних значений соотношения каппа/лямбда цепей могут быть ложноотрицательные и ложноположительные результаты, если у пациента есть сопутствующее поражение почек (наиболее характерное для AA типов системных амилоидозов), поскольку у пациентов с ХБП при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) уменьшается почечный клиренс поликлональных СЛЦ и возрастает их сывороточная концентрация [138]. Однако в связи с отсутствием референсных значений, применяемый согласно тяжести ХБП, необходимо ориентироваться на совокупность клинико-лабораторных показателей пациента [34]. В ряде случаев может потребоваться консультация гематолога.

При получении положительных результатов сцинтиграфии (2-3 степень), дополненных исключением AL-амилоидоза по всем трем лабораторным критериям, специфичность такой комплексной диагностики ATTR составляет практически 100% [95]. Тем не менее, наличие ЭхоКГ или МРТ критериев является обязательным для уточнения стадии заболевания и степени вовлеченности сердечной ткани [95, 139, 120]

Алгоритм постановки диагноза ATTR-КМП

Алгоритм постановки диагноза ATTR-КМП, подробно представленный на рисунке 8, включает в себя сцинтиграфию для оценки степени поражения сердца ATTR и гематологические тесты (ГТ) для исключения AL. Сочетание результатов сцинтиграфии и гематологических тестов дают несколько возможных сценариев дальнейшего диагностического поиска.

При наличии отрицательных ГТ тестов принципиальным вопросом диагностики является подтверждение поражения амилоидозом ткани сердца как ключевой причины КМП и СН. Для этого необходимо выполнить сцинтиграфию, комбинация с результатами которых дает три варианта:

1. В случае, если сцинтиграфия не покажет накопления амилоида в сердечной ткани, вероятность наличия амилоидоза сердца минимальна. Однако, при существенном прогрессировании симптомов нетипичной СН, в дальнейшем может быть рекомендовано повторное обследование или биопсия сердечной ткани.
2. В случае, если сцинтиграфия выявляет 2-3 степень накопления РФП в сердечной мышце **при отрицательном ГТ**, то вероятность наличия ATTR практически 100%, и диагноз может быть поставлен без проведения дополнительной биопсии сердечной ткани. Тем не менее, для типирования ATTR амилоидоза и оценки прогноза течения заболевания рекомендовано дополнительное проведение генетического тестирования.
3. В случае, если сцинтиграфия выявляет 1 уровень накопления РФП, невозможно однозначно подтвердить факт наличия амилоидоза сердца. Для его исключения или установления необходимо доказать вовлеченность миокарда в патологический процесс. Для этого целесообразно

провести биопсию ткани сердца или можно провести экстракардиальную биопсию, обязательно сопровождаемую МРТ исследованием сердца. Однако, вероятность выявления ATTR сердца при экстракардиальной биопсии по данным международных исследований составляет не более 25-ти процентов. Поэтому наличие отрицательного результата не позволит исключить амилоидоз и будет необходимо проведение кардиальной биопсии.

При наличии положительных ГТ тестов, любого результата сцинтиграфии миокарда и наличии специфических признаков поражения миокарда по МРТ сердца с контрастированием, амилоидоз сердца высоковероятен, однако окончательное суждение о типе амилоидоза возможно вынести только после проведения инвазивных методов диагностики.

Генетическое тестирование

Несмотря на возраст пациента в случаях с установленным диагнозом ATTR-КМП обязательно проведение секвенирования гена TTR для точной дифференциальной диагностики между ATTRwt и ATTRv. Выявление патогенного/вероятно патогенного варианта TTR оказывает значительное влияние на лечение и прогноз пациентов, а также позволяет проводить семейный скрининг, раннее выявление и последующее наблюдение за заболевшими членами семьи [87].

Генетическое консультирование необходимо для бессим-

птомных родственников, учитывая вариабельность пенетрантности и экспрессивности амилоидоза ATTRv [87].

Алгоритм постановки диагноза AL-КМП

Обязательным этапом обследования при подозрении на системный AL-А является исследование моноклональной секреции методом электрофореза, иммунофиксации белков сыворотки и мочи с обязательным определением содержания СЛЦ иммуноглобулинов в сыворотке. Среди различных методов диагностики предпочтительна нефелометрия, которая позволяет надежно верифицировать повышение СЛЦ иммуноглобулинов [140].

При подозрении на AL-амилоидоз обязательным этапом диагностики является его обнаружение в тканях. Начало терапии без гистологического подтверждения AL-А недопустимо. К скрининговому методу выявления отложения амилоида относят исследование подкожного жира, который получают путем аспирации из передней брюшной стенки. Однако следует учесть, что дальнейшее типирование амилоида в аспирате подкожного жира возможно только методом масс-спектрометрии. С учетом более распространенного иммуногистохимического метода типирования в качестве материала целесообразно использовать биоптаты органов или тканей. На первом этапе диагностики целесообразно выполнить биопсию «легкодоступного» локуса (то есть локуса, биопсия которого не сопряжена с риском тяжелых осложнений). К таким локусам помимо под-

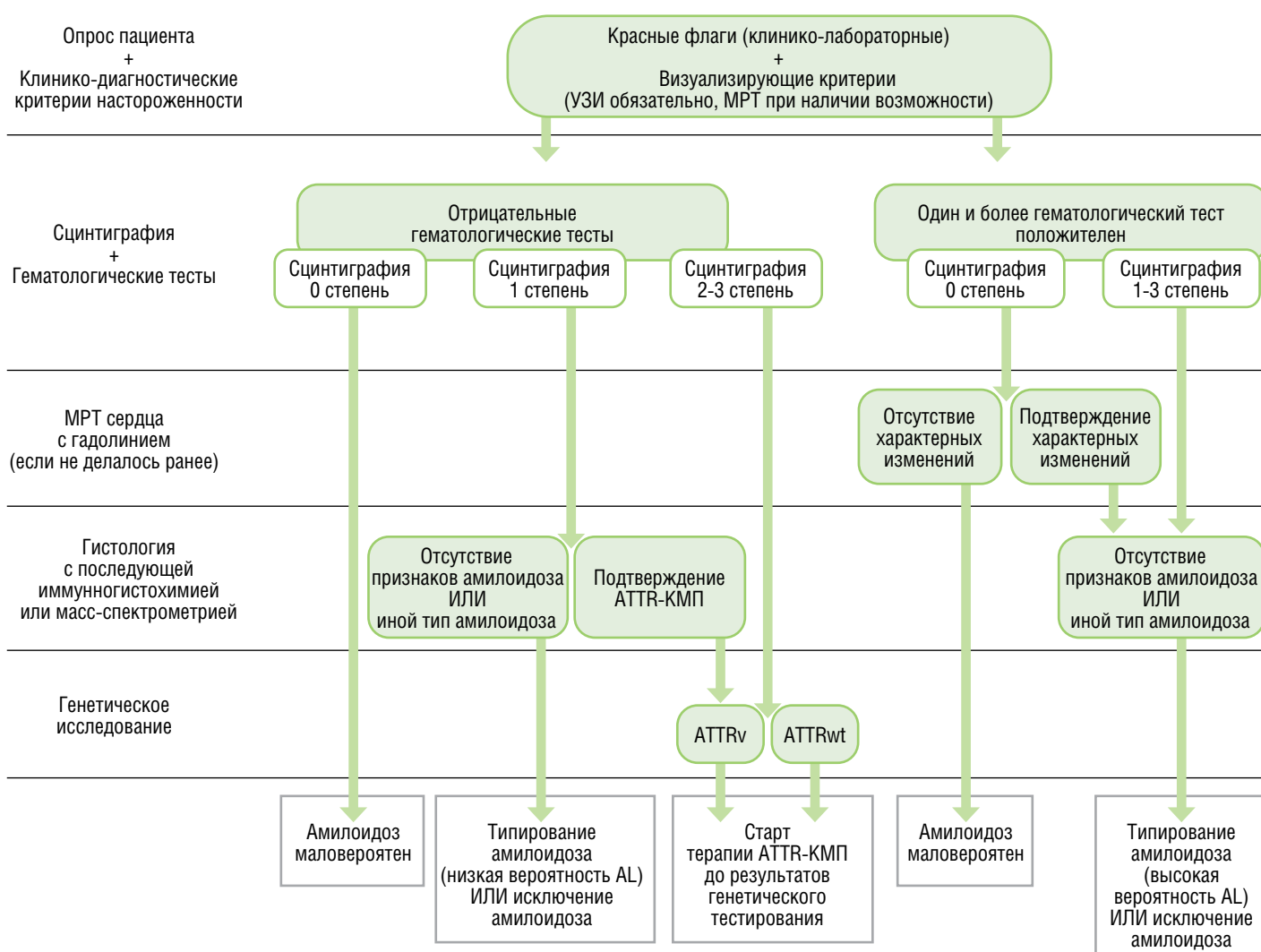


Рисунок 8. Алгоритм диагностики ATTR-КМП [10,15,40]

Figure 8. ATTR-KMP diagnostic algorithm [10,15,40]

кожно-жировой клетчатки живота относится малая слюнная железа, двенадцатиперстная или прямая кишка, костный мозг [141, 142, 143]. При системном AL-A в трепанобиоптате костного мозга амилоид обнаруживают в 53-69% случаев, в подкожно-жировой клетчатке — в 36-75%, в биоптате двенадцатиперстной кишки — у 70% больных. При биопсии 2-3 локусов хотя бы в одном из них удается обнаружить амилоид у 76-89% больных [26, 144]. При отсутствии амилоида в биоптатах «доступных» органов выполняют биопсию пораженного органа (почки, сердца, печени) [145]. Возможно выполнение биопсии почки и на первом этапе обследования, если этот метод диагностики часто используют в лечебном учреждении. Биопсию печени в связи с риском кровотечения рекомендуют выполнять трансюгулярным доступом [141].

Для выявления амилоида выполняют гистохимическое исследование на парафиновом блоке биоптата ткани с окраской конго-красным, с последующим обязательным исследованием в поляризационном микроскопе. Далее проводится типирование амилоида на срезах с парафинового блока с предшествующей ферментативной обработкой и использованием FITC-конъюгированных антител (на первом этапе) к легким λ и κ цепям с последующей оценкой иммуногистохимических реакций в люминесцентном микроскопе.

- Для установления диагноза системного AL-A достаточно обнаружение амилоида в одном локусе, поражение остальных органов устанавливают на основании клинических и инструментальных данных. Биопсия всех органов, подозрительных на отложение амилоида, не рекомендуется.
- Обнаружение амилоида и моноклональной секреции не достаточно для установления диагноза AL-A, т.к. плазмоклеточная дискразия может быть не связана с амилоидозом (например, при транстиретиновом амилоидозе сопутствующую моноклональную гаммапатию выявляют у 39-49% пациентов) [146]. В этой связи типирование амилоида обязательно во всех случаях, когда устанавливают

диагноз AL-A.

- Обнаружение амилоида в костном мозге без поражения внутренних органов (сердца, печени, почек, периферической нервной системы, мягких тканей) не является основанием для установления диагноза AL-A.

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ТРАНСТИРЕТИНОВОГО АМИЛОИДОЗА

Специфическая терапия ATTR направлена на уменьшение синтеза или отложения амилоидных масс в различных органах и тканях. Опираясь на схему патогенеза ATTR можно выделить несколько направлений в лечении ATTR: 1) подавление синтеза TTR в печени, 2) стабилизация TTR, приводящая к подавлению деградации тетрамерной структуры TTR на отдельные мономеры, что приводит к замедлению процесса амилоидогенеза и 3) воздействие на уже отложившиеся амилоидные фибриллы в тканях. Крайнее направление является экспериментальным. Эти направления представлены на рисунке 9.

Наиболее изученными и нашедшими более широкое применение являются стабилизаторы TTR. Первым препаратом в лечении ATTR является тафамидис, этот же препарат зарегистрирован на территории Российской Федерации. Однако с учетом быстро развивающегося фармакологического обеспечения, считаем необходимым описать и другие перспективные препараты, которые имеются в мире на данный момент времени.

Тафамидис

Тафамидис является пероральным стабилизатором TTR, который избирательно связывается с участками связывания тироксина TTR, стабилизируя тетрамер TTR и замедляя диссоциацию TTR на мономеры, тем самым предотвращая образование фибрилл и отложение в тканях [147].

Первым крупным исследованием, доказавшим эффективность тафамидиса было ATTR-ACT — в многоцентровом, международном, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании, в которое было включено 441

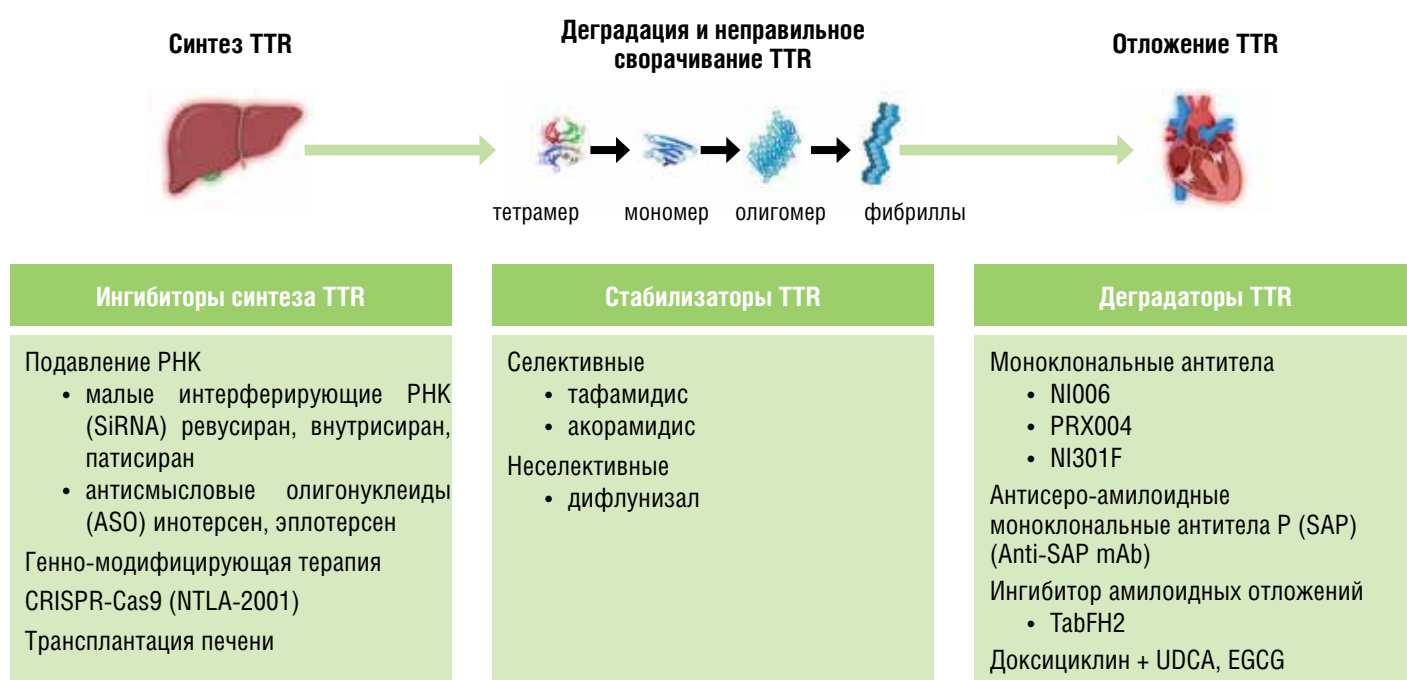


Рисунок 9. Схема действия препаратов, существующих для лечения ATTR [35]

Figure 9. Scheme of action of drugs available for the treatment of ATTR [35]

пациента, 106 с ATTRv и 335 с ATTRwt (76,0%). Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:2:2 для приема тафамидиса 20 мг (n=88) и тафамидиса 80 мг (n=176) или соответствующего плацебо (n=177) один раз в день в течение 30 месяцев в дополнение к стандартной терапии (например, диуретикам). Лечение назначалось стратифицированным по наличию или отсутствию варианта генотипа TTR, а также по исходной тяжести заболевания (класс NYHA). Пациенты, перенесшие трансплантацию, были исключены из данного исследования. Первичной точкой была обозначена смертность от всех причин, а также частота госпитализаций по сердечно-сосудистым заболеваниям. Вторичными конечными точками были изменение результатов теста 6-минутной ходьбы по сравнению с исходным уровнем к 30-му месяцу и общий итоговый балл по Опроснику качества жизни по кардиомиопатии Канзас-Сити (KCCQ-OS), где более высокие баллы указывали на лучшее состояние здоровья. Исследование продемонстрировало, что общая смертность и частота госпитализаций от сердечно-сосудистых заболеваний были ниже среди 264 пациентов, получавших тафамидис, чем среди 177 пациентов, получавших плацебо ($P < 0,001$). Тафамидис ассоциировался с более низкой общей смертностью, чем плацебо (78 из 264 [29,5%] против 76 из 177 [42,9%]; отношение рисков 0,70; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,51–0,96), и более низкой частотой госпитализаций по сердечно-сосудистым заболеваниям с относительным отношением риска 0,68 (0,48 в год против 0,70 в год; 95% ДИ 0,56–0,81). На 30-м месяце применение тафамидиса также ассоциировалось с более низкой скоростью снижения дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой ($P < 0,001$) и более низкой скоростью снижения балла по шкале KCCQ-OS ($P < 0,001$). Частота и характер побочных эффектов были схожими в обеих группах [148, 149].

В дальнейшем данное исследование было пролонгировано, все пациенты группы тафамидиса продолжили прием препарата, а пациенты плацебо переведены на него, но в различных дозах. Данное исследование продемонстрировало, что тафамидис в дозах 80 и 20 мг эффективно снижал смертность и частоту госпитализаций по сердечно-сосудистым заболеваниям у пациентов с ATTR-СМ, однако данные о долгосрочной выживаемости и отсутствие опасений по поводу безопасности, связанных с дозировкой, подтвердили, что тафамидис в дозе 80 мг является оптимальной дозой [150].

Кроме того, в дальнейшем пролонгация исследования ATTR-ATC + LTE подтвердила преимущество в выживаемости в долгосрочной перспективе, причем медиана наблюдения составила 58,5 месяцев в группе непрерывного приема тафамидиса (n=176) и 57,1 месяцев в группе перехода от плацебо к тафамидису (n=177). Исследователи зарегистрировали 79 (44,9%) смертей в группе непрерывного приема тафамидиса и 111 (62,7%) в группе перехода от плацебо к тафамидису (коэффициент риска 0,59 [95% ДИ 0,44–0,79]; $P < 0,001$). Кроме того, смертность снижалась как в группе непрерывного приема тафамидиса (по сравнению с плацебо к тафамидису) у пациентов с ATTRv (0,57 [0,33–0,99]; $P = 0,05$), так и ATTRwt (0,61 [0,43–0,87]; $P = 0,006$). Так же такая же достоверная динамика отмечалась как у пациентов с ХСН ФК I-II NYHA (0,56 [0,38–0,82]; $P = 0,003$), так и с ФК III (0,65 [0,41–1,01]; $P = 0,06$) [151]. Полученные результаты подчеркивают важность ранней диагностики и лечения транстиретиновой амилоидной кардиомиопатии.

Следует отметить, что теоретические основы механизма действия данного препарата, а также результаты крупномасштабных исследований могут приводить лишь к замедлению прогрессирования заболевания. Однако ряд клинических наблюдений

демонстрирует не только улучшение толерантности к физической нагрузке, но и степени накопления РФП по данным сцинтиграфии миокарда с остеотропными препаратами [152, 153].

В настоящее время тафамидис применяется в форме свободной кислоты 61 мг/сут., что биоэквивалентно тафамидису меглюмину 80 мг).

Акорамидис

Акорамидис — еще один пероральный стабилизатор TTR. Клиническое испытание акорамидиса было проведено в рамках исследования ATTRIBUTE-CM (двойное слепое, плацебоконтролируемое исследование, n=632 пациента). Пациенты были рандомизированы в две группы 2:1, группа гидрохлорида акорамидиса в дозе 800 мг два раза в день или плацебо, длительность исследования составила 30 месяцев. Результаты исследования были успешными: у пациентов с ATTR-КМП применение акорамидиса по сравнению с плацебо привело к значительно лучшему результату, включающему смертность и заболеваемость ($p < 0,001$). Нежелательные явления были схожими в обеих группах [154].

Также как и с исследованием ATTR-ACT с тафамидисом, исследование ATTRIBUTE-CM было пролонгировано, при этом все пациенты были переведены на прием акорамидиса. Исследование продлилось 42 месяца (исследование OLE). В процессе длительного наблюдения доказано, что раннее начало и непрерывное использование акорамидиса связано с устойчивыми клиническими преимуществами относительно риска смерти и госпитализации, при этом не выявлено никаких новых клинически значимых проблем безопасности. Кроме того, отмечалось улучшение и клинико-функциональных характеристик. Так, уровень NT-proBNP, дистанция 6-минутной ходьбы, качество жизни (KCCQ-OS) свидетельствовали в пользу непрерывного приема акорамидиса [155].

В небольшом под-исследовании ATTRIBUTE-CM [156], которое было выполнено учеными США и Великобритании, продемонстрировано, что акорамидис по сравнению с плацебо имел тенденцию к улучшению или стабилизации структурных и бивентрикулярных функциональных параметров МРТ сердца с контрастированием, причем к 30 месяцу у 12,5% пациентов, принимающих акорамидис наблюдалась регрессия амилоида, что не согласуется с естественным течением ATTR-СМ, также как и в наблюдениях за пациентами, находящимися на тафамидисе [152, 153]. Это указывает на возможную активацию макрофагальных процессов в условиях прекращения непрерывного процесса амилоидогенеза стабилизаторами TTR, направленную на элиминацию накопившегося ранее амилоида.

Препараты, влияющие на синтез TTR

Патисиран

Патисиран — это небольшая интерферирующая рибонуклеиновая кислота (РНК), которая вводится парентерально каждые три недели. Попадая в гепатоцит препарат воздействует на генетически консервативную последовательность 3'-области матричной РНК TTR, что приводит к деградации матричной РНК, опосредованной комплексом РНК-индуцированного сайленсинга (RISC), и подавлению синтеза TTR [157]. Первым исследованием изучения патисирана явилось исследование APOLLO (n=225), однако в это исследование включались пациенты с генетически обусловленной транстиретиновой полинейропатией и действительно было продемонстрировано преимущество патисирана по сравнению с плацебо по модифицированной шкале оценки нейропатических нарушений Plus 7 через 18 месяцев

терапии [158]. В этом же исследовании предусматривательно была выделена группа пациентов с сопутствующим кардиологическим поражением. Это были пациенты с утолщением стенок ЛЖ >13 мм без артериальной гипертензии и аортального стеноза. Так в этой группе ($n=126$; 56% от общей популяции) патисиран снизил среднюю толщину стенки левого желудочка ($p=0,017$), толщину стенки межжелудочковой перегородки, толщину задней стенки и относительную толщину стенки на 18-м месяце по сравнению с плацебо. Кроме того, в группе патисирана по сравнению с плацебо отмечалось увеличение КДО ($8,3\pm 3,9$ мл, $p=0,036$), снижение глобальной продольной деформации ($-1,4\pm 0,6\%$, $p=0,015$) и увеличение сердечного выброса ($0,38\pm 0,19$ л/мин, $p=0,044$) через 18 месяцев. Полученные благоприятные изменения со стороны параметров ЭхоКГ сопровождались и положительной динамикой уровня NT-proBNP через 9 и 18 месяцев (через 18 месяцев отношение кратности изменения патисирана/плацебо составило 0,45, $p<0,001$). Примечательно, что стойкий эффект влияния на NT-proBNP через 18 месяцев наблюдался во всей популяции пациентов APOLLO ($n=225$). Медиана продолжительности наблюдения составила 18,7 месяцев [159]. Вслед за этим исследованием последовало изучение патисирана у пациентов с ATTR-КМП. В исследовании APOLLO-B с традиционным для таких исследований дизайном было включено 360 пациентов с ATTR-КМП (ATTRwt или ATTRv). По данным проведенного исследования отмечалось снижение дистанции 6-минутной ходьбы как в группе патисирана, так и плацебо через 12 месяцев терапии, однако в группе патисирана данные изменения были достоверно менее значимыми, чем в группе плацебо, а качество жизни, оцененное в баллах по шкале KCCQ-OS увеличилось в группе патисирана и снизилось в группе плацебо ($p=0,04$). Вместе с тем, реакции, связанные с инфузией: артралгия и мышечные спазмы возникали чаще у пациентов в группе патисирана, чем в группе плацебо. Влияние на вторичную конечную точку, которая была определена, как смертность от всех причин, сердечно-сосудистые события и дистанция 6-минутной ходьбы через 12 месяцев, достигнута не была [160].

Вутрисиран

Вутрисиран представляет собой двухпочечную малую интерферирующую РНК, которая специфично воздействует на матричную РНК TTR. В гепатоцитах он вызывает деградацию матричной РНК TTR, опосредованную RISC, ингибируя продукцию TTR как дикого, так и вариантного типов. Препарат, также как и патисиран, вводится парентерально.

Проведено два крупных исследования, посвященных изучению вутрисирана у пациентов с транстиретиновой полинейропатией и КМП: HELIOS-A и HELIOS-B.

HELIOS-A ($n=164$) – это международное открытое исследование III фазы, сравнивающее эффективность и безопасность вутрисирана с группой плацебо (исследование APOLLO), в исследование включались пациенты с ATTR-ПН. Пациенты были рандомизированы в соотношении 3:1 в группы, которым вводили вутрисиран 25 мг подкожно каждые 3 месяца (Q3M) или патисиран 0,3 мг/кг внутривенно каждые 3 недели (Q3W) в течение 18 месяцев. В данном исследовании вутрисиран продемонстрировал сдерживания прогрессирования заболевания, которое оценивалось при помощи специальных шкал неврологических изменений, вместе с тем улучшалось качество жизни при удовлетворительном профиле безопасности. Вутрисиран не уступал по положительному влиянию патисирану [161]. Кроме того, в рамках данного исследования был определен и ряд кардиологических точек: в подгруппе пациентов с сер-

дечной недостаточностью вутрисиран ($n=40$) по сравнению с внешним плацебо ($n=36$) продемонстрировал снижение уровня NT-proBNP, увеличение ударного объема ЛЖ и сердечного выброса. Кроме того, при оценке сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc у 32/47 (68,1%) и 31/48 (64,6%) пациентов наблюдалось снижение нормализованного общего поглощения левым желудочком и соотношения сердце-контралатеральное легкое, соответственно. Степень накопления радиофармпрепарата по шкале Перуджини была снижена или не изменилась по сравнению с исходным уровнем у 55/57 (96,5%) пациентов [162].

HELIOS-B ($n=655$) – двойное слепое плацебо контролируемое рандомизированное исследование, целью которого было изучить влияние вутрисирана на смертность от любой причины и сердечно-сосудистых события у пациентов с ATTR-КМП. Как вторичные конечные точки были определены как изменения дистанции 6ТШХ и качества жизни (KCCQ-OS). В исследовании было продемонстрировано, что терапия вутрисираном приводила к более низкому риску смерти от любой причины и повторных сердечно-сосудистых событий, чем плацебо (коэффициент риска в общей популяции 0,72; 95% доверительный интервал [ДИ], 0,56–0,93; $P=0,01$; коэффициент риска в популяции монотерапии 0,67; 95% ДИ, 0,49–0,93; $P=0,02$) и более низкому риску смерти от любой причины в течение 42 месяцев (коэффициент риска в общей популяции 0,65; 95% ДИ, 0,46–0,90; $P=0,01$). Кроме того, в группе приема вутрисирана отмечалось достоверное замедление снижения дистанции 6ТШХ, чем в плацебо ($p<0,001$) и меньшему снижению баллов KCCQ-OS ($p<0,001$). Кроме того, препарат продемонстрировал высокую степень безопасности [163]. В следующей пролонгированной открытой фазе данного исследования были подтверждены данные о достоверном снижении риска сердечно-сосудистой смертности, госпитализации по поводу СН, дополнительных визитов к врачу на фоне приема вутрисирана у пациентов с ATTR-АМП [164].

Эплонтерсен

Эплонтерсен — это препарат из группы антисмысловых олигонуклеотидов (ASO), разрабатываемый для лечения ATTRv, связываясь с матричной РНК TTR в печени, подавляет его экспрессию и снижает уровень белка в крови, что приводит к предотвращению образования амилоидных отложений. Препарат вводится подкожно.

В исследовании NEURO-TTRansform, в котором приняли участие 168 пациентов с полинейропатией ATTRv 1 или 2 стадии заболевания. Исследование не было рандомизированным, эплонтерсен вводили подкожно каждые 4 недели ($n=144$), контрольной группой были представлены пациенты получающие инотерсен ($n=24$) и группа плацебо еженедельно (в исследовании NEURO-TTR; $n=60$). В данном исследовании было продемонстрировано, что у пациентов с ATTRv-ПН в группе лечения эплонтерсеном наблюдались изменения, соответствующие значительному снижению концентрации транстиретина в сыворотке, меньшим проявлениям нейропатии и лучшему качеству жизни по сравнению с исторической группой плацебо [165].

Кроме того, в рамках данного исследования была выделена группа пациентов со смешанным вариантом течения ATTR и 49 пациентов [34%] страдали ATTR-КМП. В подгруппе кардиомиопатии через 65 недель лечения эплонтерсеном было выявлено улучшение по сравнению с исходным уровнем и по сравнению с плацебо как ФВ ЛЖ на 4,3% (95% доверительный интервал 1,40–21,01; $p=0,049$), так и ударного объема на 10,64 мл (95% доверительный интервал 3,99–17,29; $p=0,002$), что позволило сделать вывод о способности эплонтерсена стабилизировать или улучшать структурные и функциональные характеристики

сердца у данной категории пациентов [166].

Дальнейшее изучение влияния эплонтерсена на ATTR-КМП проводится в рамках исследования CARDIO-TTRansform (NCT04136171), результаты которого будут известны в ближайшее время.

Проблемы в назначении специфической терапии ATTR

В настоящее время существуют проблемы в назначении специфической терапии ATTR, которая обусловлена доступностью препаратов и высокой их стоимостью не только в РФ, но и странах Европы, Азии и США. Кроме того, следует отметить, что при назначении терапии отмечается отсроченное действие, что по совокупности факторов должно определять когорту пациентов, которые от назначения специфической терапии могут получить максимальную пользу. Перед назначением терапии необходимо оценить среднюю продолжительность жизни пациента, которая может быть обусловлена как IV ФК ХСН, так и тяжелой сопутствующей патологией. Пациентам с сопутствующим тяжелым некорригированным АС, значительной дисфункцией почек (СКФ < 25 мл/мин/1,73 м²), крайне низкой дистанцией 6ТШХ (менее 100 метров) специфическая терапия не показана, данная категория пациентов нуждается в симптоматической терапии и паллиативной помощи [167].

Новые горизонты в лечении ATTR

Как уже упоминалось выше, все известные на сегодняшний день препараты могут замедлить прогрессирование отложения амилоида в различных органах и тканях. Однако, с учетом того, что у многих пациентов выявление заболевания происходит на уже клинически значимых стадиях заболевания, разработка новых методов лечения, направленных на элиминацию уже отложившегося амилоида является весьма актуальной.

Этот процесс может быть ускорен специфическими антителами, нацеленными на амилоидные фибриллы, которые активируют комплемент-опосредованные макрофаги и гигантоклеточный фагоцитоз, что, возможно, способствует восстановлению функции органа. Оценка терапевтического эффекта антиамилоидных препаратов всё ещё остаётся предметом исследований. В последние годы несколько моноклональных антител, направленных на борьбу с амилоидными отложениями, прошли клинические испытания с неоднозначными результатами. Недавние обнадеживающие результаты исследований фазы I/II, новые антиамилоидные препараты и новые методы конструирования антител вселяют надежду на то, что эффективное удаление амилоида будет достигнуто в ближайшем будущем, что ускорит восстановление органов и повысит качество жизни и выживаемость [168].

NI006 — это рекомбинантное человеческое антитело к ATTR, разработанное для удаления ATTR фагоцитарными иммунными клетками. Препарат вводился парентерально каждые 4 недели, 4 месяца. Было проведено рандомизированное исследование 1 фазы, в котором приняли участие 40 пациентов с диким типом или вариантом ATTR-КМП и ХСН. Самым главным выводом данного исследования 1 фазы явилось подтверждение безопасности: применение NI006 не было связано с какими-либо очевидными серьезными побочными эффектами, связанными с препаратом. Хотя и выборка пациентов была небольшой, и исследование не обладало статистической или выводной мощностью, тем не менее было продемонстрировано, что NI006, по видимому, снижает NT-proBNP, уровни тропонина, поглощение сердечного индикатора при скинтиграфии и ECV при МРТ сердца через 12 месяцев [169].

В настоящее время генная терапия уже не является вымыс-

лом научных фантастов, данный вид терапии уже находит клиническое применение у пациентов с генетически обусловленными заболеваниями. При данной патологии также проводятся активные исследования генной терапии. **NTLA-2001** — это терапевтический препарат для редактирования генов *in vivo*, предназначенный для лечения ATTR-амилоидоза путём снижения концентрации TTR в сыворотке крови. Препарат основан на системе коротких палиндромных повторов, регулярно расположенных кластерами и ассоциированной эндонуклеазой Cas9 (CRISPR-Cas9) и включает липидную наночастицу, инкапсулирующую информационную РНК для белка Cas9, и одиночную направляющую РНК, воздействующую на *TTR*.

Доклинические исследования NTLA-2001 продемонстрировали стойкое подавление экспрессии *TTR* после однократного введения препаратов (n=6) у пациентов с ATTR-ПН. Последовательные оценки безопасности в течение первых 28 дней после инфузии у пациентов выявили небольшое количество нежелательных явлений, а те, которые возникали, были лёгкой степени выраженности. Наблюдались дозозависимые фармакодинамические эффекты. На 28-й день среднее снижение концентрации белка TTR в сыворотке от исходного уровня составило 52% (диапазон от 47 до 56) в группе, получавшей дозу 0,1 мг на килограмм, и 87% (диапазон от 80 до 96) в группе, получавшей дозу 0,3 мг на килограмм, что может говорить о данном виде терапии лечения ATTRv, как перспективном [170]. Полученные данные служат клиническим подтверждением концепции редактирования генов *in vivo* с помощью CRISPR-Cas9 в качестве терапевтической стратегии в лечении ATTR. Исследования в этом направлении были продолжены и в следующий протокол было включено уже 12 пациентов с ATTR-КМП и различным ФК ХСН. Это исследование также подтвердило значительное снижение уровня TTR и высокую степень безопасности проводимой терапии [171].

Таким образом, на сегодняшний день на территории Российской Федерации возможно применение следующих видов специфической терапии ATTR:

При неврологическом варианте ATTR:

- при неврологическом варианте ATTR показан пероральный пожизненный прием препарата Тафамидис 20 мг (селективный стабилизатор тетрамерной структуры транстиретина, действие препарата описано выше).
- пожизненный прием препарата Эплонтерсен 45 мг в виде подкожных инъекций с помощью автоматической шприц-ручки (сайленсер – связывается с матричной РНК, кодирующей белок транстиретин, и блокируют трансляцию белка в клетках печени, предотвращая образование амилоида, как вариантного, так и дикого типа (действие препарата описано выше) [165, 195, 196].

При кардиологическом варианте ATTR:

пациентам как с ATTRv, так и с ATTRwt показан прием Тафамидиса 61 мг и ХСН с целью регресса симптомов, снижения госпитализаций по причине ХСН и улучшения клинических исходов.

При смешанном варианте (ATTR-ПН + ATTR-КМП):

назначаемая доза Тафамидиса составляет 61 мг, в связи с тем, что доза 20 мг существенного влияния на кардиологические симптомы не оказывает.

ТЕРАПИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Лечение ХСН у больных с амилоидной КМП может представлять существенные сложности. Неудачные результаты значительного числа клинических исследований, которые не

продемонстрировали эффективность терапии ХСН с сохранной ФВ часто связывают с тем, что в состав этой группы попадали больные с разными вариантами амилоидоза. Для больных с ХСН со сниженной ФВ такие сведения отсутствуют, возможности лечения ограничиваются существенно меньшей переносимостью лекарственных препаратов, являющихся обязательными компонентами лечения.

Диуретическая терапия

Петлевые диуретики

Являются основой лечения отеочного синдрома, который осложняет течение АКМП. Вместе с тем, следует помнить, что отеки нижних конечностей могут быть следствием не только ОДСН, но и проявлением гипопроteinемии и поражением мягких тканей, что часто сопровождается AL-амилоидоз. Данный факт требует объективизации отеочного синдрома: уточнение иных проявлений ОДСН по большому кругу кровообращения (увеличение размеров печени, расширение нижней полой вены по данным ЭхоКГ и УЗИ, повышение ЦВД). Отеочный синдром может носить рефрактерный характер, что требует назначения больших доз петлевых диуретиков. В целом диуретическая терапия проводится согласно существующих рекомендаций по лечению ХСН [1]. Однако лечение диуретиками следует назначать с осторожностью, чтобы предотвратить чрезмерный диурез, который может привести к значительному снижению преднагрузки с ухудшением функции почек и провокации гипотонии, которая и так сопутствует клинической картине заболевания ввиду вегетативной дисфункции.

Антагонисты минералкортикоидных рецепторов (АМКР)

Могут применяться в сочетании с петлевыми диуретиками у пациентов с АКМП не только с целью усиления диуретического эффекта (в таком случае могут быть использованы большие дозы спиронолактона), но и с точки зрения усиления реабсорбции калия [172].

Как известно, блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) уменьшает фиброз сердца у пациентов с СН, что может быть полезным для пациентов с амилоидозом сердца. Следовательно, учитывая минимальное влияние на уровень АД и антифибротическое действие, АМКР могут оказаться наиболее эффективными в этой ситуации. Субанализ исследования TOPCAT, в котором была ретроспективно выделена группа пациентов с характерными для амилоидоза параметрами ЭхоКГ продемонстрировал, что применение спиронолактона приводило к уменьшению количества смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, госпитализации по поводу СН или ВСС по сравнению с плацебо в данной группе пациентов ($P=0,024$) [172]. По результатам ретроспективного анализа всех пациентов, у которых в Национальном центре амилоидоза Великобритании был диагностирован АТТР-КМП, выявлено, что 925 (39,0%) пациентов получали терапию АМКР (742 пациента (80,2%) получали спиронолактон, а 183 пациента (19,3%) — эплеренон), причем у 47,5% была сниженная ФВЛЖ ($\leq 40\%$). Кроме того, пациенты, которым была назначена терапия АМКР были более тяжелыми, о чем свидетельствовали меньшая дистанция 6ТШХ, более высокий уровень NT-proBNP и более низкая СКФ. Также эти пациенты характеризовались худшими эхокардиографическими показателями: большая площадь правого предсердия, меньший ударный объем, более низкая ФВЛЖ, более низкий TAPSE, более высокий E/e' и худшая продольная деформация по сравнению с пациентами не получавшими данную терапию. Дозы были небольшими: наиболее часто назначаемая доза обоих препаратов составляла 25 мг ($n=657$, 71,0%), затем 50 мг ($n=79$,

8,5%). Тем не менее, в ходе наблюдения 69 (7,5%) пациентам АМКР были отменены или их доза была уменьшена (31 пациенту (3,4%). Следует отметить, что из всех проанализированных групп препаратов только АМКР были связаны с более низким риском смертности (HR 0,82 (95% ДИ 0,71–0,94), $P=0,004$), причем как в группе пациентов с ФВ ЛЖ $>40\%$, что подчеркивает необходимость назначения терапии АМКР на ранней стадии заболевания. Вместе с тем, исследователи предположили, что при условии большей выборки значимыми были бы результаты и в группе пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ [173].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГКТ2)

Являются перспективными препаратами для лечения ХСН у пациентов с АКМП в первую очередь за счет минимального влияния их на гемодинамику.

В ряде ретроспективных анализах иНГКТ2 продемонстрировали хорошую переносимость и связаны с благоприятными эффектами у пациентов с АТТР-КМП [174–177].

Назначение иНГКТ 2 типа обладало хорошим профилем безопасности, особенно в плане развития гипотонии, тем не менее частота отмены иНГКТ2 типа из-за побочных эффектов у пациентов с АТТР-КМП регистрировалась от 4,5 до 11% и как правило ввиду развития мочевых инфекций [177].

Ряд исследований продемонстрировали, что иНГКТ 2 типа не только хорошо переносятся и приводят к снижению ФК ХСН, уровня NT-proBNP, но и доз петлевых диуретиков у некоторых пациентов [174,175]. В другом исследовании применение иНГКТ-2 было связано со значительным снижением веса, дозы петлевых диуретиков и мочевой кислоты [176]. В мире рандомизированных, проспективных исследований влияния иНГКТ2 на прогноз пациентов с АКМП не проводилось. Тем не менее, проводился анализ проспективного реестра, проведенного в референсном центре по гипертрофическим кардиомиопатиям, в который было включено 116 пациентов с подтвержденной АТТР-КМП. Терапия иНГКТ 2 типа была ассоциирована с более низкой смертностью пациентов (HR 0,457, 95%CI 0,227–0,922, $P=0,029$). Причем эта связь сохранялась после поправки на возраст и пол (HR 0,479, 95%CI 0,235–0,977, $P=0,043$) и после дополнительной поправки на СКФ, NT-proBNP, LVEF и сопутствующую терапию тафамидисом (HR 0,328, 95%CI 0,141–0,760, $P=0,009$). [178]. Еще в одно наиболее крупное исследование было включено 2356 пациента с АТТР-КМП (2014–2022 гг.), в окончательный анализ вошло 260 пациента (11%), которые получали иНГКТ-2 типа. Было также продемонстрировано снижение риска госпитализации по поводу СН, сердечно-сосудистой и общей смертности независимо от фракции выброса ЛЖ, причем период наблюдения составил 28 месяцев (Q1–Q3: 18–45 месяцев) [177]. Результаты ретроспективного когортного анализа, в который были включены пациент с АТТРwt показали, как факт снижения риска ОДСН (коэффициент риска [OR] 0,64, 95% доверительный интервал [ДИ]: от 0,48 до 0,86, $p<0,01$), так и госпитализаций по всем причинам (OR 0,72, 95% ДИ: от 0,58 до 0,91, $p<0,01$). Кроме того, наблюдалась тенденция к снижению смертности от всех причин (HR 0,83, 95% CI: 0,63–1,08, $P=0,165$), хотя и статистически незначимая. [179]. И наконец, данные метаанализа (9766 пациентов), проведенного в 2024 году продемонстрировали факт значительного снижения смертности от всех причин [коэффициент риска (HR) 0,54, 95% доверительный интервал (CI) 0,44–0,66], сердечно-сосудистой смертности (HR 0,39, 95% CI 0,23–0,65), серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (HR 0,71, 95% CI 0,61–0,83) и госпитализаций из-за сердечной недостаточности (HR 0,63, 95% CI 0,52–0,77) на фоне приема иНГКТ2 по сравнению

с группой пациентов, не принимающих иНГКТ2. Исследователи предположили, что иНГКТ2 может быть связано с более благоприятным прогнозом у пациентов с АТТН-КМП [180].

Кроме того, актуальным остается вопрос не только влияния иНГКТ2 типа на прогноз пациентов с АКМП, но и на клинический статус пациентов и динамику биомаркеров. Благоприятное влияние на уровень биомаркеров в частности NT-proBNP было отмечено в ряде наблюдений [176-177].

Еще одним важным аспектом является влияние иНГКТ 2 типа на функцию почек, нарушение которой у пациентов с амилоидозом развивается как по причине вовлечения почек в системный процесс, так и по причине развития кардио-ренального континуума у больных с ХСН. Porcari A. at all отметили, что через 12 месяцев лечение иНГКТ2 типа связано с более медленным снижением функции почек [177]. Кроме того, отмечается и снижение риска острого почечного повреждения у пациентов с АКМП на фоне приема иНГКТ 2 (HR 0,53, 95% CI: 0,35 to 0,79, $p < 0,01$) [179].

Кроме того, применение иНГКТ2 было безопасным и эффективным у пациентов и с АЛ-АКМП, что было подтверждено в небольшом проспективном исследовании [204].

Бета-адреноблокаторы (БАБ)

Еще один класс препаратов, которые рекомендованы для лечения пациентов с СН сниженной ФВ ЛЖ. Вместе с тем, у пациентов с АКМП развивается СН с сохраненной ФВ ЛЖ, однако данное заболевание нередко осложняется развитием как ФП/ТП, так и желудочковых нарушений ритма. По данным ретроспективного анализа было выявлено снижение риска смертности в группе пациентов с АТТН-КМП с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, принимающих малые дозы БАБ [181].

В другом ретроспективном анализе, который включал только пациентов с АЛ-АКМП БАБ получало 53 пациентов (22,5%), причем показанием к назначению БАБ явились ФП и ИБС. В последующем практически у половины пациентов терапия в последующем была отменена. Дальнейший анализ показал, что у пациентов с плохой переносимостью БАБ наблюдалась худшая выживаемость, по сравнению с пациентами, кому терапия была продолжена, что позволяет утверждать: непереносимость БАБ у пациентов с сердечной АЛ-АКМП является показателем неблагоприятного исхода [182].

По данным метаанализа, в который были включены исследования пациентов с АКМП как АТТН, так и АЛ-АКМП (3688 с АТТН-АКМП и 502 с АЛ-АКМП), более половины пациентов (52%) получали бета-блокаторы, а частота отмены бета-блокаторов составила 28%. Смертность от всех причин составила 33% (диапазон: 13–51%) после медианного периода наблюдения от 13 до 36 месяцев. Получены неоднозначные результаты: в семи исследованиях установлена обратная связь между объединенным риском смертности и использованием терапии бета-блокаторами в любой момент времени (RR 0,48, 95% ДИ 0,29–0,80, $I^2=83\%$, $P=0,005$). Не выявлено связи между смертностью и использованием бета-блокаторов (RR 0,65, 95% ДИ 0,29–1,47, $I^2=88\%$, $P=0,30$) в трех клинических исследованиях с включением только пациентов с АТТН-СМ. Три исследования, в которых участвовали как пациенты с АТТН-СМ, так и с АЛ-СМ, продемонстрировали связь использования бета-блокаторов со снижением смертности (OR 0,43, 95% ДИ 0,29–0,63, $I^2=4\%$, $P<0,001$). И одно исследование, включавшее только пациентов с АЛ-АКМП, продемонстрировало улучшение выживаемости у 53%, которые смогли переносить терапию бета-блокаторами (OR 0,26, 95% ДИ 0,08–0,79, $P=0,02$) [183].

Еще в одном метаанализе не было получено однозначных ре-

зультатов относительно пациентов с различными типами и ФВ ЛЖ [184].

Таким образом, возможность применения БАБ в первую очередь обусловлена переносимостью данной группы препаратов, что, по всей видимости, зависит от стадии заболевания. Наибольшую пользу могут получить пациенты с тахисистолией ФП/ТП и сопутствующей ИБС, а также пациенты с ФВ ЛЖ менее 40%. При назначении БАБ следует помнить об особенностях внутрижелудочковой гемодинамики у пациентов с рестриктивным паттерном диастолической функции ЛЖ, что требует обеспечения сохранения адекватного минутного объема сердца. Как и с иАПФ/АРНИ/АРА требуется проведение рандомизированных исследований у пациентов с АКМП.

Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы

Как уже было указано ранее, применение любых вазодилаторов плохо переносится пациентами с АКМП. Тем не менее, проведено немало ретроспективных анализов, посвященных изучению возможности и целесообразности применения иАПФ у пациентов с АКМП. Так в наиболее крупном анализе было изучено 2371 пациентов в АТТН-АКМП. 1362 (57,4%) пациента получали лечение ингибиторами АПФ или БРА (60,5% у пациентов с ФВ $\leq 40\%$) на момент постановки диагноза. По всей видимости, более тяжелый фенотип ХСН, ХБП являлись основанием для назначения иАПФ/БРА. Однако, различий в риске смертности между пациентами принимавшими и не принимавшими иАПФ/БРА как в группе с сохраненной, так и сниженной ФВ ЛЖ выявлено не было [181].

В ретроспективном анализе, включавшем 480 пациентов с АТТН-АКМП 257 (54%) пациентов получали лечение иАПФ (АТТНwt: 176 пациентов (72%), АТТНrv: 81 пациент/34%) и 239 (50%) пациентов получали бета-блокаторы (АТТНwt: 162 пациента/68%, АТТНrv: 77 пациентов/32%), было продемонстрировано, что у пациентов с АТТНrv и получавших терапию иАПФ и БАБ выживаемость была значительно хуже, а при АТТНwt различия между получавшими и не получавшими иАПФ/БАБ относительно клинических данных и выживаемости получено не было [185]. Недавний анализ этих же авторов истории болезни 403 пациентов с АТТН-АКМП (АТТНwt: $n=268$, АТТНrv: $n=135$) продемонстрировал, что 43 пациента (32%) с АТТНrv и 140 пациентов (52%) с АТТНwt получили терапию ХСН (иАПФ/БАБ). Выживаемость была значительно хуже у пациентов, получавших терапию ХСН в группе АТТНrv (46 против 83 месяцев, $P=0,0007$) по сравнению с группой без терапии. Значительно лучшая выживаемость наблюдалась у пациентов с сопутствующими заболеваниями (ИБС, АГ) и терапией ХСН среди пациентов с АТТНwt ($P=0,004$) [186].

На основании данных исследований можно еще раз сделать вывод, что гипотония у пациентов с АКМП является признаком неблагоприятного исхода, а АГ, которая, как правило сопутствует у пациентов старшей возрастной группы, т.е. АТТНwt, в какой-то мере может обеспечить безопасность проводимой терапии иАПФ и БАБ. Кроме того, гипотония, как следствие вегетативной дисфункции, чаще всего развивается у пациентов с АТТНrv, следовательно и полученные результаты представляются очевидными.

Лечение фибрилляции предсердий

Ремоделирование предсердий, которое происходит как по причине диастолической дисфункции ЛЖ, повышения давления наполнения, так и инфильтрации амилоидными депозитами миокарда предсердий способствует увеличению распространенности ФП при любом типе амилоидоза [187].

Тромбоэмболические события встречаются у пациентов с АКМП в 16%. Их частота оценивается в 1,64 события на 100 пациенто-лет и особенно высока у пациентов с ФП без антикоагулянтной терапии — 4,8 на 100 пациенто-лет [188]. Именно поэтому антикоагулянтная терапия рекомендуется при любой форме ФП при отсутствии противопоказаний, независимо от балла по шкале CHA2DS2-VASC. Кроме того, антикоагулянтная терапия показана пациентам с тромбоэмболическими осложнениями в анамнезе, внутрисердечным тромбозом [189].

Риск предсердного тромбоза повышен даже у пациентов с синусовым ритмом из-за инфильтрации предсердий амилоидом и отсутствия механической систолы предсердий. Распространенность внутрисердечных тромбов у пациентов с АТТР-СМ с синусовым ритмом составила 1,1% [43]. Внутрисердечные тромбы чаще встречались у пациентов с тяжелой систолической дисфункцией желудочков и дилатацией предсердий, а также с более высокой степенью инфильтрации амилоида (измеренной по электрофоретическому объему). Так распространенность системной эмболии у пациентов с АТТР-СМ с синусовым ритмом составила 2,4%, а заболеваемость — 1,3 на 100 пациенто-лет [193]. Тем не менее, окончательного мнения относительно назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с АКМП при синусовом ритме не сформировано. Очевидно, что в каждом конкретном случае необходимо решение необходимо принимать индивидуально и коллегиально, учитывая риски кровотечений, которые также повышены у пациентов с системным амилоидозом ввиду отложения амилоида как в сосудистой стенке, так и в слизистом и подслизистом слое кишечника.

Амиодарон обычно является препаратом первой линии для контроля ритма. Также может быть рассмотрена катетерная абляция. Однако ввиду особенностей диффузного процесса в миокарде, обширных полей фиброза частота рецидивов после катетерных методов лечения остается высокой (83%), с отношением риска развития предсердной тахикардии/ФП после абляции 5,4 по сравнению с пациентами без амилоида [191].

Для контроля частоты сердечных сокращений наиболее часто используются бета-блокаторы, однако следует учитывать, что при наличии рестриктивного паттерна снижение частоты сердечных сокращений может значительно снизить сердечный выброс. Поскольку дигоксин связывается с амилоидными фибриллярными структурами, его применение небезопасно, следует применять с осторожностью, в низких дозах и под тщательным контролем уровня дигоксина и функции почек [192].

Лечение желудочковых нарушений ритма

Желудочковые аритмии не являются наиболее частой причиной смерти у пациентов с АТТР-СМ, и польза имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) для первичной профилактики внезапной сердечной смерти неясна.

Лечение нарушений проводимости сердца

У пациентов с АКМП внезапная сердечная смерть часто обусловлена брадиаритмией или отсутствием пульсовой электрической активности [193]. Тем не менее, клинических исследований не достаточно, чтобы рекомендовать имплантацию кардиостимулятора с профилактической целью. Имплантация кардиостимулятора должна проводиться согласно имеющимся стандартным рекомендациям [194].

Особенности ведения пациентов с АТТР-ПН (симптоматическая терапия)

При нейропатическом болевом синдроме в соответствии с рекомендациями EFNS назначается препарат из терапии первой линии (монотерапия или комбинация): трициклический антиде-

прессант (амитриптилин), противосудорожные препараты (габапентин, прегабалин), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин, венлафаксин). При назначении препаратов следует учитывать риск падений у пациентов с АТТР-ПН, имеющих ортостатическую гипотензию [199, 200].

Также симптоматическое лечение включает в себя коррекцию поражения ЖКТ (противодиарейные препараты), средства для лечения ортостатической гипотензии (минералокортикостероиды или глюкокортикостероиды, хотя их применение может привести к декомпенсации сердечной недостаточности; возможно назначение α -адреномиметика мидодрина, однако его применение требует осторожности), диуретики для пациентов с сердечной недостаточностью, профилактическую имплантацию пейсмекера при тяжелых нарушениях проводимости сердца или витрэктомии/трабекулэктомии для лечения офтальмологической формы амилоидоза или глаукомы соответственно [201].

Принципы терапии AL-амилоидоза

Терапия AL-амилоидоза осуществляется врачами гематологами, гематологами-онкологами. Для лечения AL-амилоидоза применяются различные схемы полихимиотерапии (ПХТ).

Современные принципы терапии AL-амилоидоза направлены на максимально возможную редукцию аберрантных плазматических клеток с целью уменьшения синтеза СЛЦ и образования амилоида. Целью терапии является быстрое достижение гематологического ответа. Достижение органный (клинический) ответа требует значительного времени и чаще наблюдается при полном гематологическом ответе или очень хорошей частичной ремиссии. В 2022 г. рабочей группой EHA-ISA целью терапии AL-A было принято считать достижение полного гематологического и органный ответа [202].

Для лечения впервые диагностированного AL-A применяют различные комбинации препаратов (даратумумаб (Dara), бортезомиб (V), циклофосфамид (C), мелфалан (M), дексаметазон (d), в отдельных случаях используют другие препараты, применяемые в лечении множественной миеломы. Для лечения «первичных» пациентов моложе 65 лет с AL-A без тяжелого поражения внутренних органов, а также пациентов 65-70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний в программу лечения включают высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных периферических стволовых клеток крови (ауто-ТГСК). Пациентам старше 65 лет или при наличии тяжелой органный дисфункции следует рекомендовать комбинации на основе новых лекарственных препаратов без этапа ВДХТ с ауто-ТГСК [203]. Схемы лечения приведены в [таблице 8](#).

Эффективность протокола DaraVCd подтверждена в рандомизированном исследовании III фазы у пациентов с впервые диагностированным AL-A на I-IIA стадии. Даратумумаб вводили подкожно. Частота гематологического ответа составила 92%, в том числе полная и очень хорошая частичная ремиссия — 79%. У 42% пациентов наблюдали сердечный ответ, у 54% — почечный ответ на терапию [207]. Однако результаты терапии AL-A на IIIB стадии остаются неудовлетворительными. Для этой когорты пациентов проводится открытое многоцентровое исследование II фазы EMN 22 по применению даратумумаба в монорежиме. Даратумумаб вводили в монорежиме: внутривенно (16 мг/мл) или подкожно в фиксированной дозе 1800 мг еженедельно во время циклов 1-2, раз в две недели для циклов 3-6 и один раз в 4 недели далее [216]. По предварительным данным у 71% больных с впервые выявленным AL-A

на IIIB стадии был получен гематологический ответ, в том числе в 52% случаях ПР и ОХЧР. Общая выживаемость в течение 12 мес. составила 53%. Возможно применение протокола DaraVCd с редукцией доз [216].

Эффективность бортезомибсодержащего режима VCd в лечении первичного AL-A подтверждена в крупных проспективных наблюдательских исследованиях [207, 217]. Гематологический ответ наблюдается у 65-75% больных. Полного и очень хорошего частичного ответа достигают 50% пациентов. Улучшение функции органов наблюдается в 27-30% случаев. Продолжительность лечения по схеме VCd составляет 6-8 циклов. С целью уменьшения побочных эффектов бортезомиба (наиболее часто развивается периферическая невропатия, препарат кардиотоксичен, могут возникать изменения со стороны крови, лекарственный гепатит и пр.) при появлении признаков токсичности необходима своевременная редукция дозы препарата. Кроме того, подкожное введение бортезомиба вместо внутривенного существенно снижает частоту развития полинейропатии. Пациентам с III стадией AL-A (Revised Mayo Clinic System) рекомендовано начинать терапию с введением бортезомиба в дозе 1 мг/м² 1 раз в неделю с повышением дозы при хорошей переносимости. Применение бортезомиба следует избегать у пациентов с нейропатией (периферической и автономной) [205, 206]. Доза циклофосфида, как правило, не превышает 300 мг/м² в неделю. При желудочковых нарушениях ритма и задержке жидкости более 3% от массы тела дозу дексаметазона снижают в два раза (до 20 мг) [206].

Открытое рандомизированное исследование III фазы показало преимущество протокола VMd, по сравнению с Md в лечении пациентов с впервые диагностированным AL-амилоидозом. Преимущество было доказано по частоте общего гематологического ответа (79% и 52%), полной и очень хорошей частичной ремиссии (64% и 39%), а также общей выживаемости. Рекомендовано проведение 6-8 циклов терапии [210].

Дозу мелфалана снижают на 50% при СКФ <30 мл/мин. На терапии VMd гематологический ответ (как минимум ЧР) должен быть достигнут после 3-го курса. При отсутствии гематологического ответа следует начать вторую линию терапии [206, 218].

В качестве альтернативной схемы, а также при наличии про-

тивопоказаний к применению бортезомиба возможно лечение по программе Md [205, 212].

С целью продления ремиссии заболевания желательны рассматривать возможность проведения высокодозной консолидации, включающей ауто-ТГСК [205, 208], однако данный вид терапии имеет ряд ограничений не только по возрасту пациентов, стадии заболевания, но и степени поражения органов, в первую очередь сердца.

По European Hematology Association (EHA) и International Society of Amyloidosis (ISA) по высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК при AL-A [208] показаниями для выполнения высокодозной консолидации являются: возраст менее 70 лет; поражение жизненно важных органов; фракция выброса левого желудочка $\geq 40\%$, NYHA класс <III; сатурация кислорода при дыхании атмосферным воздухом $\geq 95\%$; систолическое АД в положении лежа ≥ 90 мм рт. ст.; функциональный статус по классификации ECOG ≤ 2 ; прямой билирубин <2 мг/дл; NT-proBNP <5000 пг/мл; Тропонин I <0,1 пг/мл, тропонин T <0,06 пг/мл. Однако следует учитывать, что даже при соблюдении противопоказаний к высокодозной химиотерапии трансплантат ассоциированная летальность составляет 4-7% [219, 220]. По данным клиники Mayo 15-летняя ОВ у пациентов после ауто-ТГСК составила 30%, и была существенно выше при достижении полной ремиссии (19,3 лет), по сравнению с пациентами с меньшей степенью гематологического ответа (19,3 и 5 лет соответственно) [221].

Следует учитывать, что при наличии жизнеугрожающих состояний (клинически значимое кровотечение, декомпенсированная сердечная недостаточность, некомпенсированный сахарный диабет тяжелого течения) противоопухолевая терапия проводится сразу после купирования указанных осложнений.

С целью оценки эффективности проводимой терапии (гематологического ответа на терапию), диагностики рецидива (прогрессии) проводится определение СЛЦ иммуноглобулинов. Важно отметить, что определять концентрацию целесообразно лишь в сыворотке, вне инфекционных осложнений. Определение и мониторинг СЛЦ в моче не рекомендован [203]. Клинический ответ на терапию оценивают отдельно для каждого пораженного органа через 6 мес. от достигнутого гематологического ответа. Критерии гематологического и клинического

Таблица 8. Схемы лечения пациентов с впервые диагностированным AL-A – не кандидатов на ВДХТ с ауто-ТГСК (старше 65 лет) и кандидатов на ВДХТ с последующей ауто-ТГСК [203]

Table 8. Treatment regimens for patients with newly diagnosed AL-A who are not candidates for HDCT with auto-HSCT (over 65 years old) and candidates for HDCT followed by auto-HSCT [203]

Не кандидаты на ВДХТ с ауто-ТГСК (старше 65 лет)	Кандидаты на ВДХТ с последующей ауто-ТГСК
Пациентам с I-IIIА стадиями рекомендуется программа DaraVCd [205, 206, 207]	Рекомендуется проведение высокодозной консолидации, включающей ауто-ТГСК [205, 208]
Рекомендуется лечение по одной из программ VCd, VMd, Vd [205, 206, 209, 210]	Рекомендуется индукционный этап терапии [205, 211]
В качестве альтернативной опции, а также при наличии противопоказаний к применению бортезомиба рекомендуется лечение по программе Md [205, 212]	В качестве индукционной терапии рекомендуется 4-6 курсов комбинированной терапии по программе VCd [205, 213, 206]
При отсутствии поражения сердца в качестве альтернативной опции, а также при наличии противопоказаний к применению бортезомиба рекомендована терапия с применением леналидомида (Rd, RCd) [205, 214, 215]	При противопоказании к назначению бортезомиба в качестве индукционной терапии рекомендована терапия с применением леналидомида: Rd, RCd [213, 214, 215]
	В качестве предтрансплантационного кондиционирования применяется мелфалан в дозе 140-200 мг/м ² , доза может меняться в зависимости от СКФ

ответов представлены в [таблице 9](#). Критерии прогрессирования заболевания представлены в [таблице 10](#).

К сожалению, рецидив развивается у большинства пациентов AL-A. Выбор программы лечения рецидивов зависит от эффективности предшествующей терапии, длительности ремиссии, состояния и возраста пациента, сопутствующей патологии и осложнений, сопровождавших первоначальную терапию. Для лечения рецидива AL-A рекомендована Daga в монорежиме [205, 206, 222], возможно повторение проведенной терапии, в том числе по программам VMd, VCd, при длительной ремиссии более 2-х лет после первой линии терапии [205, 206, 207, 210], иксазомиб в сочетании с дексаметазоном (IxaD) [205, 206, 222], леналидомидсодержащих программ: Rd, RCd [205, 206, 214, 215], применение помалидомида + дексаметазоном (PomD) [205, 206, 223].

Полные схемы и дозы рекомендованной терапии представлены в регламентирующем документе [203].

Перспективы в лечении AL-амилоидоза

В настоящее время широко изучаются антифибриллярные антитела, которые обладают потенциалом удалять существующие амилоидные фибриллы из органов, активируя иммунные клетки, которые вызывают химическую и ферментативную деградацию существующих амилоидных фибрилл и индуцируют антитело-зависимый фагоцитоз фибрилл [224, 225]. Эти новые перспективные препараты, направленные на удаление уже отложившихся в органах амилоидных фибрилл, находятся в стадии изучения и восполнят пробел в терапии AL-амилоидоза в ближайшее время.

Таблица 9. Критерии гематологического (ГО), клинического ответов (КО) при AL-амилоидозе [203]

Table 9. Criteria for hematological (HR), clinical responses (CR) in AL amyloidosis [203]

Критерии ГО	Критерии КО
Полный ответ (полная ремиссия) (ПО/ПР): содержание вовлеченной СЛЦ менее 20 мг/л или разница между вовлеченными и невовлеченными СЛЦ менее 10 мг/л	Сердечный ответ: снижение NT-proBNP на 30% или более чем на 300 нг/л у пациентов с исходным значением NT-proBNP >650 нг/л или повышение функционального класса сердечной недостаточности (на 2 и более класса при исходном классе по NYHA 3-4)
Строгий полный ответ (сПО/ПР): ПР плюс отсутствие абберантных плазматических клеток в костном мозге по результатам проточной цитофлуориметрии (при подсчете 2 млн клеток)	Почечный ответ: снижение суточной протеинурии на 30% от исходного значения или менее 500 мг/сутки при отсутствии прогрессирования почечной недостаточности (снижения СКФ более чем на 25% от исходного значения)
Очень хороший частичный ответ (очень хорошая частичная ремиссия) (ОХЧР) устанавливают, если исходно разница между патологическими и нормальными СЛЦ иммуноглобулинов ≥ 50 мг/л, а после лечения менее 40 мг/л	Печеночный ответ: снижение содержания щелочной фосфатазы на 50% или уменьшение размеров печени на 2 см по результатам компьютерной томографии
Частичный ответ (частичная ремиссия) (ЧО/ЧР) устанавливают, если исходно разница между патологическими и нормальными СЛЦ иммуноглобулинов ≥ 50 мг/л, а после лечения снизилась на 50%	
* Частичный ответ при низком исходном значении СЛЦ: разница СЛЦ после лечения менее 10 мг/л если исходно их концентрация составляла 20-50 мг/л	
Отсутствие гематологического ответа: снижение содержания СЛЦ иммуноглобулинов менее чем на 50%, если исходно их концентрация была более 50 мг/л	

Таблица 10. Критерии прогрессирования AL-амилоидоза [203]

Table 10. Criteria for the progression of AL amyloidosis [203]

Гематологическая прогрессия	Клиническая прогрессия
Рецидив после полной ремиссии: возобновление секреции парапротеина или нарушение отношения СЛЦ иммуноглобулинов. При этом содержание вовлеченной СЛЦ иммуноглобулинов должно увеличиться в два раза	Сердце: повышение NT-proBNP на 30% или более чем на 300 нг/л или повышение Т-тропонина более чем на 33% или снижение фракции выброса на 10%
Прогрессия после частичной ремиссии: повышение на 50% содержания парапротеина сыворотки (более 5 г/л) или повышение на 50% количества белка Бенс-Джонса в моче (более 200 мг/сутки) или повышение вовлеченной СЛЦ иммуноглобулинов на 50% (более 100 мг/л)	Почки: повышение суточной протеинурии на 50% (не менее чем 1 г/сутки) или повышение содержания креатинина на 25% (или снижение СКФ более чем на 25%) Печень: повышение щелочной фосфатазы на 50%

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

- Buxbaum JN, Dispenzieri A, Eisenberg DS, Fändrich M, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y, Westermarck P. Amyloid nomenclature 2022: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. *Amyloid*. 2022 Dec;29(4):213-219. <https://doi.org/10.1080/13506129.2022.2147636>
- Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2017 Apr 4;135(14):1357-1377. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024438>

- Madan N, Kalra D. Clinical evaluation of infiltrative cardiomyopathies resulting in heart failure with preserved ejection fraction. *Rev Cardiovasc Med*. 2020 Jun 30;21(2):181-190. <https://doi.org/10.31083/j.rcm.2020.02.65>
- Lousada I, Comenzo RL, Landau H, Guthrie S, Merlini G. Light Chain Amyloidosis: Patient Experience Survey from the Amyloidosis Research Consortium. *Adv Ther*. 2015 Oct;32(10):920-8. <https://doi.org/10.1007/s12325-015-0250-0>
- Papoutsidakis N, Miller EJ, Rodonski A, Jacoby D. Time Course of Common Clinical Manifestations in Patients with Transthyretin Cardiac Amyloidosis: Delay From Symptom Onset to Diagnosis.

- J Card Fail. 2018 Feb;24(2):131-133. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2017.12.005>
6. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet*. 2016;387(10038):2641–54. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01274-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01274-X)
7. Obi CA, Mostertz WC, Griffin JM, Judge DP. ATTR Epidemiology, Genetics, and Prognostic Factors. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2022 Mar 14;18(2):17–26. <https://doi.org/10.14797/mdcvj.1066>
8. Poli L, Labella B, Cotti Piccinelli S, Caria F, Risi B, Damioli S, Padovani A, Filosto M. Hereditary transthyretin amyloidosis: a comprehensive review with a focus on peripheral neuropathy. *Front Neurol*. 2023 Oct 5;14:1242815. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1242815>
9. Bart NK, Thomas L, Korczyk D, Atherton JJ, Stewart GJ, Fatkin D. Amyloid Cardiomyopathy. *Heart Lung Circ*. 2020 Apr;29(4):575–583. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2019.11.019>
10. Witteles RM, Bokhari S, Damy T, Elliott PM, Falk RH, Fine NM, Gospodinova M, Obici L, Rapezzi C, Garcia-Pavia P. Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice. *JACC Heart Fail*. 2019 Aug;7(8):709–716. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.04.010>
11. Bukhari S. Cardiac amyloidosis: state-of-the-art review. *J Geriatr Cardiol*. 2023 May 28;20(5):361–375. <https://doi.org/10.26599/1671-5411.2023.05.006>
12. Porcari A, Razvi Y, Masi A, Patel R, Ioannou A, Rauf MU, Hutt DF, Rowczenio D, Gilbertson J, Martinez-Naharro A, Venneri L, Whelan C, Lachmann H, Wechalekar A, Quarta CC, Merlo M, Sinagra G, Hawkins PN, Fontana M, Gillmore JD. Prevalence, characteristics and outcomes of older patients with hereditary versus wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2023 Apr;25(4):515–524. <https://doi.org/10.1002/ehf.2776>
13. Aung N, Nicholls HL, Chahal CAA, Khanji MY, Rauseo E, Chadalavada S, Petersen SE, Munroe PB, Elliott PM, Lopes LR. Prevalence, Cardiac Phenotype, and Outcomes of Transthyretin Variants in the UK Biobank Population. *JAMA Cardiol*. 2024 Nov 1;9(11):964–972. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2024.2190>
14. Chandrashekar P, Alhuneafat L, Mannello M, Al-Rashdan L, Kim MM, Dungu J, Alexander K, Masri A. Prevalence and Outcomes of p.Val142Ile TTR Amyloidosis Cardiomyopathy: A Systematic Review. *Circ Genom Precis Med*. 2021 Oct;14(5):e003356. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.121.003356>
15. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, Drachman BM, Fontana M, Rogan M, Kristen AV, Lousada I, Nativi-Nicolau J, Cristina Quarta C, Rapezzi C, Ruberg FL, Witteles R, Merlini G. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2019 Sep;12(9):e006075. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075>
16. Никитин С.С., Бардаков С.Н., Супонева Н.А. и др. Фенотипическая гетерогенность и особенности диагностики транзитретинного амилоидоза с полинейропатией. Нервно-мышечные болезни 2021;11(3):12–36. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2021-11-3-12-36>
 [Nikitin S.S., Bardakov S.N., Suponeva N.A., Zhirov I.V., Adyan T.A., Grishina D.A., Deev R.V. Phenotypic heterogeneity and diagnostic features of transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. *Neuromuscular Diseases*. 2021;11(3):12–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2021-11-3-12-36>]
17. Zaida L Almeida et al. Transthyretin mutagenesis: impact on amyloidogenesis and disease. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2024 Nov;61(7):616–640. <https://doi.org/10.1080/10408363.2024.2350379>
18. Hellman U, Alarcon F, Lundgren HE, Suhr OB, Bonaiti-Pellie C, Plante-Bordeneuve V (2008) Heterogeneity of penetrance in familial amyloid polyneuropathy, ATTR Val30Met, in the Swedish population. *Amyloid* 15:181–186. <https://doi.org/10.1080/13506120802193720>
19. WHO classification of Tumours. Haematolymphoid tumours. *Tissues*. 5-th Edition. 2024. P.930.
20. Ravichandran S, Lachmann HJ, Wechalekar AD. Epidemiologic and Survival Trends in Amyloidosis, 1987–2019. *N Engl J Med*. 2020; 16; 382(16):1567–1568. <https://doi.org/10.1056/nejmc1917321>
21. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet*. 2016. 25; 387(10038):2641–2654. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)01274-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01274-x)
22. Kumar N, Zhang NJ, Cherepanov D, Romanus D, Hughes M, Faller DV. Global epidemiology of amyloid light-chain amyloidosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2022. 19; 17(1):278. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02414-6>
23. Baker KR. Light Chain Amyloidosis: Epidemiology, Staging, and Prognostication. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2022. 14; 18(2):27–35. <https://doi.org/10.14797/mdcvj.1070>
24. Palladini G, Schönland S, Merlini G, Milani P, Jaccard A, Bridoux F, Dimopoulos MA, Ravichandran S, Hegenbart U, Roeloffzen W, Cibeira MT, Agis H, Minnema MC, Bergantim R, Hájek R, João C, Leonidakis A, Cheliotis G, Sonneveld P, Kastritis E, Wechalekar A. The management of light chain (AL) amyloidosis in Europe: clinical characteristics, treatment patterns, and efficacy outcomes between 2004 and 2018. *Blood Cancer J*. 2023 Jan 25;13(1):19. <https://doi.org/10.1038/s41408-023-00789-8>
25. Manwani R, Cohen O, Sharpley F, Mahmood S, Sachchithanantham S, Foard D, Lachmann HJ, Quarta C, Fontana M, Gillmore JD, Whelan C, Hawkins PN, Wechalekar AD. A prospective observational study of 915 patients with systemic AL amyloidosis treated with upfront bortezomib. *Blood*. 2019. 19;134(25):2271–2280. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000834>
26. Хышова В. А., Рехтина И. Г., Фирсова М. В., Менделеева Л. П. Трудности в диагностике первичного AL-амилоидоза. Онкогематология 2021;16(3):74–82. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2021-16-3-74-82>
 [Khyshova V.A., Rekhtina I.G., Firsova M.V., Mendeleeva L.P. Difficulties in diagnosis of primary AL-amyloidosis. *Oncohematology*. 2021;16(3):74–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2021-16-3-74-82>]
27. Escher F, Senoner M, Doerler J, et al. When and how do patients with cardiac amyloidosis die? *Clin Res Cardiol*. 2020;109:78–88. <https://doi.org/10.1007/s00392-019-01490-2>
28. Lousada I, Comenzo RL, Landau H, Guthrie S, Merlini G. Light Chain Amyloidosis: Patient Experience Survey from the Amyloidosis Research Consortium. *Adv Ther*. 2015. 32(10):920–8. <https://doi.org/10.1007/s12325-015-0250-0>
29. Hipp MS, Park SH, Hartl FU. Proteostasis impairment in protein-misfolding and -aggregation diseases. *Trends Cell Biol* 2014; 24:506–514. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2014.05.003>
30. Muchtar E, Dispenzieri A, Leung N, et al. Depth of organ response in AL amyloidosis is associated with improved survival: grading the organ response criteria. *Leukemia*. 2018; 32(10):2240–2249. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0060-x>
31. Shi J, Guan J, Jiang B et al. Amyloidogenic light chains induce cardiomyocyte contractile dysfunction and apoptosis via a non-canonical p38alpha MAPK pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(9):4188–4193. <https://doi.org/10.1073/pnas.0912263107>
32. Mishra S, Guan J, Plovie E et al. Human amyloidogenic light chain proteins result in cardiac dysfunction, cell death, and early mortality in zebrafish. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 305(1):H95–103. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00186.2013>
33. Witteles RM, Bokhari S, Damy T, Elliott PM, Falk RH, Fine NM, et al. Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice. *JACC Hear Fail*. 2019;7(8):709–716. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.04.010>
34. Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, Büchel R, Kindermann I, Klingel K, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). *Clin Res Cardiol*. 2021;110(4):479–506. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01799-3>
35. Younis M, Ogbu I, Kalra DK. Optimizing drug therapies in cardiac amyloidosis. *Pharmacol Ther*. 2025 Jan;265:108758. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2024>
36. Porcari A, Fontana M, Gillmore JD. Transthyretin cardiac amyloidosis. *Cardiovasc Res*. 2023 Feb 3;118(18):3517–3535. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac119>
37. Rapezzi C, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Gallelli I, Lorenzini M, Ciliberti P, Biagini E, Salvi F, Branzi A. Transthyretin-related amyloidoses and the heart: a clinical overview. *Nat Rev Cardiol*. 2010 Jul;7(7):398–408. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.67>
38. Merlini G, Dispenzieri A, Sanchowawala V, Schönland SO, Palladini G, Hawkins PN, Gertz MA. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Oct 25;4(1):38. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0034-3>
39. Чайковская О.Я., Саидова М.А., Добровольская С.В., Шошина А.А., Насонова С.Н., Жиров И.В., Терещенко С.Н. Эхокардиографические особенности фенотипов амилоидной кардиомиопатии у пациентов с различными типами амилоидоза. *Терапевтический архив*. 2025;97(4):315–321. <https://doi.org/10.26442/00403660.2025.04.203168>
 [Chaikovskaya OY, Saidova MA, Dobrovolskaya SV, Shoshina AA,

- Nasonova SN, Zhirov IV, Tereshchenko SN. Echocardiographic features of amyloid cardiomyopathy phenotypes in patients with different types of amyloidosis. *Terapevticheskii arkhiv* 2025;97(4):315-321. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2025.04.203168>
40. Brito D, Albrecht FC, De Arenaza DP, Bart N, Better N, Carvajal-Juarez I et al. World Heart Federation Consensus on Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy (ATTR-CM). *Global Heart* 2023;18(1):59. <https://doi.org/10.5334/gh.1262>
 41. Jaiswal V, Agrawal V, Khulbe Y, Hanif M, Huang H, Hameed M et al. Cardiac amyloidosis and aortic stenosis: a state-of-the-art review. *European Heart Journal Open*. 2023;3(6):oead106. <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oead106>
 42. Ahammed MR, Ananya FN. Cardiac Amyloidosis: A Comprehensive Review of Pathophysiology, Diagnostic Approach, Applications of Artificial Intelligence, and Management Strategies. *Cureus*. 2024 Jul 2;16(7):e63673. <https://doi.org/10.7759/cureus.63673>
 43. Martinez-Naharro A, Gonzalez-Lopez E, Corovic A, Mirelis JG, Baksi AJ, Moon JC, Garcia-Pavia P, Gillmore JD, Hawkins PN, Fontana M. High Prevalence of Intracardiac Thrombi in Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Apr 9;73(13):1733-1734. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.035>
 44. Napolitano A, De Michioli L, Sinigiani G, Berno T, Cipriani A, Spiezia L. Thromboembolic and Bleeding Events in Transthyretin Amyloidosis and Coagulation System Abnormalities: A Review. *J Clin Med*. 2023 Oct 20;12(20):6640. <https://doi.org/10.3390/jcm12206640>
 45. Fotiou D, Theodorakakou F, Spiliopoulou S, Gavriatopoulou M, Migkou M, Kanellias N, Eleutherakis-Papaikovou E, Malandrakis P, Dialoupi I, Roussou M, Ntanasis-Stathopoulos I, Terpos E, Dimopoulos MA, Kastritis E. Thrombotic and bleeding complications in patients with AL amyloidosis. *Br J Haematol*. 2024 May;204(5):1816-1824. <https://doi.org/10.1111/bjh.19331>
 46. Chacko L, Kotecha T, Ioannou A, Patel N, Martinez-Naharro A, Razvi Y, Patel R, Massa P, Venneri L, Brown J, Porcari A, Knott K, Manisty C, Knight D, Lockie T, Rakhit R, Lachmann H, Wechalekar A, Whelan C, Ponticos M, Moon J, González A, Gilbertson J, Riefole M, Leone O, Xue H, Hawkins P, Kellman P, Gillmore J, Fontana M. Myocardial perfusion in cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail*. 2024 Mar;26(3):598-609. <https://doi.org/10.1002/ehj.3137>
 47. Itzhaki Ben Zadok O, Vaxman I, Hoss S, Talmor-Barkan Y, Steinmetz T, Raanani P, Kornowski R, Hamdan A. Coronary Artery Disease and Microvascular Ischemia in Patients with Cardiac Amyloidosis. *Acta Haematol*. 2025;148(4):452-461. <https://doi.org/10.1159/000542510>
 48. Bashir Z, Younus A, Dhillon S, Kasi A, Bukhari S. Epidemiology, diagnosis, and management of cardiac amyloidosis. *J Investig Med*. 2024 Oct;72(7):620-632. <https://doi.org/10.1177/10815589241261279>
 49. Adams D, Ando Y, Beirão JM, Coelho T, Gertz MA, Gillmore JD, Hawkins PN, Lousada I, Suhr OB, Merlini G. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *J Neurol*. 2021; 268(6):2109-2122. PMID: 31907599; PMCID: PMC8179912. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09688-0>
 50. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, Lewis WD, Obici L, Planté-Bordeneuve V, Rapezzi C, Said G, Salvi F. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Feb 20;8:31. PMID: 23425518; PMCID: PMC3584981. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-31>
 51. Никитин С.С., Бардаков С.Н., Супонева Н.А. и др. Фенотипическая гетерогенность и особенности диагностики транстретинового амилоидоза с полинейропатией. *Нервно-мышечные болезни* 2021;11(3):12-36. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2021-11-3-12-36>
 52. Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. *Клин фармакол тер* 2020;29(1):13-24. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-1-13-24>
[Lysenko (Kozlovskaya) LV, Rameev VV, Moiseev S, et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Therapy* 2020;29(1):13-24 (In Russ.) <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-1-13-24>]
 53. Зиновьева О.Е., Сафиулина Э.И. Транстретиновая амилоидная полинейропатия: патогенез, клинические особенности, перспективы лечения. *Manage pain*. 2017;4:12-5.
[Zinov'eva O.E., Safiullina E.I. Transtretinovaia amiloidnaia polineiroptatiia: patogenez, klinicheskie osobennosti, perspektivy lecheniia. *Manage pain*. 2017;4:12-5.]
 54. Адян Т.А., Поляков А.В. Наследственный транстретиновый амилоидоз. *Нервно-мышечные болезни*. 2019;9(4):12-25. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2019-9-4-12-25>
 55. Mariani LL, Lozeron P, Theaudin M et al (2015) Genotype-phenotype correlation and course of transthyretin familial amyloid polyneuropathies in France. *Ann Neurol* 78:901-916. <https://doi.org/10.1002/ana.24519>
 56. Coelho T, Vinik A, Vinik EJ, Tripp T, Packman J, Grogan DR (2017) Clinical measures in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve* 55:323-332. <https://doi.org/10.1002/mus.25257>
 57. Milandri A, Farioli A, Gagliardi C, Longhi S, Salvi F, Curti S, Foffi S, Caponetti AG, Lorenzini M, Ferlini A, Rimessi P, Mattioli S, Violante FS, Rapezzi C. Carpal tunnel syndrome in cardiac amyloidosis: implications for early diagnosis and prognostic role across the spectrum of aetiologies. *Eur J Heart Fail*. 2020 Mar;22(3):507-515. <https://doi.org/10.1002/ehj.1742>
 58. Sperry BW, Reyes BA, Ikram A, Donnelly JP, Phelan D, Jaber WA, Shapiro D, Evans PJ, Maschke S, Kilpatrick SE, Tan CD, Rodriguez ER, Monteiro C, Tang WHW, Kelly JW, Seitz WH Jr, Hanna M. Tenosynovial and Cardiac Amyloidosis in Patients Undergoing Carpal Tunnel Release. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct 23;72(17):2040-2050. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.092>
 59. Westin O, Fosbøl EL, Maurer MS, Leicht BP, Hasbæk P, Mylin AK, Rørvig S, Lindkær TH, Johannesen HH, Gustafsson F. Screening for Cardiac Amyloidosis 5 to 15 Years After Surgery for Bilateral Carpal Tunnel Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Sep 6;80(10):967-977. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.06.026>
 60. Maurer MS, Smiley D, Simsolo E, Remotti F, Bustamante A, Teruya S, Helmke S, Einstein AJ, Lehman R, Giles JT, Kelly JW, Tsai F, Blanner WS, Brun PJ, Riesenburger RI, Kryzanski J, Varga C, Patel AR. Analysis of lumbar spine stenosis specimens for identification of amyloid. *J Am Geriatr Soc*. 2022 Dec;70(12):3538-3548. <https://doi.org/10.1111/jgs.17976>
 61. Geller HI, Singh A, Alexander KM, Mirto TM, Falk RH. Association Between Ruptured Distal Biceps Tendon and Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *JAMA*. 2017 Sep 12;318(10):962-963. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.9236>
 62. Rubin J, Alvarez J, Teruya S, Castano A, Lehman RA, Weidenbaum M, Geller JA, Helmke S, Maurer MS. Hip and knee arthroplasty are common among patients with transthyretin cardiac amyloidosis, occurring years before cardiac amyloid diagnosis: can we identify affected patients earlier? *Amyloid*. 2017 Dec;24(4):226-230. <https://doi.org/10.1080/13506129.2017.1375908>
 63. Merlini G, Dispenzieri A, Sanchorawala V, Schönland SO, Palladini G, Hawkins PN, Gertz MA. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Oct 25;4(1):38. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0034-3>
 64. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet*. 2016 Jun 25;387(10038):2641-2654. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01274-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01274-X)
 65. Stoopler ET, Alawi F, Laidenbach JM, Sollecito TP. Bullous amyloidosis of the oral cavity: a rare clinical presentation and review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006 Jun;101(6):734-40. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.01.003>
 66. Рехтина И.Г., Хышова В.А., Зозуля Н.И., Двирный В.Н., Менделеева Л.П. Нарушения гемостаза у пациентов с системным AL-амилоидозом. *Терапевтический архив*. 2023;95(9):746-750. <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.09.202372>
 67. Dember LM. Amyloidosis-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Dec;17(12):3458-71. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006050460>
 68. Sharma A, Bansal S, Jain R. Unique morphology of intratubular light chain casts in multiple myeloma: the amyloid cast nephropathy. *Indian J Pathol Microbiol*. 2014 Oct-Dec;57(4):629-31. <https://doi.org/10.4103/0377-4929.142712>
 69. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): A consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis. *Am J Hematol* 2005; 79(4):319-328. <https://doi.org/10.1002/ajh.20381>
 70. Насонова С.Н., Жиров И.В., Шошина А.А., Осмоловская Ю.Ф., Аншелев А.А., Чайковская О.Я., Добровольская С.В., Сергиенко В.Б., Саидова М.А., Терещенко С.Н., Бойцов С.А. Экспертный центр по амилоидозу сердца: реалии и перспективы. *Терапев-*

- тический архив 2024;96(4):321-329. <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.04.202677>
- [Nasonova SN, Zhironov IV, Shoshina AA, Osmolovskaya YF, Ansheles AA, Tchaikovskaya OY, Dobrovolskaya SV, Sergienko VB, Saidova MA, Tereshchenko SN, Boytsov SA. Expert Center for cardiac amyloidosis: reality and perspectives. *Terapevticheskii arkhiv* 2024;96(4):321-329. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.04.202677>]
71. Takashio S, Yamamuro M, Izumiya Y, Hirakawa K, Marume K, Yamamoto M, Ueda M, Yamashita T, Ishibashi-Ueda H, Yasuda S, Ogawa H, Ando Y, Anzai T, Tsujita K. Diagnostic utility of cardiac troponin T level in patients with cardiac amyloidosis. *ESC Heart Fail*. 2018 Feb;5(1):27-35. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12203>
72. Zhang Y, Chaolu H. Diagnostic Role of NT-proBNP in Patients with Cardiac Amyloidosis Involvement: A Meta-Analysis. *Arq Bras Cardiol*. 2022 Aug;119(2):212-222. English, Portuguese. <https://doi.org/10.36660/abc.20210486>
73. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, Klarich KW, Miller WL, Maleszewski JJ, Dispenzieri A. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Sep 6;68(10):1014-20. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.033>
74. Gillmore JD, Dmyt T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, Quarta CC, Rezak T, Whelan CJ, Gonzalez-Lopez E, Lane T, Gilbertson JA, Rowczenio D, Petrie A, Hawkins PN. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J*. 2018 Aug 7;39(30):2799-2806. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx589>
75. Adams D., Suhr O.B., Hund E. et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol* 2016;29(1):S14-26. PMID: 26734952. <https://doi.org/10.1097/wco.0000000000000289>
76. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Therneau TM, Greipp PR, Witzig TE, Lust JA, Rajkumar SV, Fonseca R, Zeldenrust SR, McGregor CG, Jaffe AS. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2004 Sep 15;22(18):3751-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.03.029>
77. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, Laumann K, Zeldenrust SR, Leung N, Dingli D, Greipp PR, Lust JA, Russell SJ, Kyle RA, Rajkumar SV, Gertz MA. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol*. 2012 Mar 20;30(9):989-95. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.5724>
78. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, Bezzina CR, Biagini E, Blom NA, de Boer RA, De Winter T, Elliott PM, Flather M, Garcia-Pavia P, Haugaa KH, Ingles J, Jurcut RO, Klaassen S, Limongelli G, Loeys B, Mogensen J, Olivetto I, Pantazis A, Sharma S, Van Tintelen JP, Ware JS, Kaski JP; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023 Oct 1;44(37):3503-3626. PMID: 37622657. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194>
79. Cipriani A, De Michieli L, Porcari A, Licchelli L, Sinigiani G, Tini G, Zampieri M, Sessarego E, Argirò A, Fumagalli C, De Gaspari M, Licordari R, Russo D, Di Bella G, Perfetto F, Autore C, Musumeci B, Canepa M, Merlo M, Sinagra G, Gregori D, Iliceto S, Perazzolo Marra M, Cappelli F, Rapezzi C. Low QRS Voltages in Cardiac Amyloidosis: Clinical Correlates and Prognostic Value. *JACC CardioOncol*. 2022 Sep 7;4(4):458-470. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.08.007>
80. Cyrille NB, Goldsmith J, Alvarez J, Maurer MS. Prevalence and prognostic significance of low QRS voltage among the three main types of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 2014 Oct 1;114(7):1089-93. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.07.026>
81. Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, Kyle RA, Tajik AJ, Grogan M. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol*. 2005 Feb 15;95(4):535-7. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.10.028>
82. Cuddy SAM, Chetrit M, Jankowski M, Desai M, Falk RH, Weiner RB, Klein AL, Phelan D, Grogan M. Practical Points for Echocardiography in Cardiac Amyloidosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2022 Sep;35(9):A31-A40. PMID: 36064258. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2022.06.006>
83. Elena Arbelo, Alexandros Protonotarios, Juan R Gimeno, Eloisa Arbustini, Roberto Barriales-Villa, Cristina Basso, Connie R Bezzina, Elena Biagini, Nico A Blom, Rudolf A de Boer, Tim De Winter, Perry M Elliott, Marcus Flather, Pablo Garcia-Pavia, Kristina H Haugaa, Jodie Ingles, Ruxandra Oana Jurcut, Sabine Klaassen, Giuseppe Limongelli, Bart Loeys, Jens Mogensen, Iacopo Olivetto, Antonis Pantazis, Sanjay Sharma, J Peter Van Tintelen, James S Ware, Juan Pablo Kaski, ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, Volume 44, Issue 37, 1 October 2023, Pages 3503-3626. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194>
84. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kühn U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008 Jan;29(2):270-6. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm342>
85. Благова О.В. и др. Болезни миокарда и перикарда: от синдромов к диагнозу и лечению/ [идр.]. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019:753-771. ISBN: 978-5-9704-4743-7 [Blagova O.V. et al. Diseases of the myocardium and pericardium: from syndromes to diagnosis and treatment. — М.: GEOTAR-Media, 2019:753-771 (In Russ.) ISBN: 978-5-9704-4743-7]
86. Rapezzi C, Aimo A, Barison A, Emdin M, Porcari A, Linhart A, Keren A, Merlo M, Sinagra G. Restrictive cardiomyopathy: definition and diagnosis. *Eur Heart J*. 2022 Dec 1;43(45):4679-4693. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac543>
87. Writing Committee; Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, Brannagan TH, Cheng RK, Clarke JO, Dember LM, Frantz JG, Hershberger RE, Maurer MS, Nativi-Nicolau J, Sanchowala V, Sheikh FH. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Mar 21;81(11):1076-1126. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.022>. Epub 2023 Jan 23. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2023 Mar 21;81(11):1135. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.02.013>
88. Dorbala S., et al. (2021). "ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMIMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis: Part 1 of 2—Evidence Base and Standardized Methods of Imaging." *Circulation: Cardiovascular Imaging* 14(7):e000029. <https://doi.org/10.1161/hci.0000000000000029>
89. Dmyt T, Maurer MS, Rapezzi C, Planté-Bordeneuve V, Karayal ON, Mundayat R, Suhr OB, Kristin AV. Clinical, ECG and echocardiographic clues to the diagnosis of TTR-related cardiomyopathy. *Open Heart*. 2016 Feb 8;3(1):e000289. PMID: 26870387; PMCID: PMC4746524. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2015-000289>
90. Rahman JE, Helou EF, Gelzer-Bell R, Thompson RE, Kuo C, Rodriguez ER, et al. Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:410-5. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.08.043>
91. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popović ZB, Hanna M, Plana JC, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart* 2012;98:1442-8. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302353>
92. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afila J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1-39.e14. PMID: 25559473. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
93. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, Horton K, Ogunyankin KO, Palma RA, Velazquez EJ. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019 Jan;32(1):1-64. Epub 2018 Oct 1. PMID: 30282592. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2018.06.004>
94. Pagourelas ED, Mirea O, Duchenne J, Van Cleemput J, Delforge M, Bogaert J, Kuznetsova T, Voigt JU. Echo Parameters for Differential

107. Fontana M, Martinez-Naharro A, Chacko L, Rowczenio D, Gilbertson JA, Whelan CJ, Strehina S, Lane T, Moon J, Hutt DF, Kellman P, Petrie A, Hawkins PN, Gillmore JD. Reduction in CMR Derived Extracellular Volume With Patisiran Indicates Cardiac Amyloid Regression. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021 Jan;14(1):189-199. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.07.043>
108. Maggialelli N., Torrente A., Lorusso G., et al. Role of Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis: A Narrative Review. *J Pers Med*. 2024;14(4):407. <https://doi.org/10.3390/jpm14040407>
109. Fontana M, Pica S, Reant P, Abdel-Gadir A, Treibel TA, Banyersad SM, Maestrini V, Barcella W, Rosmini S, Bulluck H, Sayed RH, Patel K, Mahmood S, Bucciarelli-Ducci C, Whelan CJ, Herrey AS, Lachmann HJ, Wechalekar AD, Manisty CH, Schelbert EB, Kellman P, Gillmore JD, Hawkins PN, Moon JC. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2015 Oct 20;132(16):1570-9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016567>
110. Cai S, Haghighbayhan H, Chan KKW, Deva DP, Jimenez-Juan L, Connelly KA, Ng MY, Yan RT, Yan AT. Tissue mapping by cardiac magnetic resonance imaging for the prognostication of cardiac amyloidosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2024 May 15;403:131892. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2024.131892>
111. Martinez-Naharro A, Patel R, Kotecha T, Karia N, Ioannou A, Petrie A, Chacko LA, Razvi Y, Ravichandran S, Brown J, Law S, Quarta C, Mahmood S, Wisniewski B, Pica S, Sachchithanantham S, Lachmann HJ, Moon JC, Knight DS, Whelan C, Venneri L, Xue H, Kellman P, Gillmore JD, Hawkins PN, Wechalekar AD, Fontana M. Cardiovascular magnetic resonance in light-chain amyloidosis to guide treatment. *Eur Heart J*. 2022 Dec 1;43(45):4722-4735. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac363>
112. Pan JA, Kerwin MJ, Salerno M. Native T1 Mapping, Extracellular Volume Mapping, and Late Gadolinium Enhancement in Cardiac Amyloidosis: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 Jun;13(6):1299-1310. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.03.010>
113. Karamitsos TD, Piechnik SK, Banyersad SM, Fontana M, Ntusi NB, Ferreira VM, Whelan CJ, Myerson SG, Robson MD, Hawkins PN, Neubauer S, Moon JC. Noncontrast T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013 Apr;6(4):488-97. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.11.013>
114. Lavall D, Vossage NH, Geßner R, Stöbe S, Ebel S, Denecke T, Hagedorff A, Laufs U. Native T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis in patients with left ventricular hypertrophy. *Clin Res Cardiol*. 2023 Mar;112(3):334-342. <https://doi.org/10.1007/s00392-022-02005-2>
115. Martinez-Naharro A, Patel R, Kotecha T, Karia N, Ioannou A, Petrie A, Chacko LA, Razvi Y, Ravichandran S, Brown J, Law S, Quarta C, Mahmood S, Wisniewski B, Pica S, Sachchithanantham S, Lachmann HJ, Moon JC, Knight DS, Whelan C, Venneri L, Xue H, Kellman P, Gillmore JD, Hawkins PN, Wechalekar AD, Fontana M. Cardiovascular magnetic resonance in light-chain amyloidosis to guide treatment. *Eur Heart J*. 2022 Dec 1;43(45):4722-4735. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac363>
116. Martinez-Naharro A, Baksi AJ, Hawkins PN, Fontana M. Diagnostic imaging of cardiac amyloidosis. *Nat Rev Cardiol*. 2020 Jul;17(7):413-426. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0334-7>
117. Ridouani F, Damy T, Tacher V, Derbel H, Legou F, Sifaoui I, Audureau E, Bodez D, Rahmouni A, Deux JF. Myocardial native T2 measurement to differentiate light-chain and transthyretin cardiac amyloidosis and assess prognosis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018 Aug 16;20(1):58. <https://doi.org/10.1186/s12968-018-0478-3>
118. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Leone O, Salvi F, Ciliberti P, Pastorelli F, Biagini E, Coccolo F, Cooke RM, Bacchi-Reggiani L, Sangiorgi D, Ferlini A, Cavo M, Zamagni E, Fonte ML, Palladini G, Salinaro F, Musca F, Obici L, Branzi A, Perlini S. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009 Sep 29;120(13):1203-12. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843334>
119. Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, Büchel R, Kindermann I, Klingel K, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). *Clin Res Cardiol*. 2021;110(4):479-506. doi.org/10.1007/s00392-020-01799-3
120. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ, Nair AP, Nativi-Nicolau J, Ruberg FL; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology. Cardiac Amyloidosis: Evolving

- Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020 Jul 7;142(1):e7-e22. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000792>. Epub 2020 Jun 1. Erratum in: *Circulation*. 2021 Jul 6;144(1):e10. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000997>. Erratum in: *Circulation*. 2021 Jul 6;144(1):e11. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000998>
121. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y, et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2018;25(4):215–9. <https://doi.org/10.1080/13506129.2018.1549825>
122. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, Notkola IL, Sulkava R, Hardy J, et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: A population-based autopsy study. *Ann Med*. 2008;40(3):232–9. <https://doi.org/10.1080/07853890701842988>
123. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 2 of 2—Diagnostic criteria and appropriate utilization. *J Nucl Cardiol*. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01761-5>
124. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jun 11;73(22):2872–2891. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.003>
125. Park GY, Jamerlan A, Shim KH, An SSA. Diagnostic and Treatment Approaches Involving Transthyretin in Amyloidogenic Diseases. *Int J Mol Sci*. 2019 Jun 18;20(12):2982. <https://doi.org/10.3390/ijms20122982>
126. Conceição I, González-Duarte A, Obici L, Schmidt HH, Simoneau D, Ong ML, Amass L. "Red-flag" symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2016 Mar;21(1):5–9. <https://doi.org/10.1111/jns.12153>
127. Devigili G, Tugnoli V, Penza P, Camozzi F, Lombardi R, Melli G, Broglio L, Granieri E, Lauria G. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain*. 2008 Jul;131(Pt 7):1912–25. <https://doi.org/10.1093/brain/awn093>. Epub 2008 Jun 4. PMID: 18524793; PMCID: PMC2442424
128. Lobato L, Beirão I, Silva M, Bravo F, Silvestre F, Guimarães S, Sousa A, Noël LH, Sequeiros J. Familial ATTR amyloidosis: microalbuminuria as a predictor of symptomatic disease and clinical nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Mar;18(3):532–8. <https://doi.org/10.1093/ndt/18.3.532>
129. Papagianni A, Ihne S, Zeller D, Morbach C, Üçeyler N, Sommer C. Clinical and apparatus investigation of large and small nerve fiber impairment in mixed cohort of ATTR-amyloidosis: impact on patient management and new insights in wild-type. *Amyloid*. 2022 Mar;29(1):14–22. <https://doi.org/10.1080/13506129.2021.1976751>. Epub 2021 Oct 11. PMID: 34632904.
130. Sakashita N, Ando Y, Jinnouchi K, Yoshimatsu M, Terazaki H, Obayashi K, Takeya M. Familial amyloidotic polyneuropathy (ATTR Val30Met) with widespread cerebral amyloid angiopathy and lethal cerebral hemorrhage. *Pathol Int*. 2001 Jun;51(6):476–80. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1827.2001.01228.x>
131. Ikeda SI. [Cerebral amyloid angiopathy with familial transthyretin-derived oculoleptomeningeal amyloidosis]. *Brain Nerve*. 2013 Jul;65(7):831–42. Japanese.
132. Golbus JR, Wells JM, Dickinson MG, Hummel SL. Importance of Genetic Testing in the Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Am J Med*. 2018;131(7):e303–4. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.02.005>
133. Obici L, Kuks JB, Buades J, Adams D, Suhr OB, Coelho T, et al. Recommendations for presymptomatic genetic testing and management of individuals at risk for hereditary transthyretin amyloidosis. *Curr Opin Neurol*. 2016;29:S27–35. <https://doi.org/10.1097/wco.0000000000000290>
134. Hutt DF, Quigley AM, Page J, Hall ML, Burniston M, Gopaul D, et al. Utility and limitations of 3,3'-diphosphono-1, 2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in systemic amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(11):1289–98. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu107>
135. Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Степанова Е.А., Устюжанин Д.В., Никитин И.Г. Амилоидоз сердца: взгляд терапевта и кардиолога. *Архив внутренней медицины*. 2020;10(6):430–457. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-6-430-457>
- [Reznik E.V., Nguyen T.L., Stepanova E.A., Ustyuzhanin D.V., Nikitin I.G. Cardiac Amyloidosis: Internist and Cardiologist Insight. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(6):430–457. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-6-430-457>]
136. Poterucha TJ, Elias P, Bokhari S, Einstein AJ, DeLuca A, Kinkhabwala M, et al. Diagnosing Transthyretin Cardiac Amyloidosis by Technetium Tc 99m Pyrophosphate: A Test in Evolution. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(6):1221–1231. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.08.027>
137. Gertz M, Adams D, Ando Y, Beirão JM, Bokhari S, Coelho T, et al. Avoiding misdiagnosis: Expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin amyloidosis for the general practitioner. *BMC Fam Pract*. 2020;21(1):1–12. <https://doi.org/10.1186/s12875-020-01252-4>
138. Sprangers B, Claes K, Evenepoel P, Kuypers D, Poesen K, Delforge M, et al. Comparison of 2 Serum-Free Light-Chain Assays in CKD Patients. *Kidney Int Reports*. 2020;5(5):627–31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.01.019>
139. Bonderman D, Pölzl G, Ablasser K, Agis H, Aschauer S, Auer-Grumbach M, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: an interdisciplinary consensus statement. *Wien Klin Wochenschr*. 2020;132(23–24):742–761. <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01781-z>
140. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G et al. International myeloma working group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009; 23:215–224. <https://doi.org/10.1038/leu.2008.307>
141. Rahel S, Flammer Andreas J, Sabine G et al. Expert recommendation from the swiss amyloidosis network (SAN) for systemic AL-amyloidosis. *Swiss Med Wkly*. 2020 Dec 5;150:w20364. <https://doi.org/10.4414/smww.2020.20364>
142. Quarta CC, Gonzalez-Lopez E, Gilbertson JA., et al. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. *Eur Heart J* 2017;38(24):1905–1908. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx047>
143. Kimmich C, Schönland S, Kräker S et al. Amyloid in bone marrow smears in systemic light-chain amyloidosis. *Amyloid* 2017; 24(1):52–59. <https://doi.org/10.1080/13506129.2017.1314959>
144. Muchtar E, Dispenzieri A, Lacy MQ et al. Overuse of organ biopsies in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): the consequence of failure of early recognition. *Ann Med* 2017; 49(7):545–551. <https://doi.org/10.1080/07853890.2017.1304649>
145. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): A consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis. *Am J Hematol* 2005; 79(4):319–328. <https://doi.org/10.1002/ajh.20381>
146. Phull P, Sanchurawala V, Connors LH et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance in systemic transthyretin amyloidosis (ATTR). *Amyloid* 2018; 25(1):62–67. <https://doi.org/10.1080/13506129.2018.1436048>
147. Coelho T, Merlini G, Bulawa CE, Fleming JA, Judge DP, Kelly JW, Maurer MS, Planté-Bordeneuve V, Labaudinière R, Mundayat R, Riley S, Lombardo I, Huertas P. Mechanism of Action and Clinical Application of Tafamidis in Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *Neurol Ther*. 2016 Jun;5(1):1–25. <https://doi.org/10.1007/s40120-016-0040-x>
148. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(11):1007–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805689>
149. Hanna M, Damy T, Grogan M, Stewart M, Gundapaneni B, Patterson TA, et al. Impact of Tafamidis on Health-Related Quality of Life in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (from the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial). *Am J Cardiol*. 2021;141:98–105. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.10.066>
150. Badr Eslam R, Öztürk B, Retzl R, Capelle CDJ, Qin H, Binder C, et al. Impact of Tafamidis and Optimal Background Treatment on Physical Performance in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2022;15(7):e008381. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008381>
151. Elliott P, Drachman BM, Gottlieb SS, Hoffman JE, Hummel SL, Lenihan DJ, Ebode B, Gundapaneni B, Li B, Sultan MB, Shah SJ. Long-Term Survival With Tafamidis in Patients With Transthyretin

- Amyloid Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2022 Jan;15(1):e008193. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.120.008193>
152. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, Judge DP, Merlini G, Gundapaneni B, et al. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(2):277-85. <https://doi.org/10.1002/ehf.2027>
 153. Шошина А.А., Аншелес А.А., Насонова С.Н., Жиров И.В., Сергиенко В.Б., Терещенко С. Н. Роль скintiграфии миокарда с 99mTc-пирофосфатом в оценке эффективности терапии тафамидисом на примере серии клинических случаев. *Российский кардиологический журнал.* 2025;30(1):6200. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-6200>
 154. Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F, Fontana M, Garcia-Pavia P, Gibbs S, Grogan M, Hanna M, Hoffman J, Masri A, et al. ; ATTRIBUTE-CM Investigators. Efficacy and safety of acoramidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2024;390:132-142. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2305434>
 155. Judge DP, Gillmore JD, Alexander KM, Ambardekar AV, Cappelli F, Fontana M, Garcia-Pavia P, Grodin JL, Grogan M, Hanna M, Masri A, Nativi-Nicolau J, Obici L, Hvitfeldt Poulsen S, Sarswat N, Shah K, Soman P, Lystig T, Cao X, Wang K, Pecoraro ML, Tamby JF, Katz L, Sinha U, Fox JC, Maurer MS. Long-Term Efficacy and Safety of Acoramidis in ATTR-CM: Initial Report From the Open-Label Extension of the ATTRIBUTE-CM Trial. *Circulation.* 2025 Mar 4;151(9):601-611. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.124.072771>
 156. Razvi Y, Judge DP, Martinez-Naharro A, Ioannou A, Venneri L, Patel R, Gillmore JD, Kellman P, Edwards L, Taubel J, Du J, Tamby JF, Castaño A, Siddhanti S, Katz L, Fox JC, Fontana M. Effect of Acoramidis on Myocardial Structure and Function in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: Insights From the ATTRIBUTE-CM Cardiac Magnetic Resonance (CMR) Substudy. *Circ Heart Fail.* 2024 Dec;17(12):e012135. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.124.012135>
 157. Coelho T, Adams D, Silva A, Lozeron P, Hawkins PN, Mant T, Perez J, Chiesa J, Warrington S, Tranter E, Munisamy M, Falzone R, Harrop J, Cehelsky J, Bettencourt BR, Geissler M, Butler JS, Sehgal A, Meyers RE, Chen Q, Borland T, Hutabarat RM, Clausen VA, Alvarez R, Fitzgerald K, Gamba-Vitalo C, Nochur SV, Vaishnav AK, Sah DW, Gollob JA, Suhr OB. Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med.* 2013 Aug 29;369(9):819-29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208760>
 158. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, Tournev I, Schmidt HH, Coelho T, Berk JL, Lin KP, Vita G, Attarian S, Planté-Bordeneuve V, Mezei MM, Campistol JM, Buades J, Brannagan TH 3rd, Kim BJ, Oh J, Parman Y, Sekijima Y, Hawkins PN, Solomon SD, Polydefkis M, Dyck PJ, Gandhi PJ, Goyal S, Chen J, Strahs AL, Nochur SV, Sweetser MT, Garg PP, Vaishnav AK, Gollob JA, Suhr OB. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2018 Jul 5;379(1):11-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716153>
 159. Solomon SD, Adams D, Kristen A, Grogan M, González-Duarte A, Maurer MS, Merlini G, Damy T, Slama MS, Brannagan TH 3rd, Dispenzieri A, Berk JL, Shah AM, Garg P, Vaishnav A, Karsten V, Chen J, Gollob J, Vest J, Suhr O. Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis. *Circulation.* 2019 Jan 22;139(4):431-443. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035831>
 160. Maurer MS, Kale P, Fontana M, Berk JL, Grogan M, Gustafsson F, Hung RR, Gottlieb RL, Damy T, González-Duarte A, Sarswat N, Sekijima Y, Tahara N, Taylor MS, Kubanek M, Donal E, Palecek T, Tsujita K, Tang WHW, Yu WC, Obici L, Simões M, Fernandes F, Poulsen SH, Diemberger I, Perfetto F, Solomon SD, Di Carli M, Badri P, White MT, Chen J, Yureneva E, Sweetser MT, Jay PY, Garg PP, Vest J, Gillmore JD; APOLLO-B Trial Investigators. Patisiran Treatment in Patients with Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2023 Oct 26;389(17):1553-1565. PMID: 37888916. PMCID: PMC10757426. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2300757>
 161. Adams D, Tournev IL, Taylor MS, Coelho T, Planté-Bordeneuve V, Berk JL, González-Duarte A, Gillmore JD, Low SC, Sekijima Y, Obici L, Chen C, Badri P, Arum SM, Vest J, Polydefkis M; HELIOS-A Collaborators. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid.* 2023 Mar;30(1):1-9. <https://doi.org/10.1080/13506129.2022.2091985>
 162. Garcia-Pavia P, Grogan M, Kale P, Berk JL, Maurer MS, Conceição I, Di Carli M, Solomon SD, Chen C, Yureneva E, Vest J, Gillmore JD. Impact of vutrisiran on exploratory cardiac parameters in hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. *Eur J Heart Fail.* 2024 Feb;26(2):397-410. <https://doi.org/10.1002/ehf.3138>
 163. Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, Witteles RM, Grogan M, Drachman B, Damy T, Garcia-Pavia P, Taubel J, Solomon SD, Sheikh FH, Tahara N, González-Costello J, Tsujita K, Morbach C, Pozsonyi Z, Petrie MC, Delgado D, Van der Meer P, Jabbour A, Bondue A, Kim D, Azevedo O, Hvitfeldt Poulsen S, Yilmaz A, Jankowska EA, Algalarrondo V, Slugg A, Garg PP, Boyle KL, Yureneva E, Silliman N, Yang L, Chen J, Eraly SA, Vest J, Maurer MS; HELIOS-B Trial Investigators. Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2025 Jan 2;392(1):33-44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2409134>
 164. Witteles RM, Garcia-Pavia P, Damy T, Grogan M, Sheikh FH, Morbach C, Bender S, Exter J, Eraly SA, Fontana M. Vutrisiran Improves Survival and Reduces Cardiovascular Events in ATTR Amyloid Cardiomyopathy: HELIOS-B. *J Am Coll Cardiol.* 2025 Apr 30;S0735-1097(25)06170-4. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.04.008>
 165. Coelho T, Marques W Jr, Dasgupta NR, Chao CC, Parman Y, França MC Jr, Guo YC, Wixner J, Ro LS, Calandra CR, Kowacs PA, Berk JL, Obici L, Barroso FA, Weiler M, Conceição I, Jung SW, Buchele G, Brambatti M, Chen J, Hughes SG, Schneider E, Viney NJ, Masri A, Gertz MR, Ando Y, Gillmore JD, Khella S, Dyck PJB, Waddington Cruz M; NEURO-TTTransform Investigators. Eplontersen for Hereditary Transthyretin Amyloidosis With Polyneuropathy. *JAMA.* 2023 Oct 17;330(15):1448-1458. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.18688>
 166. Masri A, Maurer MS, Claggett BL, Kulac I, Waddington Cruz M, Conceição I, Weiler M, Berk JL, Gertz M, Gillmore JD, Rush S, Chen J, Zhou W, Kwok J, Duran JM, Tsimikas S, Solomon SD. Effect of Eplontersen on Cardiac Structure and Function in Patients With Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *J Card Fail.* 2024 Aug;30(8):973-980. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2023.11.016>
 167. Brito D, Albrecht FC, de Arenaza DP, Bart N, Better N, Carvajal-Juarez I, Conceição I, Damy T, Dorbala S, Fidalgo JC, Garcia-Pavia P, Ge J, Gillmore JD, Grzybowski J, Obici L, Piñero D, Rapezzi C, Ueda M, Pinto FJ. World Heart Federation Consensus on Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy (ATTR-CM). *Glob Heart.* 2023 Oct 26;18(1):59. <https://doi.org/10.5334/gh.1262>
 168. Nuvolone M, Nevon A, Merlini G. Targeting Amyloid Fibrils by Passive Immunotherapy in Systemic Amyloidosis. *BioDrugs.* 2022 Sep;36(5):591-608. <https://doi.org/10.1007/s40259-022-00550-w>
 169. Garcia-Pavia P, Aus dem Siepen F, Donal E, Lairez O, van der Meer P, Kristen AV, Mercuri MF, Michalon A, Frost RJA, Grimm J, Nitsch RM, Hock C, Kahr PC, Damy T. Phase 1 Trial of Antibody NI006 for Depletion of Cardiac Transthyretin Amyloid. *N Engl J Med.* 2023 Jul 20;389(3):239-250. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303765>
 170. Gillmore JD, Gane E, Taubel J, Kao J, Fontana M, Maitland ML, Seitzer J, O'Connell D, Walsh KR, Wood K, Phillips J, Xu Y, Amaral A, Boyd AP, Cehelsky JE, McKee MD, Schiermeier A, Harari O, Murphy A, Kyrtasous CA, Zambrowicz B, Soltys R, Gutstein DE, Leonard J, Sepp-Lorenzino L, Lebwohl D. CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2021 Aug 5;385(6):493-502. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107454>
 171. Kotit S. Lessons from the first-in-human in vivo CRISPR/Cas9 editing of the TTR gene by NTLA-2001 trial in patients with transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2023 Jan 30;2023(1):e202304. <https://doi.org/10.21542/gcsp.2023.4>
 172. Sperry BW, Hanna M, Shah SJ, Jaber WA, Spertus JA. Spironolactone in Patients With an Echocardiographic HFpEF Phenotype Suggestive of Cardiac Amyloidosis: Results From TOPCAT. *JACC Heart Fail.* 2021 Nov;9(11):795-802. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.06.007>
 173. Ioannou A, Massa P, Patel RK, Razvi Y, Porcari A, Rauf MU, Jiang A, Cabras G, Filisetti S, Bolhuis RE, Banderá F, Venneri L, Martínez-Naharro A, Law S, Kotecha T, Virsinskaite R, Knight DS, Emdin M, Petrie A, Lachmann H, Wechelak A, Petrie M, Hughes A, Freemantle N, Hawkins PN, Whelan C, McMurray JVV, Gillmore JD, Fontana M. Conventional heart failure therapy in cardiac ATTR amyloidosis. *Eur Heart J.* 2023 Aug 14;44(31):2893-2907. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad347>. Erratum in: *Eur Heart J.* 2024 Apr 7;45(14):1251. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae140>
 174. Dobner S, Bernhard B, Asatryan B, Windecker S, Stortecky S, Pilgrim

- T, Gräni C, Hunziker L. SGLT2 inhibitor therapy for transthyretin amyloid cardiomyopathy: early tolerance and clinical response to dapagliflozin. *ESC Heart Fail.* 2023 Feb;10(1):397-404. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14188>
175. Zampieri M, Argirò A, Allinovi M, Perfetto F, Cappelli F. SGLT2i in patients with transthyretin cardiac amyloidosis, a well-tolerated option for heart failure treatment? Results from a small, real-world, patients series. *Intern Emerg Med.* 2022 Jun;17(4):1243-1245. <https://doi.org/10.1007/s11739-022-02944-8>
176. Lang FM, Teruya S, Weinsaft A, Cuomo M, Santos AM, Nalbandian A, Bampatsias D, Maurer MS. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for transthyretin amyloid cardiomyopathy: Analyses of short-term efficacy and safety. *Eur J Heart Fail.* 2024 Apr;26(4):938-947. <https://doi.org/10.1002/ehfj.3198>
177. Porcari A, Cappelli F, Nitsche C, Tomasoni D, Sinigiani G, Longhi S, Bordignon L, Masri A, Serenelli M, Urey M, Musumeci B, Cipriani A, Canepa M, Badr-Eslam R, Kronberger C, Chimenti C, Zampieri M, Allegro V, Razvi Y, Patel R, Ioannou A, Rauf MU, Petrie A, Whelan C, Emdin M, Metra M, Merlo M, Sinagra G, Hawkins PN, Solomon SD, Gillmore JD, Fontana M. SGLT2 Inhibitor Therapy in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2024 Jun 18;83(24):2411-2422. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.03.429>
178. Schwegel N, Toferer C, Zach DK, Santner V, Höller V, Lugitsch J, Wallner M, Gollmer J, Aziz F, von Lewinski D, Kolesnik E, Ablasser K, Zirik A, Sourij H, Verheyen N. Impact of SGLT2-Inhibitor Therapy on Survival in Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: Analysis of a Prospective Registry Study. *J Clin Med.* 2024 Oct 8;13(19):5966. <https://doi.org/10.3390/jcm13195966>
179. Byer SH, Sivamurugan A, Grewal US, Fradley MG, Dominic P. Impact of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2025 May 15;243:15-18. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2025.01.012>
180. Karakasis P, Theofilis P, Patoulis D, Schuermans A, Vlachakis PK, Klišic A, Rizzo M, Fragakis N. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and outcomes in transthyretin amyloid cardiomyopathy: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2025 Jun;55(6):e14392. <https://doi.org/10.1111/eci.14392>
181. Ioannou A, Massa P, Patel RK, Razvi Y, Porcari A, Rauf MU, Jiang A, Cabras G, Filisetti S, Bolhuis RE, Bandera F, Venneri L, Martinez-Naharro A, Law S, Kotecha T, Virsinskaite R, Knight DS, Emdin M, Petrie A, Lachmann H, Wechelakar A, Petrie M, Hughes A, Freemantle N, Hawkins PN, Whelan C, McMurray JJV, Gillmore JD, Fontana M. Conventional heart failure therapy in cardiac ATTR amyloidosis. *Eur Heart J.* 2023 Aug 14;44(31):2893-2907. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad347>. Erratum in: *Eur Heart J.* 2024 Apr 7;45(14):1251. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae140>
182. Briasoulis A, Stamatiopoulos K, Petropoulos I, Patras R, Theodorakakou F, Gavriatopoulou M, Ntalianis A, Dimopoulos MA, Kastiris E. Utilization and tolerance of beta-blockers among patients with AL amyloidosis. *Amyloid.* 2022 Mar;29(1):31-37. <https://doi.org/10.1080/13506129.2021.1981281>
183. Kwok CS, Choy CH, Pinney J, Townend JN, Whelan C, Fontana M, Gillmore JD, Steeds RP, Moody WE. Effect of beta-blockade on mortality in patients with cardiac amyloidosis: A systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2024 Dec;11(6):3901-3910. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14975>
184. Kang Y, Qu N, Zhang Z, Zhang Q, Chen X, Fu M. Tolerability and effectiveness of beta-blockers in patients with cardiac amyloidosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2024 May 1;402:131813. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2024.131813>
185. Aus dem Siepen F, Hein S, Bauer R, Katus HA, Kristen AV. Standard heart failure medication in cardiac transthyretin amyloidosis: useful or harmful? *Amyloid.* 2017 Mar;24(sup1):132-133. <https://doi.org/10.1080/13506129.2016.1272453>
186. Aus dem Siepen F, Hein S, Hofmann E, Nagel C, Schwarting SK, Hegenbart U, Schönland SO, Weiler M, Frey N, Kristen AV. Prognostic Value of Standard Heart Failure Medication in Patients with Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *J Clin Med.* 2024 Apr 12;13(8):2257. <https://doi.org/10.3390/jcm13082257>
187. Bukhari S, Khan SZ, Bashir Z. Atrial Fibrillation, Thromboembolic Risk, and Anticoagulation in Cardiac Amyloidosis: A Review. *J Card Fail.* 2023 Jan;29(1):76-86. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2022.08.008>
188. Vilches S, Fontana M, Gonzalez-Lopez E, Mitrani L, Satri G, Renju M, Griffin JM, Caponetti A, Gnanasampanthan S, De Los Santos J, Gagliardi C, Rivas A, Dominguez F, Longhi S, Rapezzi C, Maurer MS, Gillmore J, Garcia-Pavia P. Systemic embolism in amyloid transthyretin cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2022 Aug;24(8):1387-1396. <https://doi.org/10.1002/ehfj.2566>
189. Nicol M, Siguret V, Vergaro G, Aimo A, Emdin M, Dillinger JG, Baudet M, Cohen-Solal A, Villesuzanne C, Harel S, Royer B, Arnulf B, Logeart D. Thromboembolism and bleeding in systemic amyloidosis: a review. *ESC Heart Fail.* 2022 Feb;9(1):11-20. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13701>
190. Vilches S, Fontana M, Gonzalez-Lopez E, Mitrani L, Satri G, Renju M, Griffin JM, Caponetti A, Gnanasampanthan S, De Los Santos J, Gagliardi C, Rivas A, Dominguez F, Longhi S, Rapezzi C, Maurer MS, Gillmore J, Garcia-Pavia P. Systemic embolism in amyloid transthyretin cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2022 Aug;24(8):1387-1396. <https://doi.org/10.1002/ehfj.2566>
191. Barbhaiya CR, Kumar S, Baldinger SH, Michaud GF, Stevenson WG, Falk R, John RM. Electrophysiologic assessment of conduction abnormalities and atrial arrhythmias associated with amyloid cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2016 Feb;13(2):383-90. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.09.016>
192. Donnelly JP, Sperry BW, Gabrovsek A, Ikram A, Tang WHW, Estep J, Hanna M. Digoxin Use in Cardiac Amyloidosis. *Am J Cardiol.* 2020 Oct 15;133:134-138. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.07.034>
193. Kristen AV, Dengler TJ, Hegenbart U, Schönland SO, Goldschmidt H, Sack FU, Voss F, Becker R, Katus HA, Bauer A. Prophylactic implantation of cardioverter-defibrillator in patients with severe cardiac amyloidosis and high risk for sudden cardiac death. *Heart Rhythm.* 2008 Feb;5(2):235-40. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2007.10.016>
194. Клинические рекомендации МЗ РФ «Брадикардии и нарушения проводимости» 2025 г. https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/160_2 [Clinical guidelines of the Russian Ministry of Health "Bradyarrhythmias and conduction disturbances" 2025. (In Russ.) https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/160_2]
195. Ando Y, Adams D, Benson MD, et al. Guidelines and new directions in the therapy and monitoring of ATTRv amyloidosis. *Amyloid.* 2022;29(3):143-155. <https://doi.org/10.1080/13506129.2022.2052838>
196. Masri A, Maurer MS, Claggett BL, et al. Effect of Eplontersen on Cardiac Structure and Function in Patients With Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *J Card Fail.* 2024;30(8):973-980. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2023.11.016>
197. Hoss S, Habib M, Silver J, et al. Genetic Testing for Diagnosis of Hypertrophic Cardiomyopathy Mimics: Yield and Clinical Significance. *Circ Genom Precis Med.* 2020;13(2):e002748. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.119.002748>
198. Hagège A, Puscas T, El Hachmi M, et al. The French hypertrophic cardiomyopathy gene register: A systematic large gene screening for hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2024;417:132542. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2024.132542>
199. Cruccu G, Sommer C, Anand P, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol.* 2010;17(8):1010-1018. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.02969.x>
200. Kroenke K, Krebs EE, Bair MJ. Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews. *Gen Hosp Psychiatry.* 2009;31(3):206-219. <https://doi.org/10.1016/j.genhospspsych.2008.12.006>
201. Barge-Caballero G, Barge-Caballero E, López-Pérez M, Bilbao-Quesada R, González-Babarro E, Gómez-Otero I, López-López A, Gutiérrez-Feijoo M, Varela-Román A, González-Juanatey C, Díaz-Castro Ó, Crespo-Leiro MG. Beta-Blocker Exposure and Survival in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc.* 2022 Feb;97(2):261-273. Epub 2021 Nov 19. PMID: 34802727. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.08.006>
202. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hakej R, Palumbo A, Jagannath S, Blade J, Lonial S, Dimopoulos M, Comenzo R, Einsele H, Barlogie B, Anderson K, Gertz M, Harousseau JL, Attal M, Tosi P, Sonneveld P, Boccadoro M, Morgan G, Richardson P, Sezer O, Mateos MV, Cavo M, Joshua D, Turesson I, Chen W, Shimizu K, Powles R, Rajkumar SV, Durie BG; International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia.* 2009 Feb;23(2):215-24. <https://doi.org/10.1038/leu.2008.307>

203. Клинические рекомендации Минздрава России «Другие плазмноклеточные новообразования», 2024 г https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/883_1
[Clinical guidelines of the Russian Ministry of Health "Other plasma cell neoplasms", 2024. (In Russ.) https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/883_1]
204. Lang FM, Teruya S, Cuomo M, Santos AM, Radhakrishnan J, Lentzsch S, Chakraborty R, Bhutani D, Maurer MS. Safety and Efficacy of SGLT2 Inhibitors for Amyloid Light-Chain Cardiomyopathy. *J Card Fail.* 2024 Dec;30(12):1641-1646. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2024.06.009>
205. Kumar SK, Callander NS, Adekola K, Anderson LD Jr, Baljevic M, Campagnaro E, Castillo JJ, Costello C, D'Angelo C, Devarakonda S, Elsedawy N, Garfall A, Godby K, Hillengass J, Holmberg L, Htut M, Huff CA, Hultcrantz M, Kang Y, Larson S, Lee HC, Liedtke M, Martin T, Omel J, Rosenberg A, Sborov D, Valent J, Berardi R, Kumar R. Systemic Light Chain Amyloidosis, Version 2.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2023 Jan;21(1):67-81. PMID: 36652935. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0001>
206. Wechalekar AD, Cibeira MT, Gibbs SD, Jaccard A, Kumar S, Merlini G, Palladini G, Sanchowala V, Schönland S, Venner C, Boccadoro M, Kastritis E. Guidelines for non-transplant chemotherapy for treatment of systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group. *Amyloid.* 2023 Mar;30(1):3-17. <https://doi.org/10.1080/13506129.2022.2093635>
207. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, Wechalekar AD, Jaccard A, Lee HC, Sanchowala V, Gibbs S, Mollee P, Venner CP, Lu J, Schönland S, Gatt ME, Suzuki K, Kim K, Cibeira MT, Beksac M, Libby E, Valent J, Hungria V, Wong SW, Rosenzweig M, Bumma N, Huart A, Dimopoulos MA, Bhutani D, Waxman AJ, Goodman SA, Zonder JA, Lam S, Song K, Hansen T, Manier S, Roeloffzen W, Jamrozjak K, Kwok F, Shimazaki C, Kim JS, Crusoe E, Ahmadi T, Tran N, Qin X, Vasey SY, Tromp B, Schecter JM, Weiss BM, Zhuang SH, Vermeulen J, Merlini G, Comenzo RL; ANDROMEDA Trial Investigators. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2021 Jul 1;385(1):46-58. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028631>
208. Sanchowala V. Summary of the EHA-ISA Working Group Guidelines for High-dose Chemotherapy and Stem Cell Transplantation for Systemic AL Amyloidosis. *Hemasphere.* 2022 Jan 27;6(2):e681. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000681>
209. Liu B, Wang Y, Ning X, Bai M, Wang D, Zhao J, Zhou M, Sun S. A comparative study of cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone (CTD) versus bortezomib and dexamethasone (BDex) in light-chain amyloidosis. *Curr Probl Cancer.* 2021 Apr;45(2):100669. <https://doi.org/10.1016/j.cupr.2020.100669>
210. Kastritis E, Leleu X, Arnulf B, et al. Bortezomib, melphalan and dexamethasone for light chain amyloidosis. *J Clin Oncol.* 2020; 38(28): 3252-3260. <https://doi.org/10.1200/jco.20.01285>
211. Schwotzer R, Flammer AJ, Gerull S, Pabst T, Arosio P, Averaimo M, Bacher VU, Bode P, Cavalli A, Concoluci A, Dirnhofer S, Djerbi N, Dobner SW, Fehr T, Garofalo M, Gaspert A, Heimgartner R, Hübers A, Jung HH, Kessler C, Knöpfel R, Laptseva N, Manka R, Mazzucchelli L, Meyer M, Mihaylova V, Monney P, Mylonas A, Nkoulou R, Pazhenkottal A, Pfister O, Rüfer A, Schmidt A, Seeger H, Stämpfli SF, Stirnimann G, Suter T, Théaudin M, Treglia G, Tzankov A, Vetter F, Zweier M, Gerber B. Expert recommendation from the Swiss Amyloidosis Network (SAN) for systemic AL-amyloidosis. *Swiss Med Wkly.* 2020 Dec 5;150:w20364. <https://doi.org/10.4414/smww.2020.20364>
212. Palladini G, Milani P, Foli A, et al. Melphalan and dexamethasone with or without bortezomib in newly diagnosed AL amyloidosis: a matched case-control study on 174 patients. *Leukemia.* 2014;28:2311-2316. <https://doi.org/10.1038/leu.2014.227>
213. Р Рехтина И.Г., Менделеева Л.П. Современные критерии диагностики AL-амилоидоза. *Врач.* 2022;33(7):82-86. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-07-17>
[Rekhtina I., Mendeleeva L. Current diagnostic criteria for AL amyloidosis. *Vrach.* 2022;33(7):82-86. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-07-17>]
214. Kumar SK, Hayman SR, Buadi FK, et al. Lenalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone (CRd) for light-chain amyloidosis: long term results from a phase 2 trial. *Blood.* 2012;119:4860-4867. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-01-407791>
215. Palladini G, Russo P, Foli A, et al. Salvage therapy with lenalidomide and dexamethasone in patients with advanced AL amyloidosis refractory to melphalan, bortezomib, and thalidomide. *Ann Hematol.* 2012 Jan;91(1):89-92. <https://doi.org/10.1007/s00277-011-1244-x>
216. Kastritis E, Minnema C, Dimopoulos M, et al. Efficacy and Safety of Daratumumab Monotherapy in Newly Diagnosed Patients with Stage 3B Light Chain Amyloidosis: A Phase 2 Study By the European Myeloma Network. (ASH Annual Meeting Abstracts). 2022;2730.
217. Manwani R, Cohen O, Sharpley F, et al. A prospective observational study of 915 patients with systemic AL amyloidosis treated with upfront bortezomib. *Blood.* 2019;134(25):2271-2280. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000834>
218. Fotiou D, Dimopoulos MA, Kastritis E. Systemic AL Amyloidosis: Current Approaches to Diagnosis and Management. *Hemasphere.* 2020; 4(4):e454. <https://doi.org/10.1097/hs9.0000000000000454>
219. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Trends in day 100 and 2-year survival after auto-SCT for AL amyloidosis: outcomes before and after 2006. *Bone Marrow Transplant.* 2011; 46:970-975. <https://doi.org/10.1038/bmt.2010.234>
220. Sidiqi MH, Aljama MA, Buadi FK, et al. Stem cell transplantation for light chain amyloidosis: decreased early mortality over time. *J Clin Oncol.* 2018;36(13):1323-9. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.76.9554>
221. Sidana S, Sidiqi MH, Dispenzieri A, et al. Fifteen year overall survival rates after autologous stem cell transplantation for AL amyloidosis. *Am J Hematol.* 2019;94(9):1020-6. <https://doi.org/10.1002/ajh.25566>
222. Roussel M, Merlini G, Chevret S, et al. A prospective phase 2 trial of daratumumab in patients with previously treated systemic light-chain amyloidosis. *Blood.* 2020 Apr 30;135(18):1531-1540. <https://doi.org/10.1182/blood.2019004369>
223. Milani P, Sharpley F, Schönland SO, et al. Pomalidomide and dexamethasone grant rapid hematologic responses in patients with relapsed and refractory AL amyloidosis: a European retrospective series of 153 patients. *Amyloid.* 2020;27(4):231-236. <https://doi.org/10.1080/13506129.2020.1767566>
224. Solomon A, Weiss DT, Wall JS. Immunotherapy in systemic primary (AL) amyloidosis using amyloid-reactive monoclonal antibodies. *Cancer Biother Radiopharm.* 2003 Dec;18(6):853-60. <https://doi.org/10.1089/108497803322702824>
225. Popkova T, Hajek R, Jelinek T. Monoclonal antibodies in the treatment of AL amyloidosis: co-targeting the plasma cell clone and amyloid deposits. *Br J Haematol.* 2020 Apr;189(2):228-238. <https://doi.org/10.1111/bjh.16436>



*Муркамилов И.Т.^{1,5}, Сабиров И.С.², Муркамилова Ж.А.³, Фомин В.В.⁴, Хакимов Ш.Ш.⁵,
Юсупов А.Ф.⁶, Юсупова З.Ф.⁶, Юсупова Т.Ф.⁶, Юсупов Ф.А.⁶

ГЕОМЕТРИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И СТРУКТУРА ОБЩЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ У ЛИЦ С ХРОНИЧЕСКИМИ НЕИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

¹Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, улица Исы Ахунбаева, д. 92, г. Бишкек 720020, Кыргызская Республика;

²Кыргызско-Российский славянский университет имени первого Президента РФ Б.Н. Ельцина, Киевская улица, д. 44, г. Бишкек 720000, Кыргызская Республика;

³Центр семейной медицины №7, ул. Тоголок Молдо 3, г. Бишкек 720040, Кыргызская Республика;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Баррикадная улица, д. 2/1, стр. 1, г. Москва 125993, Российская Федерация;

⁵Учреждение «Салымбеков Университет», ул. Боконбаева, д. 144, г. Бишкек 720040, Кыргызская Республика;

⁶Ошский государственный университет, ул. Ленина, д. 331, г. Ош 723500, Кыргызская Республика

Сведения об авторах:

*Автор, ответственный за переписку: Илхом Торобекович Муркамилов, чл.-корр. РАЕ, д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, КГМА им. И.К. Ахунбаева, ул. И. Ахунбаева, д. 92, г. Бишкек 720020, Кыргызская Республика; Салымбеков Университет, ул. Боконбаева 144, г. Бишкек 720040, Кыргызская Республика, e-mail: murkamilov.i@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8513-9279

Ибрагим Самиджонович Сабиров, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии №2, КРСУ им. Б.Н. Ельцина, г. Бишкек, Кыргызская Республика, ORCID: 0000-0002 8387-5800

Жамила Абдилалимовна Муркамилова, врач-исследователь, терапевт, Центр семейной медицины №7, г. Бишкек, Кыргызская Республика, ORCID: 0000-0002-7653-0433

Виктор Викторович Фомин, д.м.н., профессор, академик РАН, ректор, ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования», г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-2682-4417

Шавкат Шукурбекович Хакимов, заведующий отделом реанимации, терапии и диагностики, «Салымбеков Университет», г. Бишкек, Кыргызская Республика, ORCID: 0009-0004-0437-0188

Абдуллохон Фуркатович Юсупов, соискатель, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и психиатрии медицинского факультета, ОшГУ, г. Ош, Кыргызская Республика, ORCID: 0000-0002-6449-8229

Зулхумор Фуркатовна Юсупова, студентка 5-го курса, медицинский факультет, ОшГУ, г. Ош, Кыргызская Республика, ORCID: 0000-0002-8502-2203

Турсуной Фуркатовна Юсупова, клинический ординатор, медицинский факультет, ОшГУ, г. Ош, Кыргызская Республика, ORCID: 0000-0002-8502-2203

Фуркат Абдулахатович Юсупов, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и психиатрии медицинского факультета, ОшГУ, г. Ош, Кыргызская Республика, ORCID: 0000-0003-0632-6653

РЕЗЮМЕ

Цель работы. Проанализировать состояние геометрии левого желудочка и структурных особенностей общей сонной артерии у мужчин и женщин с хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ).

Материал и методы. Были использованы клинико-инструментальные данные 475 пациентов с ХНИЗ. Средний возраст участников составил 52,3±13,4 лет, все пациенты прошли общеклиническое обследование. Были проанализированы частота различных структурных изменений миокарда левого желудочка (ЛЖ) и толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии (ОСА). Пациенты были подразделены на подгруппы мужчин (n=237) и женщин (n=238).

Результаты. У обследованных мужчин содержание креатинина, цистатина С и величина индекса массы миокарда ЛЖ была значимо выше, а скорость клубочковой фильтрации оказалась существенно ниже. В подгруппе женщин концентрация гемоглобина и число эритроцитов были достоверно ниже, а количество тромбоцитов – значимо выше. У лиц с хроническими неинфекционными заболеваниями структурные изменения миокарда ЛЖ были представлены нормальной геометрией (68,0%), концентрическим ремоделированием ЛЖ (6,1%), гипертрофией ЛЖ (ГЛЖ) (25,8%), из которых концентрической ГЛЖ (41,5%) и эксцентрической ГЛЖ (58,5%). Наличие концентрического

ремоделирования ЛЖ было выявлено у 8,0% мужчин и 4,2% женщин. ГЛЖ встречалась значимо выше у женщин (31,0%) по сравнению мужчинами (20,6%). Начальные атеросклеротические изменения отмечались у 23,8% обследованных пациентов, атеросклеротическое поражение ОСА – 33,3%. У мужчин частота атеросклеротического поражения общей сонной артерии (ОСА) оказалось значимо выше (41,3%), чем у женщин (25,2%). В подгруппе женщин с наличием атеросклеротического поражения ОСА частота ГЛЖ была значимо выше, чем у женщин без поражения ОСА. Цистатин С положительно коррелировал с индексом массы миокарда ЛЖ ($r=0,41143$; $p<0,005$), относительной толщиной стенок ЛЖ ($r=0,27340$; $p<0,05$) и толщиной комплекса интима-медиа ОСА ($r=0,3027$; $p<0,05$).

Заключение. Гипертрофия левого желудочка, особенно ее эксцентрический тип достаточно часто выявляется у пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями, преимущественно у женщин. Структурные изменения общей сонной артерии значимо чаще обнаруживаются у мужчин. По мере утолщения комплекса интима-медиа ОСА увеличивается частота ГЛЖ. Концентрация цистатина С ассоциирована со структурными изменениями миокарда ЛЖ и ОСА.

Ключевые слова: геометрия левого желудочка; общая сонная артерия; цистатин С; скорость клубочковой фильтрации; атеросклероз; здравоохранение

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства согласно международным критериям ICMJE. Авторский вклад (по системе Credit): Муркамилов И.Т. – проведение исследования, верификация данных, создание черновика рукописи, визуализация; Сабиров И.С. – концептуализация; Муркамилова Ж.А. – создание рукописи и её редактирование, руководство исследованием, концептуализация; Фомин В.В. – администрирование проекта, методология, концептуализация; Хакимов Ш.Ш. – концептуализация; Юсупов А.Ф. – проведение исследования, литературный анализ; Юсупова З.Ф. – проведение исследования, формальный анализ; Юсупова Т.Ф. – проведение исследования, формальный анализ; Юсупов Ф.А. – ресурсы, методология.

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.

Соблюдение этических норм. Данная научно-исследовательская работа соответствует положениям Хельсинской декларации, её дизайн и методы рассмотрены и утверждены экспертами из локального этического комитета (Протокол № 3 от 12.05.2021 г.). От каждого пациента получено информированное согласие на проведение исследования.

✉ MURKAMILOV.I@MAIL.RU

Для цитирования: Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Муркамилова Ж.А., Фомин В.В., Хакимов Ш.Ш., Юсупов А.Ф., Юсупова З.Ф., Юсупова Т.Ф., Юсупов Ф.А. Геометрия левого желудочка и структура общей сонной артерии у лиц с хроническими неинфекционными заболеваниями. Евразийский кардиологический журнал. 2025;(4):40-47. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2025-4-40-47>

Рукопись получена: 20.12.2024 | **Рецензия получена:** 18.06.2025 | **Принята к публикации:** 30.09.2025

© Группа авторов, 2025

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike») / «Атрибуция-Некоммерческое-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>



*Ilhom T. Murkamilov^{1,5}, Ibrahim S. Sabirov², Zhamila A. Murkamilova³, Viktor V. Fomin⁴,
Shavkat Sh. Khakimov⁵, Abdulkhokim F. Yusupov⁶, Zulkhumor F.
Yusupova⁶, Tursunoy F. Yusupova⁶, Furkat A. Yusupov⁶

GEOMETRY OF THE LEFT VENTRICLE AND STRUCTURE OF THE COMMON CAROTID ARTERY IN PERSONS WITH CHRONIC NON-INFECTIOUS DISEASES

¹I.K. AKHUNBAEV KYRGYZ STATE MEDICAL ACADEMY, 92 I. AKHUNBAYEV ST., BISHKEK 720020, KYRGYZ REPUBLIC;

²B.N. YELTSIN KYRGYZ-RUSSIAN SLAVIC UNIVERSITY, 44 KYIV STREET, BISHKEK 720000, KYRGYZ REPUBLIC;

³FAMILY MEDICINE CENTER №7, 3 ST. TOGOLOK MOLDO, 720040, BISHKEK, KYRGYZ REPUBLIC;

⁴RUSSIAN MEDICAL ACADEMY OF CONTINUING PROFESSIONAL EDUCATION, 2/1-1 BARRIKADNAYA STREET, MOSCOW 125993, RUSSIAN FEDERATION;

⁵SALYMBEKOV UNIVERSITY, 144 BOKONBAYEV ST., BISHKEK 720040, KYRGYZ REPUBLIC;

⁶OSH STATE UNIVERSITY, 331 LENIN ST., OSH 723500, KYRGYZ REPUBLIC

Information about authors:

*Corresponding author: Ilhom T. Murkamilov, Corresponding Member of the RAE, MD, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, I.K. Akhunbayev Kyrgyz State Medical Academy, 92 I. Akhunbayev St., Bishkek 720020, Kyrgyz Republic; Salymbekov University, 144 Bokonbayev St., Bishkek 720040, Kyrgyz Republic, e-mail: murkamilov.i@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8513-9279

Ibrahim S. Sabirov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Therapy №2, B.N. Yeltsin Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyz Republic, ORCID: 0000-0002 8387-5800

Zhamila A. Murkamilova, Researcher, Therapist, Family Medicine Center №7, Bishkek, Kyrgyz Republic, ORCID: 0000-0002-7653-0433

Viktor V. Fomin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Rector, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation ORCID: 0000-0002-2682-4417

Shavkat Sh. Khakimov, Head Department of Resuscitation, Therapy and Diagnostics, Salymbekov University, Bishkek, Kyrgyz Republic ORCID: 0009-0004-0437-0188

Abdulkhokim F. Yusupov, Applicant, Assistant of the Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Faculty of Medicine, Osh State University, Osh, Kyrgyz Republic, ORCID: 0000-0002-6449-8229

Zulkhumor F. Yusupova, 5th year student, Faculty of Medicine, Osh State University, Osh, Kyrgyz Republic, ORCID: 0000-0002-8502-2203

Tursunoy F. Yusupova, Clinical Resident, Faculty of Medicine, Osh State University, Osh, Kyrgyz Republic, ORCID: 0000-0002-8502-2203

Furkat A. Yusupov, MD, Professor, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Faculty of Medicine, Osh State University, Osh, Kyrgyz Republic, ORCID: 0000-0003-0632-6653

SUMMARY

Aim of study. To analyze the state of the left ventricular geometry and structural features of the common carotid artery in men and women with chronic non-communicable diseases.

Material and methods. Clinical and instrumental data of 475 patients with chronic non-communicable diseases were used. The average age of the participants was 52.3±13.4 years, all patients underwent general clinical examination. The frequency of various structural changes in the left ventricular (LV) myocardium and the intima-media thickness of the common carotid artery (CCA) were analyzed. Patients were divided into subgroups of men (n=237) and women (n=238).

Results. In the examined men, the levels of creatinine, cystatin C, and the LV myocardial mass index were significantly higher, while the glomerular filtration rate was significantly lower. In the subgroup of women, hemoglobin concentration and the number of erythrocytes were significantly lower, whereas the number of platelets was significantly higher. In individuals with chronic non-communicable diseases, structural LV changes were represented as follows: normal geometry (68.0%), concentric remodeling (6.1%), LV hypertrophy (25.8%), including concentric LVH (41.5%) and eccentric LVH (58.5%). Concentric remodeling

was observed in 8.0% of men and 4.2% of women. The frequency of LVH was significantly higher in women (31.0%) compared to men (20.6%). Initial atherosclerotic changes were detected in 23.8% of patients, while atherosclerotic lesions of the CCA were found in 33.3%. In men, the frequency of CCA atherosclerotic lesions was significantly higher (41.3%) than in women (25.2%). In the subgroup of women with atherosclerotic lesions of the CCA, the incidence of LVH was significantly higher than in women without CCA lesions. Cystatin C positively correlated with the LV myocardial mass index ($r=0.41143$; $p<0.005$), relative LV wall thickness ($r=0.27340$; $p<0.05$), and CCA intima-media thickness ($r=0.3027$; $p<0.05$).

Conclusion. Left ventricular hypertrophy, especially the eccentric type, is frequently detected in patients with chronic non-communicable diseases, predominantly in women. Structural changes of the CCA are significantly more often detected in men. As the intima-media thickness of the CCA increases, the incidence of LVH also increases. Cystatin C concentration is associated with structural changes in the LV myocardium and CCA.

Keywords: left ventricular geometry; common carotid artery; cystatin C; glomerular filtration rate; atherosclerosis; healthcare

Contribution of the authors. All authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE criteria. Author's contribution (according to the Credit system): Ilhom T. Murkamilov – conducting research, verifying data, creating a draft manuscript, visualization; Ibrahim S. Sabirov – conceptualization; Zhamila A. Murkamilova – creating a manuscript and editing it, directing research, conceptualization; Viktor V. Fomin – project administration, methodology, conceptualization; Shavkat Sh. Khakimov – conceptualization; Abdulkhokim F. Yusupov – conducting research, literary analysis; Zulkhumor F. Yusupova –

conducting research, formal analysis; Tursunoy F. Yusupova – conducting research, formal analysis; Furkat A. Yusupov – resources, methodology.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Sources of funding. The authors declare no funding for this study.

Ethical Compliance. The study was performed in accordance with the standards of good clinical practice and the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the local ethics committee (Protocol №3) on May 12, 2021. All study participants signed the Informed Consent.

✉ MURKAMILOV.I@MAIL.RU

For citation: Ilhom T. Murkamilov, Ibrahim S. Sabirov, Zhamila A. Murkamilova, Viktor V. Fomin, Shavkat Sh. Khakimov, Abdulkhokim F. Yusupov, Zulkhumor F. Yusupova, Tursunoy F. Yusupova, Furkat A. Yusupov. Geometry of the left ventricle and structure of the common carotid artery in persons with chronic non-infectious diseases. Eurasian heart journal. 2025;(4):40-47. (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2025-4-40-47>

Received: 20.12.2024 | **Revision Received:** 18.06.2025 | **Accepted:** 30.09.2025

© Collective of authors, 2025

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

Хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ), такие как, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет 2 типа (СД2), ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), болезни органов дыхания и хроническая болезнь почек (ХБП) остаются ведущей причиной инвалидизации и смертности населения во всем мире [1]. Структурная перестройка миокарда левого желудочка (ЛЖ) и общей сонной артерии (ОСА) являются наиболее частой неинвазивной находкой у людей с ХНИЗ [2]. Как показали проведенные исследования, структурная перестройка сердечно-сосудистой системы повышает риск развития неблагоприятных осложнений, которые существенно влияют на общий прогноз пациентов с ХНИЗ [3]. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) по-прежнему является ведущей угрозой для здоровья населения как в Российской Федерации [4], так и в Кыргызской Республике [5]. По отчетам исследователей, каждый год только в Европе от ССЗ погибают свыше 4 млн человек [6]. Согласно данным экспертов, в Российской Федерации около 1 млн человек погибают от ССЗ [7]. В среднем, в Кыргызской Республике от болезней системы кровообращения умирает более 18 тыс. человек ежегодно и около 50 жителей нашей страны – каждый день [8]. В целом, по отчетам Всемирной организации здравоохранения, каждый год в мире от ССЗ погибают свыше 18 млн. человек, причем примерно 75% летальных случаев регистрируется в странах с средним или низким доходом.

В настоящее время опубликовано значительное количество исследований, посвященных анализу структурной модификации ЛЖ и ОСА у мужчин и женщин, однако полученные результаты остаются противоречивыми. Проведение исследований, направленных на поиск предрасполагающих факторов развития неблагоприятных структурных изменений миокарда ЛЖ и ОСА и их взаимосвязь, расширяет представления о вкладе отдельных компонентов данных патологических процессов в сердечно-сосудистой системе. Цель исследования: проанализировать состояние геометрии левого желудочка и структурных особенностей общей сонной артерии у мужчин и женщин с хроническими неинфекционными заболеваниями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методом случайной выборки было обследовано 475 человек (237 мужчин и 238 женщины) в возрасте от 21 до 79 лет, средний возраст составил $52,3 \pm 13,4$ лет. Представленная научная работа являлась одномоментным описательным исследованием и включало пациентов с различными типами ХНИЗ. Нозологическая характеристика включенных пациентов, которым была выполнена эхокардиография (ЭхоКГ) и ультразвуковая доплерография сонных артерий представлены в таблице 1. Критерии исключения из исследования: пациенты с хронической болезнью почек 5Д стадии, клапанные патологии сердца, дисфункция щитовидной железы, аорта-коронарное шунтирование в анамнезе, прием глюкокортикостероидов, беременность и кормящие женщины. У всех пациентов были собраны жалобы и анамнез заболевания, оценивались показатели антропометрии [рост (см), вес (кг), площадь поверхности тела (ППТ, m^2), индекс массы тела (ИМТ, kg/m^2)], центральной гемодинамики [систолическое и диастолическое артериальное давление (АД, мм рт. ст.)], периферической крови [гемоглобин (Hb, г/л), эритроциты, $\times 10^{12}/л$, тромбоциты, $\times 10^9/л$]. При биохимическом анализе крови исследовались концентрации С-реактивного белка (СРБ), креатинина, цистатина С, липидов [общий холе-

стерин (ХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицериды (ТГ)]. В каждом конкретном случае рассчитывался коэффициент атерогенности по формуле: (общий ХС-ЛПВП)/ЛПВП. Фльтрационная функция почек оценивалась по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) с использованием сывороточного креатинина [9]. При анализе параметров ЭхоКГ были оценены: конечный систолический размер ЛЖ (КСР ЛЖ), конечный диастолический размер ЛЖ (КДР ЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ). Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) определялась по формуле R. Devereux et al. [10]. Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывался как отношение ММЛЖ к ППТ. Для оценки наличия ГЛЖ рассчитывали ИММЛЖ, где его верхнее значение составило для женщин $95 \text{ г}/m^2$, для мужчин – $115 \text{ г}/m^2$ [3]. Рассчитывалась относительная толщина стенок (ОТС, ед.) ЛЖ по формуле: отношение суммы толщины миокарда ЗСЛЖ и толщины миокарда МЖП к КДР ЛЖ. За увеличение ОТС принимали величину, превышающую 0,42 ед. Критериями концентрического и эксцентрического вариантов ГЛЖ считались значения ИММЛЖ больше нормы, ОТС $>0,42$ и ИММЛЖ выше нормы, но ОТС $<0,42$. Отдельно выделяли концентрическое ремоделирование ЛЖ при нормальном значении ИММЛЖ и показателе ОТС $>0,42$ ед. [11]. Наличие локальных утолщений комплекса интимы-медиа (КИМ) общей сонной артерии (ОСА) $\geq 1,3$ мм рассматривались как наличие атеросклеротической бляшки. За начальные атеросклеротические изменения ОСА принимались значения комплекса интимы-медиа (КИМ) ОСА от 0,91 до 1,29 мм. Данная научно-исследовательская работа соответствует положениям Хельсинской декларации, ее дизайн и методы рассмотрены и утверждены экспертами из локального этического комитета (Протокол № 3 от 12.05.2021г.).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы «Statistica 10.0». Были вычислены средние арифметические и их стандартные отклонения (при параметрическом распределении признака). Непрерывные числовые данные представлены в виде медианы и 25/75% процентиля [(Me(Lq-Uq)] (при непараметрическом распределении признака). Межгрупповые средние величины сравнивались с использованием t-критерия Стьюдента (при параметрическом распределении признака) и по U-критерию Манна-Уитни (при непараметрическом распределении признака). При сравнении двух и более групп использовался ANOVA-тест. Для оценки взаимосвязи изменения величин применялась программа анализа: взаимосвязь двух количественных переменных — с помощью коэффициента корреляции Пирсона; качественных переменных — с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. В качестве статистически достоверного использован уровень значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сопоставление клинико-нозологических данных у мужчин и женщин приведены в таблице 1. Как и следовало ожидать, в нашем исследовании в структуре ХНИЗ наибольшее число пациентов были с: артериальной гипертензией (АГ, 50,3%), стабильной формой ишемической болезни сердца (ИБС, 24,2%), болезнью органов дыхания (13,2%), СД2 (13,0%) и ХБП (10,5%). Меньше была частота ЦВЗ (6,9%) в общей выборке. В анализируемой выборке в качестве сопутствующей патологии также значилась жировая болезнь печени (2,5%) и необструктивные типы мочекаменной болезни (4,6%). При-

мечательно, что различий по частоте нозологических единиц между мужчина и женщин получено не было.

В таблице 2 представлены результаты сравнительного анализа исследуемых параметров у участников исследования. Так, мужчины и женщины по возрасту, величине ИМТ, уровню систолического и диастолического АД существенно не отличались. В представленной выборке пациентов (n=475) численность лиц молодого, среднего, пожилого и старческого возрастов составили: 26,7%, 39,8%, 29,9% и 3,6% соответственно. У женщин концентрация Hb и число эритроцитов были значимо ниже, а количество тромбоцитов оказалось существенно выше. Примечательно, что за исключением содержания ХС-ЛПВП, представленные параметры липид-

ного профиля крови у мужчин и женщин значимо не отличались. Концентрация ХС-ЛПВП была ниже у женщин по сравнению с мужчинами. При рассмотрении биомаркеров дисфункции почек было выявлено, что концентрации креатинина (86,2 (73,3;114,0) мкмоль/л и 68,0 (58,3;93,9) мкмоль/л, $p=0,039$) и цистатина С (1,18 (1,01;1,62) мг/л и 1,08 (0,91;1,37) мг/л, $p=0,041$) были существенно выше, а величина СКФ достоверно ниже (60,1±21,4 мл/мин и 69,9±27,8 мл/мин, $p=0,038$) в группе мужчин. Показатели протеинурии в утренней порции мочи у мужчин и женщин значимо не различались. Значение ППТ у мужчин было существенно выше. Согласно критериям определения ГЛЖ, величины ИММЛЖ, а также показателя ОТС у мужчин и женщин отличались. Наблюдалось

Таблица 1. Сравнительная нозологическая характеристика участников исследования, n=475 [собственные данные]

Table 1. Comparative nosological characteristics of the study participants, n=475 [own data]

Нозологические формы	Всего, n=475	Мужчины, n=237	Женщины, n=238	Значимость различий, p
Артериальная гипертензия, n (%)	239 (50,3)	122 (51,4)	117 (49,1)	0,181
Болезни органов дыхания, n (%)	63 (13,2)	42 (17,7)	21 (8,8)	0,054
Жировая болезнь печени, n (%)	12 (2,5)	5 (2,1)	7 (2,9)	0,521
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	115 (24,2)	62 (26,1)	53 (22,2)	0,600
Мочекаменная болезнь, n (%)	22 (4,6)	12 (5,0)	10 (4,2)	0,455
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	62 (13,0)	33 (13,9)	29 (12,1)	0,987
Цереброваскулярные болезни, n (%)	33 (6,9)	18 (7,5)	15 (6,3)	0,654
Хроническая болезнь почек, n (%)	50 (10,5)	22 (9,2)	28 (11,7)	0,132

Примечание/ Note: n – число пациентов (is the number of patients); % – абсолютная частота (is the absolute frequency)

Таблица 2. Клинические и лабораторные показатели изучаемых подгрупп n=475 [собственные данные]

Table 2. Clinical and laboratory parameters of the studied subgroups n=475 [own data]

Параметр	Мужчины, n=237	Женщины, n=238	Значимость различий, p
Средний возраст, лет	51,3±13,3	53,3±13,4	0,320
Молодой возраст, 18-44 лет, n (%)	69 (29,1)	58 (24,3)	0,189
Средний возраст, 45-59 лет, n (%)	91 (38,3)	98 (41,1)	0,761
Пожилой возраст, 60-74 лет, n (%)	71 (29,9)	71 (29,8)	0,166
Старческий возраст, 75-89 лет, n (%)	6 (2,5)	11 (4,6)	0,209
Индекс массы тела, кг/м ²	25,1±3,3	24,2±4,1	0,703
Частота сердечных сокращений, уд/мин	80±12	78±14	0,926
Систолическое АД, мм рт. ст.	135±19	132±20	0,878
Диастолическое АД, мм рт. ст.	85±11	84±10	0,711
Гемоглобин, г/л	146,5±24,4	127,8±20,5	0,031
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,88±0,83	4,39±0,56	0,043
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	260,0±66,4	280,6±91,9	0,021
Общий холестерин, ммоль/л	4,90±1,41	5,17±1,51	0,059
Холестерин-ЛПНП, ммоль/л	3,12±1,16	3,38±1,11	0,501
Триглицериды, ммоль/л	1,4 (1,0;2,14)	1,4 (0,99;2,09)	0,440
Холестерин-ЛПВП, ммоль/л	1,15±0,30	1,09±0,28	0,022
Коэффициент атерогенности	3,66±1,42	3,42±1,44	0,061
Креатинин, мкмоль/л	86,2 (73,3;114,0)	68,0 (58,3;93,9)	0,039
Цистатин С, мг/л	1,18 (1,01;1,62)	1,08 (0,91;1,37)	0,041
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	60,1±21,4	69,9±27,8	0,038
Протеинурия, г/л	0,11 (0,2;5,00)	0,13 (0,5;2,28)	0,059
Площадь поверхности тела, м ²	1,95±0,18	1,76±0,17	0,033
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ²	96,4±35,4	89,4±26,6	0,005
Относительная толщина стенок ЛЖ, ед	0,357±0,06	0,365±0,07	0,081
Средняя толщина комплекса интима-медиа ОСА, мм	1,52±0,21	1,38±0,19	0,027

Примечание/ Note: АД – артериальное давление (BP – blood pressure); ХС – холестерин (CH – cholesterol); ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности (CH-LDL – low-density lipoprotein cholesterol); ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности (CH-HDL – high-density lipoprotein cholesterol); ЛЖ – левый желудочек (LV – left ventricle); ОСА – общая сонная артерия (CCA – common carotid artery)

значимое увеличение толщины КИМ ОСА у мужчин ($1,52 \pm 0,21$ мм) по сравнению женщинами ($1,38 \pm 0,19$ мм), $p=0,027$.

При анализе параметров геометрии ЛЖ были получены следующие структурные отличия (табл. 3). В общей выборке нормальная геометрия ЛЖ была обнаружена у 68,0% участников исследования: 71,3% мужчин и 64,7% – женщины. Концентрическое ремоделирование ЛЖ, то есть, нормальный показатель ИММЛЖ при величине ОТС ЛЖ $>0,42$ ед. была выявлена у 29 (6,1%) пациентов (8,0% мужчин и 4,2% женщины).

Среди всех обследованных пациентов ЭхоКГ-признаки ГЛЖ регистрировались у 123 человек в 25,8% случаев. При этом, частота ГЛЖ оказалась значимо выше у женщин (31,0%) по сравнению мужчинами (20,6%). В общей выборке, частота встречаемости концентрического и эксцентрического типов ГЛЖ составляла 10,7 и 15,1% соответственно (табл. 3). Как показал дальнейший анализ, среди лиц с увеличением показателя ИММЛЖ, доля концентрического и эксцентрического типов ГЛЖ составила 41,5 и 58,5%, соответственно (табл. 3).

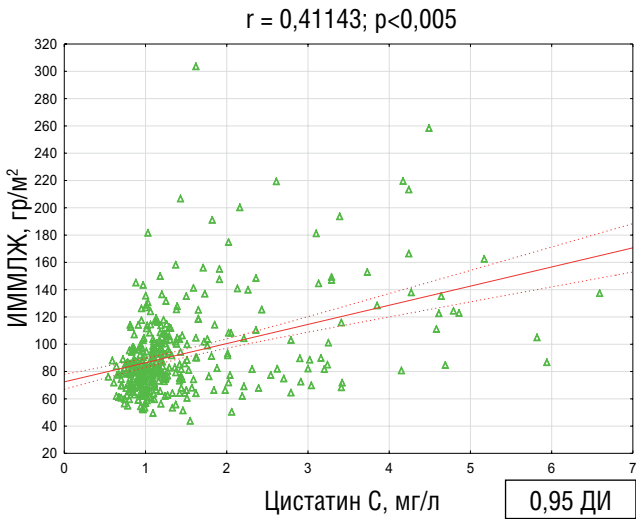


Рисунок 1. Корреляционная взаимосвязь концентрации цистатина С с величиной ИММЛЖ [собственные данные]

Figure 1. Correlation between cystatin C concentration and LVMMI [own data]

ГЛЖ у женщин была представлена в основном эксцентрическим типом. Средний показатель толщины КИМ ОСА $<0,9$ мм был отмечен у 42,9% пациентов: 37,1% мужчин и 48,7% женщин, $p=0,033$. Среди всех обследованных лиц, частота начальных атеросклеротических изменений ОСА составила 23,8% (21,5% мужчин и 26,0% - женщины). Что касается атеросклеротического поражения ОСА в общей выборке, то ее частота составила ($n=158$) 33,3% случаев. Как показал сравнительный анализ, наиболее часто атеросклеротическое поражение ОСА прослеживалось среди мужчин (41,3%) по сравнению с женщинами (25,2%), $p=0,005$.

В рамках представленной работы нами также отдельно анализировалась частота встречаемости ГЛЖ в зависимости от типа структурных изменений ОСА (табл. 3). В подгруппе пациентов при отсутствии структурной перестройки наличие ГЛЖ выявлено у 37 человек в 18,1% случаев, причем ГЛЖ чаще выявлялась у женщин (26,7%), чем у мужчин (6,8%), $p=0,005$. Среди пациентов с начальным атеросклеротическим изменением ОСА

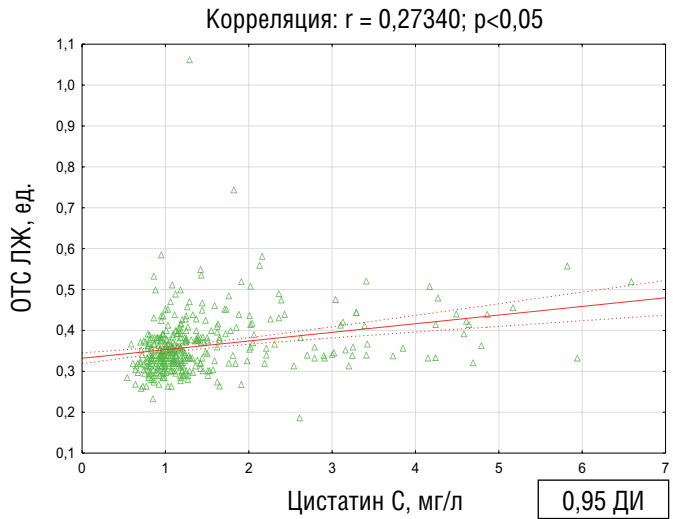


Рисунок 2. Корреляционная взаимосвязь концентрации цистатина С с величиной ОТС ЛЖ [собственные данные]

Figure 2. Correlation between cystatin C concentration and relative wall thickness of the left ventricle [own data]

Таблица 3. Частота встречаемости гипертрофии левого желудочка у участников исследования [собственные данные]
Table 3. Incidence of left ventricular hypertrophy in study participants [own data]

Параметры	Всего, n=475	Мужчины, n=237	Женщины, n=238	Значимость различий, p
Нормальная геометрия ЛЖ, n (%)	323 (68,0)	169 (71,3)	154 (64,7)	0,540
Концентрическое ремоделирование ЛЖ, n (%)	29 (6,1)	19 (8,0)	10 (4,2)	0,110
Гипертрофия левого желудочка, n (%)	123 (25,8)	49 (20,6)	74 (31,0)	0,032
Концентрическая гипертрофия ЛЖ, n (%)	51 (41,5)	23 (9,7)	28 (11,7)	0,210
Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, n (%)	72 (58,5)*	26 (10,9)	46 (19,3)	0,047
Структурные изменения общей сонной артерии				
Толщина КИМ ОСА, $<0,9$ мм, n (%)	204 (42,9)	88 (37,1)	116 (48,7)	0,033
Начальные атеросклеротические изменения ОСА	113 (23,8)	51 (21,5)	62 (26,0)	0,166
Атеросклероз общей сонной артерии, n (%)	158 (33,3)	98 (41,3)	60 (25,2)	0,005
Частота ГЛЖ в зависимости от степени структурных изменений ОСА				
Толщина КИМ ОСА, $<0,9$ мм, n (%)	37 (18,1)	6 (6,8)	31 (26,7)	0,005
Начальные атеросклеротические изменения ОСА	31 (27,4)	18 (15,6)	13 (17,7)	0,321
Атеросклероз общей сонной артерии, n (%)	68 (43,0)	32 (32,6)	36 (60,0)	0,010

Примечание/ Note: ЛЖ – левый желудочек (LV – left ventricle); ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка (LHV – left ventricular hypertrophy); КИМ ОСА – комплекс интима-медиа общей сонной артерии (CIM TCA – common carotid artery intima-media complex); * – $p=0,011$ между концентрической и эксцентрической ГЛЖ в общей выборке ($p=0,011$ between concentric and eccentric LHV in the total sample)

ГЛЖ было обнаружено у 31 (27,4%) человек: 8 (15,6%) мужчин и 11 (17,7%) женщин. В подгруппе лиц с атеросклеротическими поражениями ОСА частота ГЛЖ значительно выросла и составила 68 (43,0%) в целом: 32 (32,6%) у мужчин и 36 (60,0%) женщин, $p=0,010$. Проведение корреляционного анализа продемонстрировало (рис. 1, 2, 3) существование положительной взаимосвязи цистатина С и ИММЛЖ ($r=0,41143$; $p<0,005$), величины ОТС ЛЖ ($r=0,27340$; $p<0,05$) и КИМ ОСА ($r=0,3027$; $p<0,05$).

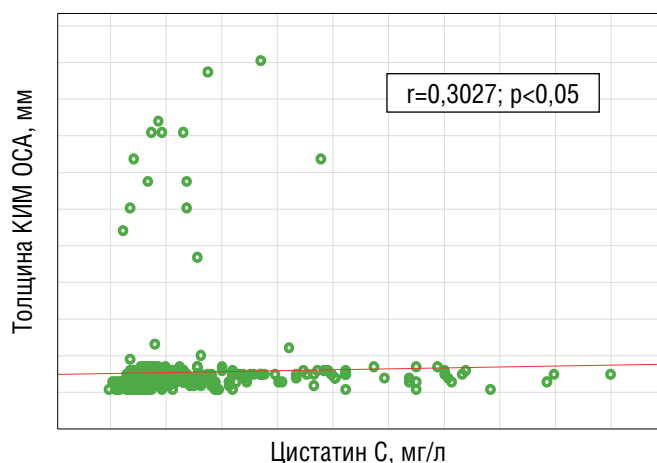


Рисунок 3. Взаимосвязь цистатина С и толщиной КИМ ОСА [собственные данные]

Figure 3. Relationship between cystatin C and the thickness of the intima media complex of the common carotid artery [own data]

ОБСУЖДЕНИЕ

В этом исследовании мы проанализировали состояние геометрии ЛЖ у мужчин и женщин с различными ХНИЗ (табл. 1), распространенность которых растет ежегодно. Следует отметить, что структурные изменения ЛЖ и ОСА рассматриваются как суррогатный маркер атеросклеротического процесса в общей популяции. Как сообщают исследователи, по степени тяжести морфофункциональных изменений сердечно-сосудистой системы можно судить о выраженности кровотока в коронарных артериях [12]. Увеличение ИММЛЖ у мужчин и женщин считается предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений [3]. Так, ГЛЖ ассоциируется с увеличением толщины КИМ сонных артерий и, следовательно, может служить предиктором цереброваскулярных расстройств. Факторы, способствующие появлению ГЛЖ при ХНИЗ, продолжают изучаться. Примечательно, что в анализируемой нами выборке пациентов мужчины и женщины по нозологическим типам заболеваний, возрасту, уровню АД, ЧСС, ИМТ не различались (табл. 1, 2). Возраст, мужской пол, анемия, снижение фильтрационной функции почек, АГ, нарушение углеводного, липидного и пуринового обменов играют важную роль в развитии ГЛЖ [13,14]. Мужской пол традиционно считается фактором риска ХНИЗ и ГЛЖ, в том числе. Сравнительный анализ полученных данных продемонстрировал (табл. 2), что у мужчин отмечалось значимое снижение ренальной функции. По мере снижения фильтрационной функции почек частота ГЛЖ увеличивается, достигая максимума на стадии заместительной почечной терапии [9]. В ранее опубликованном исследовании показано, что частота ГЛЖ (преимущественно концентрический тип) у лиц с ХБП на диализном периоде составила 84,3% случаев [15].

Рядом исследований установлено, что развитие ГЛЖ при социально-значимых заболеваниях имеет гендерные особенности. Как отмечают авторы, у женщин на значения ИММЛЖ в

основном влияют метаболические факторы, а у мужчин – наличие субклинического воспаления и эндотелиальной дисфункции [16]. Так, в нашей работе (табл. 2), у женщин по сравнению с мужчинами были обнаружены значимо низкие показатели Hb и эритроцитов, а также изменения в липидном спектре крови. При снижении концентрации Hb адаптивные гемодинамические изменения, усугубляют степень структурных изменений ЛЖ и магистральных артерий. В работе российских исследователей [12], у лиц с ССЗ анемия чаще выявлялась у женщин, чем у мужчин. Необходимо отметить, что в условиях анемии ускоряется окисление липидных частиц крови с одной стороны и повреждение эндотелия сосудов – с другой [17,18]. В результате происходит ухудшение эластических свойств артериального русла с повышением жесткости сосудов, что сопровождается нарастанием нагрузки на ЛЖ [19]. Патолофизиологическая роль анемии при различных типах социально-значимых заболеваний продемонстрирована в серии клинических исследованиях [20]. Как представлено в таблице 2, среднее число тромбоцитов периферической крови был выше у женщин. В отдельных исследованиях отмечено, что нарушения функционального состояния тромбоцитов имеет положительную зависимость со степенью ГЛЖ у больных с ССЗ [21]. Повышенная спонтанная агрегация тромбоцитов в периферической крови у лиц с ИБС была обнаружена в исследовании Широковой Т.Е. и соавторов [22]. По данным Васильевой Е.Ф. и Бруслова О.С., тромбоциты на своей поверхности имеют многочисленные рецепторы, которые являются индукторами активации тромбоцитов в местах повреждения сосудов [23].

Структурные изменения ОСА вызывают увеличение ИММЛЖ и повышают риск неблагоприятных изменений геометрических параметров ЛЖ [24]. Этот факт нашел подтверждение и в нашей работе (табл. 3), где в подгруппе женщин, у которых отмечалась наибольшая частота ГЛЖ, а также у женщин в подгруппе с атеросклеротическим поражением ОСА случаи ГЛЖ диагностировались существенно чаще. Недавнее исследование Ветошкина А.С. и соавторов показало, что у мужчин в условиях северной вахты атеросклеротические поражения сонных артерий и структурное изменение ЛЖ протекают непараллельно и слабо связаны с уровнем офисного АД [25]. Как утверждают авторы, частота выявления атеросклеротического поражения только у лиц с нормальным АД значимо связана с концентрическим типом ремоделирования ЛЖ. Этот факт вновь подтверждает то, что структурные перестройки ЛЖ и ОСА имеют многофакторную природу. В нашей работе (табл. 3), частота ГЛЖ составила 25,8% случаев, причем среди женщин значимо выше (31,0%) по сравнению мужчинами (20,6%). Что касается структурных изменений ОСА, то частота данных признаков в общей выборке равнялась 33,3%. При этом, наиболее часто атеросклеротическое поражение ОСА прослеживалось среди мужчин (41,3%) по сравнению с женщинами (25,2%). Полученный результат вполне согласуется с результатами ранее опубликованных работ, где частота факторов сердечно-сосудистого и церебрального риска была существенно выше у мужчин [1,3]. Неоспоримым фактом является то, что у лиц с ХНИЗ по мере аккумуляции лабораторных факторов риска степень структурной перестройки ЛЖ и ОСА увеличивается. Подтверждением данного постулата служат результаты проведенного нами корреляционного анализа полученных данных (табл. 4), где концентрация цистатина С была тесно связана с ИММЛЖ, ОТС ЛЖ и толщиной КИМ ОСА. Результаты изучения цистатина С, как биомаркера ССЗ, были представлены нами в ранее опубликованных работах [26,27]. По данным других исследова-

лей, повышение концентрации цистатина С связано с массой миокарда ЛЖ и тяжестью атеросклеротических ССЗ [28,29]. На наш взгляд, цистатин С, как альтернативный маркер снижения фильтрационной функции почек, участвует в патогенезе ССЗ наряду с анемией, гипер- и дислипидемией, гиперурикемией и АГ. В работе Кутыриной И.М. и соавторов [30], при ХБП снижение СКФ тесно связан со структурными изменениями ЛЖ. В настоящее время самостоятельная роль различных лабораторных и инструментальных маркеров атеросклеротических ССЗ продолжает изучаться [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленной выборке пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями структурные изменения геометрии левого желудочка представлены в основном эксцентрической гипертрофией, причем ее частота выше у лиц женского пола. Структурные изменения общей сонной артерии значимо чаще обнаруживаются у мужчин. По мере утолщения КИМ ОСА увеличивается частота ГЛЖ. Концентрация цистатина С ассоциирована со структурными изменениями миокарда ЛЖ и ОСА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

1. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):32-35. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235> [Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M. et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(4):32-35. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235>]
2. Рогожкина Е.А., Джиоева О.Н., Ангарский Р.К. и др. Сравнительная оценка эхокардиографических показателей у лиц без диагностированных хронических неинфекционных заболеваний в зависимости от индекса массы тела. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2023;38(3):153-162. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-153-162> [Rogozhkina E.A., Dzhioeva O.N., Angarsky R.K. et al. Comparative assessment of echocardiographic parameters in persons without diagnosed chronic non-communicable diseases depending on body mass index. Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2023;38(3):153-162. (In Russ.) <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-153-162>]
3. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786> [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>]
4. Концевая А.В., Муканеева Д.К., Игнатьева В.И. и др. Экономика профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. Российский кардиологический журнал. 2023;28(9):5521. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5521> [Kontsevaya A.V., Mukaneeva D.K., Ignatieva V.I. et al. Economics of cardiovascular prevention in the Russian Federation. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(9):5521. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5521>]
5. Мырзаматова А.О., Концевая А.В., Полупанов А.Г. и др. Результаты 7-летнего проспективного наблюдения в исследовании Интерепид: факторы, влияющие на общую и сердечно-сосудистую смертность сельских жителей России и Кыргызской Республики. Российский кардиологический журнал. 2022;27(5):4999. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4999> [Myrzamatova A.O., Kontsevaya A.V., Polupanov A.G. et al. Results of a 7-year prospective follow-up in the Interepid study: factors influencing all-cause and cardiovascular mortality in rural residents of Russia and the Kyrgyz Republic. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(5):4999. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4999>]
6. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11:1:5-10. [Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Demographic trends in the Russian Federation: the contribution of diseases of the circulatory system. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2012;11:1:5-10. (In Russ.)]
7. Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А. и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. Профилактическая медицина. 2014;17(5):42-52. [Balanova Yu.A., Kontsevaya A.V., Shalnova S.A. et al. Prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular disease in the Russian population: Results of the ESSE-RF epidemiological study. Russian Journal of Preventive Medicine. 2014;17(5):42-52. (In Russ.)]
8. Ырысова М.Б. Болезни системы кровообращения в Кыргызской Республике в период с 2002 по 2017 годы. Кардиология. 2020;60(7):72-77. [Yrysova M.B. Diseases of the circulatory system in the Kyrgyz Republic in the period of 2002–2017. Kardiologiya. 2020;60(7):72-77. (In Russ.)]
9. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). Нефрология. 2021;25:5:10-82. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-5-10-82> [Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). Nephrology (Saint-Petersburg). 2021;25(5):10-82. (In Russ.) <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-5-10-82>]
10. Devereux R.B. Detection of left ventricular hypertrophy by M-mode echocardiography. Anatomic validation, standardization, and comparison to other methods. Hypertension. 1987;9:2_pt_2.C. II19.
11. Драпкина О.М., Джиоева О.Н. Современные эхокардиографические критерии сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: не только диастолическая дисфункция. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(2):2454. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2454> [Drapkina O.M., Dzhioeva O.N. Modern echocardiographic criteria for heart failure with preserved ejection fraction: not only diastolic dysfunction. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(2):2454. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2454>]
12. Ларина В.Н., Барт Б.Я. Клинические проявления анемического синдрома и его значение в течении хронической сердечной недостаточности у больных пожилого возраста. Терапевтический архив. 2014;86(3):53-58. [Larina V. N., Bart B. Ya. Clinical manifestations of anemia syndrome and its significance in the course of chronic heart failure in elderly patients. Therapeutic Archive. 2014;86(3):53-58. (In Russ.)]
13. Drożdż M., Moczułska A., Rudziński A., Drożdż D. Metabolic syndrome as risk factor for left ventricular hypertrophy in children with chronic kidney disease. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 May 31;14:1215527. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1215527>
14. Zoccali C., Mallamaci F., Adamczak M. et al. Cardiovascular complications in chronic kidney disease: a review from the European Renal and Cardiovascular Medicine Working Group of the European Renal Association. Cardiovasc Res. 2023 Sep 5;119(11):2017-2032. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad083>
15. Шутов А.М., Куликова Е.С., Кондратьева Н.И. и др. Гипертрофия левого желудочка у больных в додиализном периоде хронической почечной недостаточности, не связанной с сахарным диабетом. Нефрология. 2001;5(2):49-53. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2001-5-2-49-53> [Shutov A.M., Kulikova E.S., Kondratieva N.I. et al. Left ventricular hypertrophy in pre-dialysis non-diabetic patients with chronic renal failure. Nephrology (Saint-Petersburg). 2001;5(2):49-53. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2001-5-2-49-53>]
16. Мясоедова Е.Е., Мясоедова С.Е., Ндоуми Т.М. Гендерные особенности развития гипертрофии миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;7:С.11. [Myasoeodova E.E., Myasoeodova S.E., Ndoumi T.M. Gender-specific features of the development of left ventricular myocardial hypertrophy in patients with hypertension. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2008;7:(S):11. (In Russ.)]
17. Титов В. Н., Крылин В. В., Ширяева Ю. К. Профилактика атеросклероза. Избыток в пище пальмитиновой кислоты-причина гиперхолестеринемии, синдрома воспаления, резистентности

- миоцитов к инсулину и апоптоза. Клиническая лабораторная диагностика. 2011;2:4-15.
- [Titov V. N., Krylin V. V., Shiryayeva Yu. K. Prevention of atherosclerosis. excess palmitic acid in food is a cause of hypercholesterolemia, inflammatory syndrome, insulin resistance in myocytes, and apoptosis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2011;2:4-15. (In Russ.)]
18. Цатурян Л.Д., Товмасыан В.Э., Карабекян Е.О. и др. Исследование липидного статуса и показателей системы гемостаза у юношей разных этнических групп для оценки тромбогенного риска. Сибирский научный медицинский журнал. 2024;44(2):47-51. <https://doi.org/10.18699/SSMJ20240205>
- [Tsaturyan L.D., Tovmasyan V.E., Karabekyan E.O. et al. Study of the lipid status and indicators of hemostasis among young men of different ethnic groups to assess thrombogenic risk. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(2):47-51. (In Russ.) <https://doi.org/10.18699/SSMJ20240205>]
19. Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В. и др. Цистатин С, жесткость артерий и параметры эхокардиографии у пациентов с болезнями органов дыхания. Пульмонология. 2021;31(4):407-417. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-4-407-417>
- [Murkamilov I.T., Sabirov I.S., Fomin V.V. et al. Cystatin C, arterial stiffness, and echocardiography parameters in patients with respiratory diseases. *Pulmonologiya*. 2021;31(4):407-417. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-4-407-417>]
20. Иевлев Е.Н., Казакова И.А., Руденко И.Б., Шамова Л.Л. Анемия и структурно-функциональное состояние сердца у пациентов на заместительной почечной терапии. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023;1:14-26. <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2023-1-14-26>
- [Ievlev E.N., Kazakova I.A., Rudenko I.B., Shamova L.L. Anemiya i strukturno-funktsional'noe sostoyanie serdtsa u patsientov na zamestitel'noy pochechnoy terapii [Anemia and structural and functional heart conditions in patients undergoing renal replacement therapy]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2023;1:14-26. (In Russ.) <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2023-1-14-26>]
21. Юренев А.П., Габбасов З.А., Рязанов А.С. Состояние агрегации тромбоцитов у больных с гипертрофической кардиомиопатией. Терапевтический архив. 2000;8:36-38.
- [Yurenev A.P., Gabbasov Z.A., Ryazanov A.S. The state of platelet aggregation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Therapeutic Archive*. 2000;8:36-38. (In Russ.)]
22. Широкова Т.Е., Бурячковская Л.И., Сумароков А.Б. и др. Значение активации тромбоцитов и изменений эритроцитов в возникновении тромботических и реологических нарушений при ишемической болезни сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007;6(5):18-24.
- [Shirokova T.E., Buryachkovskaya L.I., Sumarokov A.B. et al. Platelet activation and red blood cell changes in thrombotic and rheological disturbances among coronary heart disease patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2007;6(5):18-24. (In Russ.)]
23. Васильева Е.Ф., Брусов О.С. Тромбоциты, гемостаз и психические расстройства. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(11):103-108. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119111103>
- [Vasilyeva E.F., Brusov O.S. Platelets, hemostasis and mental disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry=Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(11):103-108. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119111103>]
24. Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю., Гаврилов Д.В., Гусев А.В. Верификация субклинического каротидного атеросклероза в рамках риск-стратификации при избыточном весе и ожирении: роль методов машинного обучения в формировании диагностического алгоритма. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(7):3222. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3222>
- [Druzhilov M. A., Kuznetsova T. Yu., Gavrilov D. V., Gusev A. V. Verification of subclinical carotid atherosclerosis as part of risk stratification in overweight and obesity: the role of machine learning in the development of a diagnostic algorithm. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(7):3222. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3222>]
25. Ветошкин А.С., Шуркевич Н.П., Гапон Л.И., Симонян А.А. Каротидный атеросклероз, артериальная гипертензия и ремоделирование левого желудочка у мужчин в условиях северной вахты. Сибирский медицинский журнал. 2020;35(1):159-166. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-159-166>
- [Vetoshkin A.S., Shurkevich N.P., Gapon L.I., Simonyan A.A. Carotid atherosclerosis, arterial hypertension, and left ventricular remodeling in men working on a rotational basis in the Far North. *The Siberian medical Journal*. 2020;35(1):159-166. (In Russ.) <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-159-166>]
26. Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А. и др. Клинико-лабораторные параллели цистатина С и параметров липидного обмена у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском. Клиническая лабораторная диагностика. 2023;68(1):23-31. <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-1-23-31>
- [Murkamilov I.T., Fomin V.V., Murkamilova Zh.A. et al. Parallels of cystatin C and lipid metabolism parameters in persons with high cardiovascular risk. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023;68(1):23-31. (In Russ.) <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-1-23-31>]
27. Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А. и др. Ассоциация гипертриглицеридемии с факторами риска сердечно-сосудистых и почечных осложнений у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском. Российский кардиологический журнал. 2023;28(2):5215. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5215>
- [Murkamilov I.T., Fomin V.V., Murkamilova Zh.A. et al. Association of hypertriglyceridemia with risk factors for cardiovascular and renal complications in individuals with high cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2):5215. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5215>]
28. Li X., Zhu H., Li P. et al. Serum cystatin C concentration as an independent marker for hypertensive left ventricular hypertrophy. *J Geriatr Cardiol*. 2013 Sep;10(3):286-90. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-5411.2013.03.001>
29. Hyson P.R., Kao D.P. Biomarkers Correspond with Echocardiographic Phenotypes in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Secondary Analysis of the RELAX Trial. *medRxiv*. 2024.C.2024.04.30.24306660. <https://doi.org/10.1101/2024.04.30.24306660>
30. Кутырина И.М., Руденко Т.Е., Савельева С.А. и др. Факторы риска поражения сердечно-сосудистой системы при хронической болезни почек. Терапевтический архив. 2013;85(9):69-76.
- [Kutyryna I.M., Rudenko T.E., Saveleva S.A. et al. Risk factors for cardiovascular system damage in chronic kidney disease. *Therapeutic Archive*. 2013;85(9):69-76. (In Russ.)]
31. Орехов А.Н., Орехов Н.А., Омельченко А.В., Собенин И.А. Прогноз развития бессимптомного каротидного атеросклероза. Фундаментальная и клиническая медицина. 2024;9(2):66-71. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-66-71>
- [Orekhov A.N., Orekhov N.A., Omelchenko A.V., Sobenin I.A. Cholesterol of Low-Density Lipoprotein-Containing Circulating Immune Complexes Improves Prognosis of Asymptomatic Carotid Atherosclerosis. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2024;9(2):66-71. (In Russ.) <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-66-71>]



*Зайнобидинов Ш.Ш.¹, Бадоян А.Г.¹, Хелимский Д.А.¹, Баранов А.А.¹, Махмудов М.А.¹,
Эралиев Т.К.³, Цыденова А.Ю.^{1,2}, Найденов Р.А.¹, Крестьянинов О.В.^{1,2}

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА И ОПТИМАЛЬНОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С МНОГОСОСУДИСТЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНОГО РУСЛА, НЕТОЛЕРАНТНЫХ К АОРТОКОРОНАРНОМУ ШУНТИРОВАНИЮ

¹ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России,
ул. Речкуновская, д. 15, г. Новосибирск 630055, Российская Федерация;

²ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Красный проспект, д. 52, г. Новосибирск 630091, Российская Федерация;

³Ошский государственный университет, ул. Ленина, д. 331, г. Ош 723500, Кыргызстан.

Сведения об авторах:

*Автор, ответственный за переписку: Зайнобидинов Шохбозбек Шаробидинович, научный сотрудник, научно-исследовательский отдел эндоваскулярной хирургии, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ФГБУ «НМИЦ им ак Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, ул. Речкуновская, д. 15, г. Новосибирск 630055, Российская Федерация, e-mail: shox.4454303@gmail.com, ORCID: 0000-0003-3235-3364

Бадоян Арам Газович, к.м.н., научный сотрудник, научно-исследовательский отдел эндоваскулярной хирургии, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ФГБУ «НМИЦ им ак Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск, Российская Федерация, e-mail: soir007@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-4480-2585

Хелимский Дмитрий Александрович, к.м.н., научный сотрудник, научно-исследовательский отдел эндоваскулярной хирургии, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ФГБУ «НМИЦ им ак Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск, Российская Федерация, e-mail: dkhelim@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5419-913X

Баранов Алексей Алексеевич, аспирант, ФГБУ «НМИЦ им ак Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск, Российская Федерация, e-mail: ivrach@icloud.com, ORCID: 0000-0002-2320-2233

Махмудов Мамуржон Али угли, аспирант, ФГБУ «НМИЦ им ак Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск, Российская Федерация, e-mail: makhmudov.mamur@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7627-4890

Эралиев Талант Каканович, доцент кафедры клинических дисциплин, Ошский государственный университет, г. Ош, Кыргызстан, e-mail: no-smiling@inbox.ru, ORCID: 0000-0003-4882-4191

Цыденова Ариона Юрьевна, научный сотрудник, научно-исследовательский отдел эндоваскулярной хирургии, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ФГБУ «НМИЦ им ак Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск, Российская Федерация; ассистент кафедры сердечно-сосудистой хирургии (ФПК и ППВ), ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск, Российская Федерация, e-mail: tsydenova_a@meshalkin.ru, ORCID: 0000-0003-4010-7518

Найденов Роман Александрович, к.м.н., заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ФГБУ «НМИЦ им ак Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск, Российская Федерация, e-mail: r_naydenov@meshalkin.ru, ORCID: 0000-0002-1384-7185

Крестьянинов Олег Викторович, д.м.н., заведующий научно-исследовательским отделом эндоваскулярной хирургии, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ФГБУ «НМИЦ им ак Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск, Российская Федерация; профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии (ФПК и ППВ), ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск, Российская Федерация, e-mail: o_krestyaninov@meshalkin.ru, ORCID: 0000-0001-5214-8996

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить отдаленные результаты чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией (ОМТ) и только ОМТ у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца (ИБС) и многососудистым поражением коронарного русла, нетолерантных к аортокоронарному шунтированию (АКШ).

Материал и методы. В данное ретроспективное исследование были включены 374 пациента со стабильной ИБС и многососудистым поражением коронарного русла и высокого хирургического риска, госпитализированные за период с 2013 по 2022 гг. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа консервативной терапии (только ОМТ) и 2-я группа инвазивной стратегии (ЧКВ+ОМТ). Первичной комбинированной конечной точкой исследования была частота серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий (МАССЕ). С целью балансировки групп по исходным характеристикам проводился Propensity score matching (PSM).

Результаты. Из 374 пациентов после псевдорандомизации (PSM) было отобрано

321 пациент: 107 в первую группу и 214 во вторую группу. Медиана возраста исследуемых пациентов составила 69 [61; 76] лет в первой группе и 66 [60; 74] лет во второй группе (p=0,212). Медиана баллов по шкале SYNTAX score составила 32 [24; 40] против 30 [24; 37], соответственно (p=0,239). Анализ отдаленных результатов был проведен у пациентов 306 пациентов из 321 (95,3%). Частота первичной конечной точки (МАССЕ) в группе консервативной стратегии составила 64,1% против 51,8 в инвазивной, p=0,034.

Заключение. Инвазивная стратегия (ЧКВ+ОМТ) у пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла и нетолерантных к АКШ, сопровождается высокой частотой процедурного успеха и низкой частотой внутригоспитальных осложнений. Реваскуляризация миокарда методом ЧКВ у данной когорты пациентов приводит к статистически значимому снижению частоты развития МАССЕ и сердечной смертности в отдаленном периоде наблюдения в сравнении с консервативной терапией.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство, оптимальная медикаментозная терапия, высокий риск, нетолерантность к аортокоронарному шунтированию

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства согласно международным критериям ICMJE. Авторский вклад (по системе Credit): Концепция и дизайн, сбор данных, написание статьи, исправление статьи – Зайнобидинов Ш.Ш., Бадоян А.Г., Хелимский Д.А., Баранов А.А., Махмудов М.А., Эралиев Т.К., Цыденова А.Ю., Найденов Р.А., Крестьянинов О.В.; статистический анализ данных – Зайнобидинов Ш.Ш., Бадоян А.Г., Хелимский Д.А., Баранов А.А., Эралиев Т.К., Крестьянинов О.В.; утверждение окончательного варианта статьи – Зайнобидинов Ш.Ш., Бадоян А.Г., Хелимский Д.А., Баранов А.А., Махмудов М.А., Эралиев Т.К., Цыденова А.Ю., Найденов Р.А., Крестьянинов О.В.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Соблюдение этических норм. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на оперативное вмешательство и обработку персональных данных.

✉ SNOX.4454303@GMAIL.COM

Для цитирования: Зайнобидинов Ш.Ш., Бадоян А.Г., Хелимский Д.А., Баранов А.А., Махмудов М.А., Эралиев Т.К., Цыденова А.Ю., Найденов Р.А., Крестьянинов О.В. Сравнительная оценка отдаленных результатов чрескожного коронарного вмешательства и оптимальной медикаментозной терапии у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла, нетолерантных к аортокоронарному шунтированию. Евразийский кардиологический журнал. 2025;(4):48-60. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2025-4-48-60>

Рукопись получена: 25.05.2025 | **Рецензия получена:** 06.10.2025 | **Принята к публикации:** 07.10.2025

© Группа авторов, 2025

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>



***Shokhbozbek Sh. Zaynobidinov¹, Aram G. Badoyan¹, Dmitrii A. Khelinskii¹, Alexey A. Baranov¹, Mamurjon A. Makhmudov¹, Talant K. Eraliev³, Aryuna Yu. Tsydenova^{1,2}, Roman A. Naydenov¹, Oleg V. Krestyaninov^{1,2}**

COMPARATIVE EVALUATION OF LONG-TERM RESULTS OF PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION AND OPTIMAL MEDICAL THERAPY IN PATIENTS WITH MULTIVESSEL CORONARY ARTERY DISEASE NOT ELIGIBLE FOR CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT

¹MESHALKIN NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER, 15 RECHKUNOVSKAYA ST., NOVOSIBIRSK 630055, RUSSIAN FEDERATION;

²NOVOSIBIRSK STATE MEDICAL UNIVERSITY (NSMU) 52 KRASNY PROSPEKT, NOVOSIBIRSK 630091, RUSSIAN FEDERATION;

³OSH STATE UNIVERSITY, 331 LENIN ST., OSH 723500, KYRGYZ REPUBLIC.

Information about authors:

***Corresponding author: Shokhbozbek Sh. Zaynobidinov**, Surgeon, Department of Interventional Radiology Diagnostics and Treatment, Meshalkin National Medical Research Center, 15 Rechkunovskaya St., Novosibirsk 630055, Russian Federation, e-mail: Shox.4454303@gmail.com, ORCID: 0000-0003-3235-3364

Aram G. Badoyan, Cand. Of Sci. (Med.), Surgeon, Department of Interventional Radiology Diagnostics and Treatment, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk. ORCID: 0000-0003-4480-2585.

e-mail: Sior007@yandex.ru

Dmitrii A. Khelinskii, Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Department of Interventional Radiology Diagnostics and Treatment, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation, e-mail: dkhelim@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5419-913X

Alexey A. Baranov, Graduate Student, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation, e-mail: ivrach@icloud.com, ORCID: 0000-0002-2320-2233

Mamurjon A. Makhmudov, Graduate Student, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation, e-mail: makhmudov.mamur@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7627-4890

Talant K. Eraliev, Associate professor of the Department of clinical disciplines 3, Osh State University, Osh, Kyrgyz Republic, e-mail: no-smiling@inbox.ru, ORCID: 0000-0003-4882-4191

Aryuna Yu. Tsydenova, Surgeon, Department of Interventional Radiology Diagnostics and Treatment, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk; assistant of the Department of cardiac surgery, NSMU, Novosibirsk, Russian Federation, e-mail: tsydenova_a@meshalkin.ru, ORCID: 0000-0003-4010-7518

Roman A. Naydenov, Cand. Of Sci. (Med.), Surgeon, Head of Department of Endovascular Diagnostics and Treatment, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation, e-mail: r_naydenov@meshalkin.ru, ORCID: 0000-0002-1384-7185

Oleg V. Krestyaninov, Dr. Of Sci. (Med.), Head of Center for Endovascular Surgery, Head of Department of Endovascular Diagnostics and Treatment, Meshalkin National Medical Research Center; Professor of the Department of cardiac surgery, NSMU, Novosibirsk, Russian Federation, e-mail: o_krestyaninov@meshalkin.ru, ORCID: 0000-0001-5214-8996

SUMMARY

Aim. To evaluate the long-term results of percutaneous coronary intervention (PCI) plus optimal medical therapy (OMT) and OMT alone in patients with stable chronic coronary syndrome (CCS) and multivessel coronary artery disease who were not eligible for coronary artery bypass graft surgery (CABG).

Material and methods. This retrospective study included 374 patients with stable CCS and multivessel coronary artery disease, not eligible for CABG, hospitalized between 2013 and 2022. Patients were divided into 2 groups: Group 1 conservative therapy (OMT alone) and Group 2 invasive strategy (PCI+OMT). The primary composite endpoint of the study was the incidence of major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (MACCE). In order to balance the groups according to their initial characteristics, Propensity score matching (PSM) was performed.

Results. Out of 374 patients, 321 patients were selected after PSM: 107 into the first

group and 214 into the second group. The median age of the study patients was 69 [61; 76] years in group one and 66 [60; 74] years in group two ($p=0.212$). The median SYNTAX score was 32 [24; 40] versus 30 [24; 37], respectively ($p=0.239$). Long-term outcome analysis was performed in 306 patients out of 321 (95.3%). The incidence of the primary endpoint (MACCE) in the conservative strategy group was 64.1% versus 51.8% in the invasive strategy group, $p=0.034$.

Conclusion. Invasive strategy (PCI+OMT) in patients with CCS and multivessel coronary lesions and not eligible for CABG is accompanied by a high rate of procedural success and a low rate of in-hospital complications. Myocardial revascularization by PCI in this cohort of patients leads to statistically significant reduction in the incidence of MACCE and cardiac mortality in the long-term follow-up period in comparison with conservative therapy.

Keywords: ischemic heart disease, percutaneous coronary intervention, optimal medical therapy, high risk, not eligible for coronary bypass graft

Authors' contributions. All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. CRediT author statement: concept and design, data collection, article writing, article correction – Shokhbozbek Sh. Zaynobidinov, Aram G. Badoyan, Dmitrii A. Khelinskii, Alexey A. Baranov, Mamurjon A. Makhmudov, Talant K. Eraliev, Aryuna Yu. Tsydenova, Roman A. Naydenov, Oleg V. Krestyaninov; statistical data analysis – Shokhbozbek Sh. Zaynobidinov, Aram G. Badoyan, Dmitrii A. Khelinskii, Alexey A. Baranov, Talant K. Eraliev, Oleg V. Krestyaninov; approval of the final version of the article – Shokhbozbek Sh. Zaynobidinov, Aram G. Badoyan, Dmitrii A. Khelinskii, Alexey A. Baranov, Mamurjon A. Makhmudov, Talant K. Eraliev, Aryuna Yu. Tsydenova, Roman A. Naydenov, Oleg V. Krestyaninov.

Yu. Tsydenova, Roman A. Naydenov, Oleg V. Krestyaninov.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Sources of funding. The study was carried out without the use of grants or financial support from public, non-profit or commercial organizations.

Ethical Compliance. The study was performed in accordance with the standards of good clinical practice and the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the local ethics committee. All study participants signed the Informed Consent.

✉ **SHOX.4454303@GMAIL.COM**

For citation: Shokhbozbek Sh. Zaynobidinov, Aram G. Badoyan, Dmitrii A. Khelinskii, Alexey A. Baranov, Mamurjon A. Makhmudov, Talant K. Eraliev, Aryuna Yu. Tsydenova, Roman A. Naydenov, Oleg V. Krestyaninov. Comparative evaluation of long-term results of percutaneous coronary intervention and optimal medical therapy in patients with multivessel coronary artery disease not eligible for coronary artery bypass graft. Eurasian heart journal. 2025;(4):48-60. (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2025-4-48-60>

Received: 25.05.2025 | **Revision Received:** 06.10.2025 | **Accepted:** 07.10.2025

© Collective of authors, 2025

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

Оптимальной стратегией ведения пациентов при ишемической болезни сердца (ИБС) и многососудистым поражением коронарного русла является хирургическая реваскуляризация миокарда. При этом предпочтение отдаётся аортокоронарному шунтированию (АКШ) в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией (ОМТ). Преимущество АКШ перед чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) при многососудистом поражении коронарного русла было продемонстрировано в ранее опубликованных исследованиях [1-3]. Это находит отражение в действующих консенсусах по ведению пациентов с хроническим коронарным синдромом, где АКШ получило высокий класс рекомендаций [4, 5]. Однако АКШ имеет и ряд недостатков, связанных с травматичностью вмешательства и высокой вероятностью развития пери- и послеоперационных осложнений [6, 7]. Помимо этого, в последнее время прослеживается тенденция к увеличению числа пациентов с многососудистым поражением коронарного русла и коморбидным состоянием, увеличивающий риск проведения открытой операции на сердце. В связи с этим, альтернативным методом реваскуляризации миокарда у данной когорты пациентов может являться ЧКВ как менее инвазивный метод лечения, которое может улучшить прогноз и качества жизни пациентов [8, 9]. Тем не менее несмотря на имеющиеся данные об эффективности и безопасности ЧКВ у пациентов низкого и среднего риска по шкале SYNTAX score (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery) существуют противоречивые данные о преимуществе ЧКВ перед ОМТ в отдаленном периоде наблюдения у когорты пациентов высокого хирургического риска и нетолерантных к АКШ [10-15]. Таким образом, влияние ЧКВ на отдаленный прогноз у данной когорты пациентов остается до конца неизученной. В связи с этим целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка эффективности и безопасности ЧКВ в сочетании с ОМТ и только ОМТ в отдаленном периоде наблюдения у пациентов со стабильной формой ИБС и многососудистым поражением коронарного русла, нетолерантных к АКШ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В одноцентровое наблюдательное ретроспективное исследование были включены 374 пациента со стабильной формой ИБС и многососудистым поражением коронарного русла, нетолерантных к АКШ, госпитализированные за период с ноября 2013 г. по декабрь 2022 г. Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа консервативной стратегии (только ОМТ; n=107) и 2-я группа инвазивной стратегии (ЧКВ в сочетании с ОМТ; n=267).

Клинические и демографические данные были получены из медицинских карт и по результатам обследований.

Критериями включения в исследование были: возраст старше 18 лет; многососудистое поражение коронарного русла (поражение ствола левой коронарной артерии (со стенозом $\geq 50\%$) и/или 2 и более крупных ($\geq 2,5$ мм) эпикардиальных артерий со стенозом $\geq 70\%$) по данным инвазивной коронарографии; наличие показаний к реваскуляризации миокарда методом АКШ, основанных на действующих клинических рекомендациях и нетолерантность или наличие противопоказаний к АКШ ввиду сопутствующей патологии или высокого риска оперативного вмешательства.

Пациенты с острым коронарным синдромом, АКШ в анамнезе, нестабильной гемодинамикой и декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью не были включены в данный анализ. Тактика лечения пациентов определялась в составе мультидисциплинарной команды, включавшей кардиолога, кардиохирурга, врача по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечения и анестезиолога-реаниматолога.

Всем пациентам после обследования подбиралась оптимальная медикаментозная терапия с учетом тяжести состояния и сопутствующей патологии. Оптимальная медикаментозная терапия проведена согласно действовавшим клиническим рекомендациям и включала в себя назначение 4 основных групп лекарственных средств таких как антиагреганты, бета-адреноблокаторы, статины, блокаторы рецепторов ангиотензина II или ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Также в зависимости от выраженности клинических проявлений ИБС и сопутствующей патологии дополнительно назначались антагонисты кальция, антиаритмические препараты, ивабрадин и коротко- и длительно действующие нитраты.

Пациентам в группе инвазивной стратегии перед оперативным вмешательством дополнительно назначалась пероральная антитромбоцитарная терапия в нагрузочной дозе (аспирин 300 мг и клопидогрел 300-600 мг или тикагелорел 180 мг) не менее чем за 24 часа до операции и далее с переходом на поддерживающую дозу. Также у каждого пациента, включенного в данное исследование, была проведена оценка риска открытой кардиохирургической операции по шкале EuroSCORE II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation), а также оценка степени тяжести поражения коронарного русла по шкале SYNTAX score и J-CTO (Japanese chronic total occlusion) score.

Нетолерантность к АКШ определялась как наличие противопоказаний и/или высокого хирургического риска к проведению реваскуляризации миокарда методом АКШ согласно решению мультидисциплинарной команды. Диаметр пораженных артерий и наличие кальциноза коронарных артерий были оценены визуальным методом. Кальциноз определяли как любое присутствие кальция по данным коронарографии. Умеренным кальцинозом считался наличие линейных отложений кальция на сосудистой стенке, видимых при флюороскопии без введения контраста. Выраженным кальцинозом считался наличие линейных отложений кальция, видимых при флюороскопии минимум в двух ангиографических проекциях по всей окружности пораженной артерии. Процедура реваскуляризации выполнялась в соответствии со стандартным протоколом, утвержденным в нашем центре. После установки интродьюсера все больные получали нефракционированный гепарин из расчета 70-100 ЕД/кг массы тела под контролем активированного времени свертывания крови (250-350 сек). Выбор доступа и устройств основывался на предпочтениях оператора. С целью минимизации смещения результатов и обеспечения максимальной сопоставимости групп выполнено их уравнивание методом псевдорандомизации (propensity score matching, PSM) в соотношении 1:2. В результате этого процесса были сформированы две сбалансированные группы 107 пациентов в первой группе и 214 во второй.

КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первичной комбинированной конечной точкой исследования явилась частота серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий (MACCE = major adverse cardiac and cerebrovascular events) в отдаленном периоде наблюдения, под которыми подразумевали совокупность смерти от всех причин, инфаркта миокарда (ИМ), незапланированной повторной реваскуляризации миокарда, инсульта/транзиторной ишемической атаки.

В качестве вторичных конечных точек отдельно оценивали частоту смерти от всех причин, сердечную смертность, ИМ, повторной реваскуляризации миокарда, конверсии тактики лечения в группе ОМТ, повторной незапланированной госпитализации вследствие прогрессирования заболевания.

Полная анатомическая реваскуляризации миокарда определялась, как отсутствие гемодинамически значимого ($\geq 70\%$) стеноза артерии диаметром не менее 2,5 мм на контрольной ангиографии после выполненного ЧКВ.

Сердечная смертность определялась как наступление одного из следующих событий: внезапной смерти; смерти от острого ИМ, вследствие острой сердечной недостаточности или кардиогенного шока; или смерть от декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Контроль осуществляли при очном обращении пациента в поликлинику или посредством заочной консультации и телефонного звонка.

Исследование проводилось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на оперативное вмешательство и обработку персональных данных.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистический анализ данных проводили с помощью программ: IBM SPSS Statistics for IOS, Version 27.0 (IBM Corp, США); R Statistical Software (версия 4.3.1; R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия) и RStudio (версия 2023.06.1 Build 524). Для оценки характера распределений количественных показателей использовали критерия Колмогорова – Смирнова. Результаты представлены в виде среднего $\pm$ среднеквадратическое отклонение при нормальном распределении; при распределении, отличным от нормального, значения представлены медианой (Me) с интерквартильным размахом в виде 25-го и 75-го [Q25; Q75] перцентилей. Качественные данные представлены в абсолютных цифрах с указанием доли в процентах от числа всех наблюдений. Оценку статистической значимости различий количественных показателей в группах проводили с помощью t-критерия Стьюдента при нормальном распределении или с помощью критерия Манна-Уитни при отличии распределения количественного признака от нормального. Статистически значимые различия категориальных показателей в группах выявляли по χ^2 -критерию Пирсона или по точному критерию Фишера. С целью минимизации смещения результатов и обеспечения максимальной сопоставимости групп выполнено их уравнивание методом PSM. Переменные, которые потенциально могли повлиять на распределение в группу ЧКВ или ОМТ, включены в логистическую регрессионную модель для расчета Propensity score (PS) для каждого включенного пациента. Среди них клинические (возраст, индекс массы тела, дислипидемия, ЧКВ в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)) и ангиографические показатели (хроническая окклюзия коронарной артерии (ХОКА), выраженность кальциноза, наличие рестеноза, бифуркационное поражение коронарных артерий). Каждому наблюдению первой группы подбирали пару из второй группы, которая имела наиболее близкое значение PS (метод «ближайшего соседа», nearest matching 1:2, caliper = 0,2). Контроль за достижением оптимальной балансировки в группах осуществлялся методом расчета стандартизированной разницы средних (SMD = standardized mean difference) между группами по показателям.

Время до первичной конечной точки (частота MACCE) оценено с использованием метода Каплана – Майера, различия между группами – с помощью лог-рангового критерия. Кроме того, выполнялся многофакторный логистический регрессионный анализ для выявления переменных, связанных с отдаленной летальностью. В многофакторную модель включили ковариаты

с точкой отсечения $p < 0,05$, данные представлены как отношения шансов (OR – odds ratio) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Уровень статистической значимости для всех используемых методов установлен как $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно критериям, в исследование было включено 374 пациентов (107 в первой группе и 267 во второй группе). После PSM было отобрано 321 пациент: 107 в группу консервативной терапии и 214 в группу инвазивной стратегии. Исходные клинико-демографические характеристики пациентов, вошедших в исследование до и после балансировки групп, представлены в таблице 1. Медиана возраста исследуемых пациентов составила (69 [61; 76] лет в группе консервативной терапии и 66 [60; 74] лет в группе инвазивной терапии (SMD=0,15)). Лица мужского пола составили 79,4% и 76%, соответственно (SMD=0,09). В обеих группах подавляющее большинство пациентов имели клинику стенокардии 3 функционального класса по классификации Канадского общества кардиологов, при этом статистически значимых различий между группами не выявлено. Постинфарктный кардиосклероз в анамнезе был отмечен у 2/3 пациентов, а ЧКВ у 18% и 27% соответственно. Сравниваемые группы также были сопоставимы по частоте встречаемости сопутствующих патологий, таких как: гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и другие. Медиана баллов по шкале EuroSCORE II в группе консервативной терапии составила 2,64 [1,60; 4,30], а в группе инвазивной стратегии 2,64 [1,62; 4,88], (SMD=0,11).

Ангиографическая характеристика пациентов представлена в таблице 2. Исходно, сравниваемые группы ангиографически были несопоставимы из-за более тяжелого поражения коронарного русла в группе консервативной стратегии: высокая частота поражения ствола ЛКА (36,4% против 26,2%, SMD=0,22), более высокий балл J-CTO score (2,49 $\pm$ 0,77 против 2,17 $\pm$ 0,64, SMD=0,46), выше частота встречаемости умеренного/выраженного кальциноза и, как следствие, более высокий балл по SYNTAX Score (32 [24; 40] против 28 [22; 36], SMD=0,37). После PSM сравниваемые группы имели сопоставимые ангиографические показатели тяжести поражения коронарных артерий. В обеих группах у подавляющего большинства пациентов выявлено трехсосудистое поражение коронарного русла: 71% (в консервативной) против 69% (в инвазивной), (SMD=0,05). При этом, в группе консервативной терапии отмечалась тенденция к высокой частоте поражения ствола левой коронарной артерии (ЛКА) 36,4% в сравнении с группой инвазивной стратегии 29%, однако статистически значимой разницы не выявлено (SMD=0,16). Частота встречаемости ХОКА также была сопоставима в обеих группах – 70,1% в группе консервативной терапии и 69% в группе инвазивной терапии. Медиана баллов по шкале SYNTAX score в группе консервативной и инвазивной стратегии составила 32 [24; 40] против 30 [24; 37] (SMD=0,23), а средний балл по шкале J-CTO score 2,49 $\pm$ 0,77 против 2,17 $\pm$ 0,64 соответственно.

Основные причины отказа от АКШ у исследуемых пациентов представлены в таблице 3. Наиболее частыми причинами отказа от АКШ явились низкая фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), мультифокальный атеросклероз, пожилой возраст и цереброваскулярные заболевания. При этом статистически значимой разницы по основным причинам отказа от АКШ между сравниваемыми группами не наблюдалось. У подавляющего большинства пациентов (71,6%) имелось 2 и более причин отказа от хирургической реваскуляризации миокарда.

ВНУТРИГОСПИТАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные результаты ЧКВ, частота интра- и послеоперационных осложнений представлены в таблице 4. В общей сложности в группе инвазивной стратегии было выполнено 263 процедур ЧКВ 214 пациентам, из них 43 пациента перенесли несколько этапов реваскуляризации. В качестве артериального доступа в 86,7% случаев была использована лучевая артерия. ЧКВ при

поражениях ствола ЛКА и при ХОКА было выполнено 16,7% и 30,8% случаев соответственно. Процентный успех ЧКВ у данной когорты пациентов составил 94,7%, при этом статистически значимых различий с подгруппой пациентов с поражением ствола ЛКА и наличием ХОКА не наблюдались. Полная реваскуляризация миокарда была достигнута лишь в 27 (12,6%) случаев.

Таблица 1. Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов [собственные данные]

Table 1. Initial clinical and demographic characteristics of patients [own data]

Показатель	До псевдорандомизации				После псевдорандомизации			
	Консервативная (n=107)	Инвазивная (n=267)	SMD	p	Консервативная (n=107)	Инвазивная (n=214)	SMD	p
Возраст, лет, Ме [Q25; Q75]	69 [61; 76]	66 [59; 73]	0,19	0,100	69 [61; 76]	66 [60; 74]	0,15	0,212
Мужской пол, n (%)	85 (79,4%)	197 (73,8%)	0,13	0,321	85 (79,4%)	162 (76%)	0,09	0,531
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q25; Q75]	28 [24,6; 31,2]	29,4 [26,6; 34,1]	−0,32	0,003	28 [24,6-31,2]	28,7 [26,2; 33,1]	−0,16	0,071
Гипертоническая болезнь, n (%)	102 (95,3%)	257 (96,3%)	0,05	0,771	102 (95,3%)	207 (97%)	0,07	0,532
Отягощенный семейный анамнез по ССЗ, n (%)	31 (29%)	83 (31,1%)	0,08	0,688	31 (29%)	68 (31,8%)	0,07	0,618
Постинфарктный кардиосклероз в анамнезе, n (%)	79 (73,8%)	183 (68,5%)	0,12	0,313	79 (73,8%)	142 (66,4%)	0,16	0,219
ЧКВ в анамнезе, n (%)	19 (17,8%)	71 (26,6%)	0,21	0,071	19 (17,8%)	47 (22%)	−0,11	0,432
Стенокардия напряжения, n (%)								
ФК II	33 (30,8%)	75 (28,1%)	0,16	0,545	33 (30,8%)	62 (29%)	0,12	0,827
ФК III	61 (57%)	166 (62,2%)			61 (57%)	132 (62%)		
ФК IV	2 (1,9%)	8 (3,0%)			2 (1,9%)	4 (1,9%)		
Безболевого ишемия миокарда	11 (10,3%)	18 (6,7%)			11 (10,3%)	16 (7,5%)		
ХСН, n (%)								
I стадии	20 (18,7%)	33 (12,4%)	0,29	0,076	20 (18,7%)	27 (13%)	0,31	0,059
IIa стадии	78 (72,9%)	192 (72,3%)			78 (72,9%)	151 (71%)		
IIb стадии	8 (7,5%)	40 (15%)			8 (7,5%)	35 (16%)		
III стадии	1 (0,9%)	1 (0,4%)			1 (0,9%)	1 (0,5%)		
ФК ХСН по NYHA, n (%)								
I ФК	3 (2,8%)	4 (1,5%)	0,11	0,706	3 (2,8%)	2 (0,9%)	0,17	0,414
II ФК	35 (32,7%)	82 (30,7%)			35 (32,7%)	63 (29%)		
III ФК	68 (63,6%)	179 (67%)			68 (63,6%)	148 (69%)		
IV ФК	1 (0,9%)	2 (0,7%)			1 (0,9%)	1 (0,5%)		
ФП/ТП, n (%)	20 (18,7%)	47 (17,6%)	0,03	0,804	20 (18,7%)	36 (17%)	0,05	0,731
Дислипидемия, n (%)	35 (33,7%)	123 (46,2%)	−0,31	0,028	35 (33,7%)	88 (41%)	−0,17	0,141
Статус курение n (%)								
активный курильщик	23 (21,5%)	37 (13,9%)	0,20	0,069	23 (21,5%)	33 (15,4%)	0,15	0,176
курение в анамнезе	19 (17,8%)	47 (17,6%)			19 (17,8%)	38 (17,8%)		
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	30 (28%)	90 (33,7%)	0,12	0,288	30 (28%)	72 (34%)	0,12	0,322
инсулинзависимый	10/30 (33,3%)	28/90 (31,1%)						
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин на 1,73м ² , Ме [Q25; Q75]	69 [58; 79]	69 [58; 80]	0,00	0,847	68,7 [57,6; 79,1]	68,3 [57,3; 79,1]	0,07	0,632
ХОБЛ/Бронхиальная астма, n (%)	15 (14%)	51 (19,1%)	0,14	0,244	15 (14%)	41 (19%)	0,14	0,312
Фракция выброса левого желудочка, (%), Ме [Q25; Q75]	48 [32; 58]	50 [33; 61]	−0,10	0,363	48 [32; 58]	50 [32; 61]	−0,07	0,512
Постинфарктная аневризма левого желудочка, n (%)	16 (15%)	30 (11,3%)	0,11	0,329	16 (15%)	24 (11%)	0,11	0,331
Инсульт/ТИА в анамнезе, n (%)	17 (15,9%)	46 (17,2%)	0,04	0,754	17 (15,9%)	41 (19%)	0,09	0,511
Цереброваскулярные заболевания, n (%)	55 (51,4%)	156 (58,4%)	−0,14	0,216	55 (51,4%)	132 (62%)	−0,21	0,078
Атеросклероз артерий нижних конечностей, n (%)	24 (22,4%)	50 (18,7%)	0,09	0,417	24 (22,4%)	42 (20%)	0,07	0,625
Энцефалопатия/неврологический дефицит, n (%)	31 (29%)	65 (24,3%)	0,12	0,355	31 (29%)	58 (27,1%)	0,08	0,721
Онкопатология в анамнезе, n (%)	18 (16,8%)	27 (10,1%)	0,20	0,071	18 (16,8%)	24 (11%)	0,16	0,232
EuroSCORE II, значение Ме [Q25; Q75]	2,64 [1,60; 4,30]	2,43 [1,54; 3,88]	0,11	0,193	2,64 [1,60; 4,30]	2,64 [1,62; 4,88]	0,11	0,644

Примечание/ Note: ИМТ – индекс массы тела (BMI – body mass index), ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания (CVD – cardiovascular disease), ТИА – транзиторная ишемическая атака (TIA – transient ischemic attack), ТП – трепетания предсердий (AF – atrial flutter), ФК – функциональный класс (FC – functional class), ФП – фибрилляция предсердий (AF – atrial fibrillation), ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких (COPD – chronic obstructive pulmonary disease), ХСН – хроническая сердечная недостаточность (CHF – chronic heart failure), ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство (PCI – percutaneous coronary intervention), SMD (standardized mean difference) – стандартизированная разница средних (SMD – standardized mean difference)

Общая частота внутригоспитальных МАССЕ составила 3,8%. Частота МАССЕ в группах с реваскуляризацией ствола ЛКА ($p=0,379$) и ХОКА ($p=0,728$) не различалась. В послеоперационном периоде у 4 пациентов был верифицирован острый тромбоз стента, что привело к развитию ИМ и летальному исходу. В одном случае из-за выраженного кальциноза коронарных артерий имплантировать стент в пораженный участок целевого сосуда не удалось, что также привело к развитию перипроце-

дурного ИМ и летальному исходу. Таким образом, частота внутригоспитальной летальности составила 1,9%.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Отдаленные результаты пациентов представлены в таблице 5. Анализ отдаленных результатов был проведен у 306 пациентов из 321 (95,3%). Из них 103 из группы консервативной терапии и 203 из группы инвазивной стратегии. 15 пациентов были недо-

Таблица 2. Ангиографическая характеристика пациентов [собственные данные]

Table 2. Angiographic characteristics of patients [own data]

Показатель	До псевдорандомизации				После псевдорандомизации			
	Консервативная (n=107)	Инвазивная (n=267)	SMD	p	Консервативная (n=107)	Инвазивная (n=214)	SMD	p
Тип кровотока, n (%)								
Правый	94 (87,9%)	246 (92,1%)	0,10	0,337	94 (87,9%)	196 (91,6%)	0,10	0,360
Левый	10 (9,3%)	14 (5,2%)			10 (9,3%)	11 (5,1%)		
Трехсосудистое поражение, n (%)	76 (71,0%)	174 (65,2%)	0,13	0,277	76 (71,0%)	147 (69%)	0,05	0,710
Двухсосудистое поражение, n (%)	31 (29,0%)	93 (34,8%)			31 (29,0%)	67 (31%)		
Локализация поражения: n (%)								
Ствол ЛКА	39 (36,4%)	70 (26,2%)	0,22	0,049	39 (36,4%)	62 (29%)	0,16	0,236
ПНА	103 (96,3%)	251 (94,0%)	0,10	0,456	103 (96,3%)	202 (94%)	0,09	0,541
ОА	79 (73,8%)	180 (67,4%)	0,14	0,224	79 (73,8%)	148 (69%)	0,10	0,451
ПКА	88 (82,2%)	212 (79,4%)	0,07	0,533	88 (82,2%)	173 (81%)	0,04	0,839
Наличие ХОКА, n (%)	75 (70,1%)	175 (65,5%)	0,10	0,398	75 (70,1%)	147 (69%)	0,03	0,821
J-CTO score, балл, M±SD	2,49±0,77	2,17±0,64	0,46	0,001	2,49±0,77	2,27±0,64	0,15	0,152
Бифуркационное поражение, n (%)	70 (66,7%)	201 (75,3%)	-0,22	0,093	70 (66,7%)	157 (73%)	-0,17	0,144
Рестеноз стента, n (%)	3 (2,8%)	25 (9,4%)	-0,28	0,030	3 (2,8%)	11 (5,1%)	-0,12	0,437
Умеренный/Выраженный кальциноз, n (%)	56 (52,3%)	79 (29,6%)	0,48	<0,001	43 (40,2%)	78 (36,4%)	0,16	0,248
SYNTAX score, балл, Me [Q25; Q75]	32 [24; 40]	28 [22; 36]	0,37	0,010	32 [24; 40]	30 [24; 37]	0,23	0,239

Примечание/ Note: ЛКА – левая коронарная артерия (LCA – left coronary artery), ОА – огибающая артерия (LCx – left circumflex artery), ПКА – правая коронарная артерия (RCA – right coronary artery), ПНА – передняя нисходящая артерия (LAD – left anterior descending artery), ХОКА – хроническая окклюзия коронарной артерии (CTO – chronic total occlusion), J-CTO score – Japanese chronic total occlusion (J-CTO score – Japanese chronic total occlusion), SMD (standardized mean difference) – стандартизированная разница средних (SMD – standardized mean difference).

Таблица 3. Основные причины отказа от АКШ, n (%) [собственные данные]

Table 3: Main reasons for refus of CABG, n (%) [own data]

Показатель, n (%)	До псевдорандомизации			После псевдорандомизации		
	Консервативная (n=107)	Инвазивная (n=267)	p	Консервативная (n=107)	Инвазивная (n=214)	p
Низкая ФВ ЛЖ	39 (36,4%)	96 (36,0%)	0,928	39 (36,4%)	78 (36,4%)	1,000
Мультифокальный атеросклероз	31 (29,0%)	73 (27,3%)	0,750	31 (29,0%)	62 (29%)	1,000
Возраст 75 лет и старше	20 (18,7%)	53 (19,9%)	0,798	20 (18,7%)	45 (21,0%)	0,623
Цереброваскулярные заболевания/ОНМК	15 (14,0%)	49 (18,4%)	0,315	15 (14,0%)	43 (20,1%)	0,182
Высокая легочная гипертензия	12 (11,2%)	43 (16,1%)	0,228	12 (11,2%)	36 (16,8%)	0,184
Хроническая болезнь почек	14 (13,1%)	34 (12,7%)	0,927	14 (13,1%)	30 (14%)	0,818
Диффузное поражение дистального русла	17 (15,9%)	20 (7,5%)	0,014	17 (15,9%)	19 (8,9%)	0,061
Злокачественное новообразование	14 (13,1%)	25 (9,4%)	0,287	14 (13,1%)	22 (10,3%)	0,453
Высокий риск	11 (10,3%)	34 (12,7%)	0,510	11 (10,3%)	23 (10,7%)	0,898
ХОБЛ/Бронхиальная астма	9 (8,4%)	40 (15,0%)	0,089	9 (8,4%)	32 (15%)	0,098
Деменция	9 (8,4%)	32 (12,0%)	0,317	9 (8,4%)	29 (13,6%)	0,179
ИМТ ≥ 40 кг/м ²	4 (3,7%)	33 (12,4%)	0,012	4 (3,7%)	16 (7,5%)	0,228
Декомпенсированный СД	6 (5,6%)	20 (7,5%)	0,655	6 (5,6%)	14 (6,5%)	0,812
Старческая астения	5 (4,7%)	7 (2,6%)	0,336	5 (4,7%)	6 (2,8%)	0,516
Отсутствие кондуита	1 (0,9%)	7 (2,6%)	0,448	1 (0,9%)	5 (2,3%)	0,668
Фарфоровая аорта	1 (0,9%)	1 (0,4%)	0,491	1 (0,9%)	1 (0,5%)	1,000
Неизвестно	7 (6,5%)	37 (13,9%)	0,047	7 (6,5%)	34 (10,6%)	0,095

Примечание/ Note: ИМТ – индекс массы тела (BMI – body mass index), ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия (OMT – optimal medical therapy), ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения (CVA – cerebrovascular accident), СД – сахарный диабет (DM – diabetes mellitus), ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка (LVEF – left ventricular ejection fraction), ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких (COPD – chronic obstructive pulmonary disease)

ступны для контакта и получить сведения и/или иные данные, необходимые для анализа, не представлялось возможным, в связи с чем они были исключены из анализа. Медиана периода отдаленного наблюдения составила 30 [10; 55] мес. в первой группе и 34 [16; 62] мес. во второй группе, $p=0,129$. Сравнимые группы были сопоставимы по медикаментозной (антиангинальной) терапии. Тем не менее пациентам в группе консервативной терапии при выписке значительно чаще назначались нитраты короткого или длительного действия в дополнении к основным антиангинальным препаратам (52,3% против 32,7%, $p<0,001$).

Таблица 4. Процедурные и внутригоспитальные результаты [собственные данные]

Table 4. Procedural and in-hospital results [own data]

Показатель	Количество процедур ЧКВ (n=263)
Процедурный успех, n (%)	249 (94,7%)
ЧКВ ствола ЛКА, n (%)	44 (16,7%)
ЧКВ ХОКА, n (%)	81 (30,8%)
Количество имплантированных стентов, M±SD	1,86±0,98
Общая длина имплантированных стентов, мм (M±SD)	43,4±26,3
Длительность процедуры, мин (M±SD)	59,9±28,5
Объем контрастного вещества, мл (M±SD)	176,3±72,5
Резидуальный SYNTAX score, балл, Me [Q25; Q75], (n=214)	16 [9; 24]
Полная реваскуляризация (n=214), n (%)	27 (12,6%)
MACCE, n (%)	10 (3,8%)
Летальный исход, n (%)	5 (1,9%)
Инфаркт миокарда 4а типа, n (%)	5 (1,9%)
Повторное незапланированное ЧКВ, n (%)	2 (0,8)
Инсульт/ТИА, n (%)	2 (0,8)
Тромбоз стента, n (%)	4 (1,5%)
Диссекция, n (%)	9 (3,4%)
Перфорация коронарной артерии, n (%)	2 (0,8%)
Гемоперикард, n (%)	1 (0,4%)
Гематома на месте доступа, n (%)	9 (3,4%)
Острое почечное повреждение, n (%)	3 (1,14%)

Примечание/ Note: ЛКА – левая коронарная артерия (LCA – left coronary artery), ТИА – транзиторная ишемическая атака (TIA – transient ischemic attack), ХОКА – хроническая окклюзия коронарной артерии (CTO – chronic total occlusion), ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство (PCI – percutaneous coronary intervention), MACCE – серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые и цереброваскулярные события (MACCE – major adverse cardiovascular and cerebrovascular events)

Показатель MACCE в группе консервативной терапии составил 64,1%, а в группе инвазивной стратегии 52,2% ($p=0,048$). Несмотря на имеющуюся тенденцию к высокой частоте общей смертности в группе медикаментозной терапии статистически значимой разницы между группами не получено ($p=0,051$). Основной причиной смерти у пациентов в группе консервативной стратегии явилась кардиальная смертность (38,8% против 23,6%, $p=0,003$). На рисунке 1 представлены кривые Каплана-Мейера, отражающие свободу от MACCE в исследуемых группах. Конверсия тактики лечения из консервативной в инвазивную была отмечена у 22,3% (22/103) пациентов. Из них 21 пациенту было выполнено ЧКВ, а двум пациентам АКШ. При этом одному больному в связи с прогрессированием заболевания было выполнено как ЧКВ, так и АКШ. Медианный срок до

конверсии тактики лечения составил 30 [10; 55] мес. Несмотря на высокую тенденцию развития острого коронарного синдрома и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в группе инвазивной стратегии статистически значимых различий между сравниваемыми группами не выявлено.

Динамика функционального класса стенокардии в сравниваемых группах представлена на рисунке 2. Информация была доступна у 177 пациентов. Медиана периода наблюдения для оценки функционального класса стенокардии в динамике составила 44 [21; 71] мес. В отличие от группы консервативной

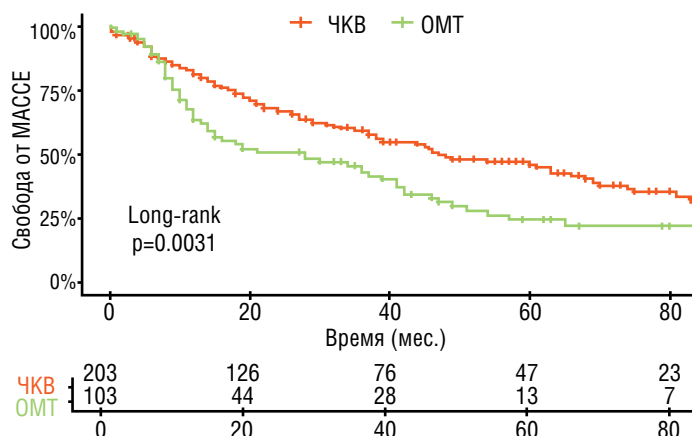


Рисунок 1. Кривые Каплана-Мейера свобода от MACCE на госпитальном и отдаленном периодах наблюдения [собственные данные]

Figure 1. Kaplan-Meier curves of freedom from MACCE during in-hospital and long-term follow-up periods [own data]

Примечание/ Note: ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия (OMT – optimal medical therapy), ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство (PCI – percutaneous coronary intervention)

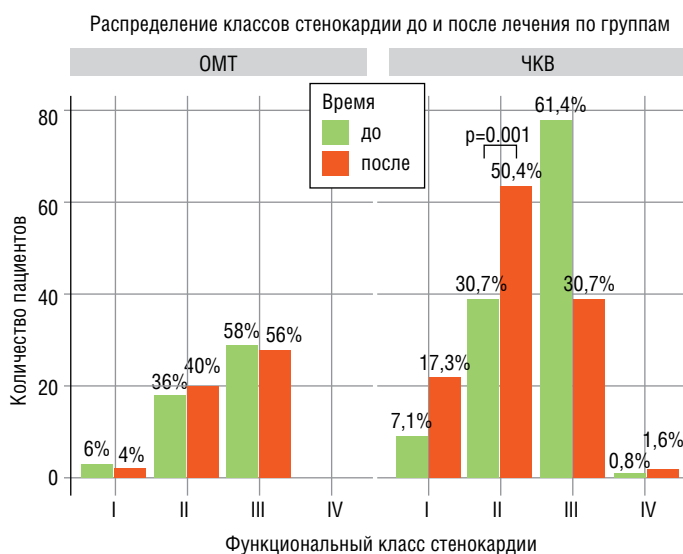


Рисунок 2. Динамика функционального класса стенокардии напряжения до и после лечения [собственные данные]

Figure 2. Dynamics of functional class of angina pectoris before and after treatment [own data]

Примечание/ Note: ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия (OMT – optimal medical therapy), ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство (PCI – percutaneous coronary intervention)

терапии, в группе инвазивной стратегии отмечалось статистически значимое улучшение функционального класса стенокардии напряжения (Критерий Уилкоксона для связанных выборок (Wilcoxon signed-rank test) $p=0,001$): определялось увеличение числа пациентов со стенокардией напряжения II функционального класса (ФК) (с 30,7% до 50,4%) и, наоборот, уменьшение числа с III ФК (с 61,4% до 30,7%). В то время как в группе консервативной терапии существенных изменений не отмечалось.

ПРЕДИКТОРЫ МАССЕ

По данным многофакторного регрессионного анализа независимыми предикторами МАССЕ в отдаленном периоде на-

блюдения (табл. 6 и рис. 3) явились: хроническая болезнь почек (ХБП) (отношение рисков (ОР) 1,58, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,06-2,34; $p=0,024$), ХОБЛ/бронхиальная астма (ОР 1,60, 95% ДИ: 1,03-2,48; $p=0,035$), высокий балл по шкале EuroSCORE II (ОР 1,05, 95% ДИ 1,00-1,10; $p=0,054$), наличие рестеноза (ОР 1,91, 95% ДИ: 1,02-3,58; $p=0,043$) и умеренный/выраженный кальциноз коронарных артерий (ОР 1,42, 95% ДИ: 1,04-1,95; $p=0,028$).

Включение пациента в группу ЧКВ ассоциировалось со снижением риска наступления МАССЕ в отдаленном периоде наблюдения в 1,6 раза (ОР 0,63, 95% ДИ: 0,46-0,87; $p=0,004$).

Таблица 5. Отдаленные результаты [собственные данные]

Table 5. Long term results [own data]

Показатель	Консервативная (n=103)	Инвазивная (n=203)	p
Медианный срок наблюдения, Ме [Q25; Q75]	30 [10; 55]	34 [16; 62]	0,129
МАССЕ, n (%)	66 (64,1%)	106 (52,2%)	0,048
Медианный срок до наступления МАССЕ, Ме [Q25; Q75]	12 [8; 34]	20 [8; 39]	0,074
Общая смертность, n (%)	50 (48,5%)	75 (36,9%)	0,051
Кардиальная смерть, n (%)	41 (38,8%)	48 (23,6%)	0,003
Острый коронарный синдром, n (%)	16 (15,5%)	32 (15,8%)	0,958
Инсульт, n (%)	2 (1,9%)	10 (4,9%)	0,350
Незапланированная (повторная) реваскуляризация миокарда методом ЧКВ, n (%)	22 (21,4%)	34 (16,7%)	0,350
Незапланированная реваскуляризация миокарда методом АКШ, n (%)	2 (1,9%)	2 (1,0%)	0,605
Повторная незапланированная госпитализация, n (%)	63 (65,6%)	99 (49,5%)	0,009
Имплантация ЭКС/КД, n (%)	14 (13,6%)	17 (8,4%)	0,164
Назначенные препараты (n=321), n (%)			
β-адреноблокаторы	87 (81,3%)	229 (85,8%)	0,282
Ингибиторы АПФ/Блокаторы рецепторов ангиотензина II	88 (82,2%)	181 (84,6%)	0,592
Статины	100 (93,5%)	200 (93,5%)	1,00
Диуретики	80 (74,8%)	128 (59,8%)	0,008
Сердечные гликозиды	7 (6,5%)	7 (3,3%)	0,245
Нитраты	56 (52,3%)	70 (32,7%)	<0,001
Блокаторы кальциевых каналов	30 (28,0%)	48 (22,4%)	0,269
Триметазидин	23 (21,5%)	49 (22,9%)	0,777
Пантопразол	56 (52,3%)	150 (70,1%)	0,002
Сакубитрил + валсартан	9 (8,4%)	13 (6,1%)	0,484
Глифлозины	2 (1,9%)	8 (3,7%)	0,505
Амиодарон	6 (5,6%)	6 (2,8%)	0,224
Ивабрадин	1 (0,9%)	5 (2,3%)	0,668
Двойная антитромбоцитарная терапия			
Клопидогрел + АСК	20 (18,7%)	169 (79,0%)	<0,001
Тикагрелор + АСК	3 (2,8%)	12 (5,6%)	0,401
Тройная антитромбоцитарная терапия	4 (3,7%)	16 (7,5%)	0,228
ОАК + Клопидогрел/АСК	12 (11,2%)	10 (4,7%)	0,036
Антитромбоцитарная монотерапия (АСК/клопидогрел)	62 (57,9%)	2 (0,9%)	<0,001

Примечание/Note: АКШ – аортокоронарное шунтирование (CABG – coronary artery bypass surgery), АПФ – ангиотензинпревращающий фермент (ACE – angiotensin-converting enzyme), АСК – ацетилсалициловая кислота (ASA – acetylsalicylic acid), КД – кардиовертер-дефибриллятор (CD – cardioverter-defibrillator), ОАК – оральные антикоагулянты (OAC – oral anticoagulants), ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство (PPM – permanent pacemaker), ЭКС – электрокардиостимулятор (PCI – percutaneous coronary intervention), МАССЕ – серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые и цереброваскулярные события (MACCE – major adverse cardiac and cerebrovascular events)

ОБСУЖДЕНИЕ

Основные выводы настоящего исследования являются: процедурный успех ЧКВ в группе инвазивной стратегии составил 94,7% с низкой частотой внутригоспитальных МАССЕ (3,8%); частота МАССЕ в отдаленном периоде наблюдения составила 52,2% в группе инвазивной стратегии и была статистически значимо ниже, чем в группе консервативной терапии 64,1%, $p=0,048$; частота полной реваскуляризации миокарда в группе инвазивной стратегии составила 12,6% и была связана со снижением частоты МАССЕ в отдаленном периоде наблюдения (отношение шансов (ОШ) 0,272, 95% ДИ: 0,109-0,677; $p=0,003$); значение EuroSCORE II, наличие ХБП, ХОБЛ/ Бронхиальная астма, тяжелого кальциноза и рестеноза коронарных артерий, а также стратегия лечения (инвазивная/консервативная) являются независимыми предикторами развития МАССЕ в отдаленном периоде; инвазивная стратегия была ассоциирована со статистически значимым улучшением качества жизни и снижением функционального класса стенокардии напряжения в отдаленном периоде наблюдения по сравнению с консервативной тактикой (Δ ФК стенокардии; $p=0,001$).

Основной целью лечения пациентов со стабильной формой ИБС в настоящее время является снижение выраженности или устранение симптомов стенокардии, а также улучшение отдаленного прогноза в отношении сердечно-сосудистых осложнений. Согласно действующим клиническим рекомендациям, при многососудистом поражении коронарного русла предпочтение отдается хирургической реваскуляризации миокарда, нежели ЧКВ [5, 16]. Однако стоит отметить, что риск проведения АКШ у пациентов пожилого возраста, с низкой ФВ ЛЖ, цереброваскулярной патологией, ожирением или ХОБЛ существенно выше в сравнении с ЧКВ [17-21]. В связи с чем данной когорты пациентам не предлагается АКШ и основными причинами отказа от АКШ по существующим литературным данным являются: коморбидность (67,6%), возраст ≥ 75 лет (до 44,5), старче-

ская астения (33,6%), цереброваскулярные заболевания (35%), ХОБЛ (32,1%), низкая ФВ ЛЖ $\leq 30\%$ (25,5%) и злокачественные новообразования (19,4%) [22-25].

Усовершенствование технологий в сфере здравоохранения и оптимизация результатов инвазивных вмешательств позволили значительно улучшить результаты ЧКВ у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла. Полученные нами результаты демонстрируют высокую техническую и клиническую эффективность ЧКВ у данной когорты пациентов. Процедурный успех ЧКВ составил 94,7% с низкой частотой внутригоспитальных осложнений. Ранее опубликованные данные также продемонстрировали высокий процедурный успех ЧКВ у пациентов высокого хирургического риска и нетолерантных к АКШ [26-28].

В ряде исследований сообщалось, что частота серьезных неблагоприятных событий (МАССЕ) во внутригоспитальном или 30-дневном периодах наблюдения у пациентов, нетолерантных к АКШ варьируется от 2,9 до 15,7% [23, 24, 29-31]. Высокая вариабельность частоты МАССЕ, вероятно, обусловлена значительной гетерогенностью пациентов, включенных в представленные исследования, в частности тем, что большинство из них имели диагноз острого коронарного синдрома и анамнез перенесенного АКШ. В результате проведенного анализа данных нашей когорты пациентов частота внутригоспитальных МАССЕ составила 3,8%. Таким образом, при планировании ЧКВ у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла и нетолерантных к АКШ необходимо проводить тщательную оценку анатомических особенностей коронарного русла с целью достижения процедурного успеха и снижения частоты внутригоспитальных осложнений.

Показатели неблагоприятных событий в отдаленном периоде у данной когорты пациентов также варьируют. Так, авторами J.M. Hanna et al. (2023) сообщалось, что риск смерти от всех причин через 12 месяцев наблюдения у пациентов, перенес-

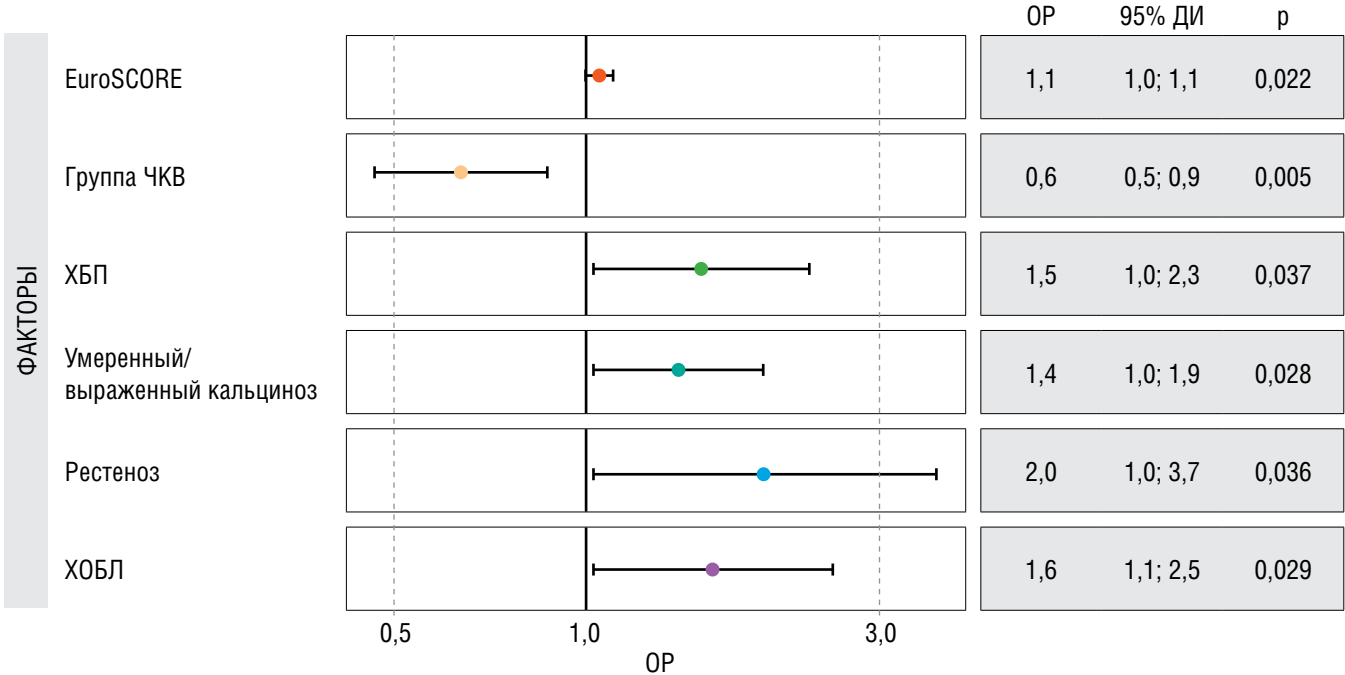


Рисунок 3. Независимые предикторы МАССЕ в отдаленном периоде [собственные данные]

Figure 3. Independent predictors of MACCE in long term period [own data]

Примечание/ Note: ХБП – хроническая болезнь почек (CKD – chronic kidney disease), ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких (COPD – chronic obstructive pulmonary disease), ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство (PCI – percutaneous coronary intervention), ОР – отношение рисков (HR – hazard ratio), ДИ – доверительный интервал (CI – confidence interval)

ших комплексное ЧКВ значительно выше в сравнении с пациентами без такового (10,2% против 5,9%; (ОР 1,97, 95% ДИ: 1,02–3,79) [32]. Помимо этого, по данным ряда исследований частота МАССЕ после ЧКВ в аналогичном периоде наблюдения у пациентов, нетолерантных к АКШ, варьируется от 14,8% до 27,7% [24, 26]. Однако на сегодняшний день данные об отдаленных результатах консервативной и инвазивной стратегий лечения у данной когорты пациентов ограничены. Например, результаты исследования E.J.F. Danson et al. (2019) продемонстрировали, что частота МАССЕ через 6 месяцев наблюдения после инвазивной и консервативной стратегий лечения у когорты пациентов, нетолерантных к АКШ статистически значимо не отличается (9,3% против 18,5% соответственно; (ОШ 0,45, 95% ДИ: 0,14–1,42; $p=0,16$), однако через 12 мес. наблюдения авторами было отмечено расхождение показателей МАССЕ в пользу реваскуляризации миокарда (ЧКВ), при этом частота МАССЕ в группе инвазивной стратегии составила 20,4% (11/54) против 46,3% (25/54) в группе консервативной терапии (ОШ 0,30, 95% ДИ: 0,13–0,70; $p=0,004$). Анализ долгосрочных результатов также продемонстрировал аналогичную тенденцию в отношении частоты МАССЕ в сравниваемых группах [30]. Таким образом, свобода от МАССЕ в отдаленном периоде наблюдения в группе консервативной терапии составила 14,5% против 51,9% в группе инвазивной стратегии (ОР 1,77, ДИ: 0,60–1,11; $p<0,0001$). Наряду с этим, авторами Y. Matsumura-Nakano et al. (2019) было показано, что частота первичной комбинированной конечной точки (смерть, ИМ и ОНМК) после ЧКВ в отдаленном периоде наблюдения (медиана 5,1г [4,2; 5,9]) было значительно выше (52,5%) у пациентов, нетолерантных к АКШ в сравнении с общей когортой пациентов с поражением ствола ЛКА и/или многососудистым поражением коронарного русла, подвергшихся к ЧКВ (27,6%) или АКШ (24,0%), $p<0,001$ [25]. В нашем исследовании частота МАССЕ в отдаленном периоде наблюдения (медиана 2,7 [1,1; 5,1] лет) составила 64,1% в группе консервативной терапии и 52,2% в группе инвазивной стратегии, $p=0,048$. Однако несмотря на статистически значимую разницу по частоте МАССЕ между сравниваемыми группами, показатели МАССЕ в группе инвазивной стратегии у нашей когорты пациентов были выше в сравнении с аналогичными исследованиями, что, вероятно, связано с низкой частотой полной реваскуляризации миокарда.

По данным ряда исследований неполная реваскуляризация миокарда у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла ассоциирована с высоким риском смерти и ИМ в отдаленном периоде наблюдения [11, 33, 34]. Полная реваскуляризация миокарда у нашей когорты больных была достигнута лишь у 27 (12,6%) пациентов, что значительно меньше, чем в других исследованиях. Например, в ретроспективном исследовании M.C. Shields et al. (2021) частота полной реваскуляризации миокарда составила 39%, а в исследовании E.J.F. Danson et al. (2019) данный показатель составил 79,4% [24]. Однако, следует отметить, что в представленных исследованиях количество пациентов с ХОКА, трехсосудистым и бифуркационным поражением коронарного русла было меньше, чем в нашем исследовании. Таким образом, вероятно, что высокая частота МАССЕ у нашей когорты пациентов после ЧКВ была обусловлена тяжелым поражением коронарного русла и низкими показателями полной реваскуляризации миокарда. Например, проведенный нами сравнительный анализ продемонстрировал, что общая частота МАССЕ в подгруппе больных с полной реваскуляризацией миокарда была статистически значимо ниже, чем при неполной реваскуляризации миокарда (25,9% (7/27) против 56,3% (99/176) соответственно, $p=0,003$).

Аналогичные результаты были получены и в другом исследовании, где полная реваскуляризация миокарда была ассоциирована с низкой частотой МАССЕ как в краткосрочном (ОШ 0,27, ДИ: 0,09–0,81; $p=0,02$), так и в долгосрочном (12 мес.) периодах наблюдения (ОШ 0,23, ДИ: 0,09–0,57; $p=0,002$) [30]. Благоприятное влияние полноты реваскуляризации миокарда на отдаленный прогноз пациентов с многососудистым поражением коронарного русла было отмечено и другими авторами [35, 36]. Таким образом, при выборе стратегии лечения пациентов с многососудистым поражением коронарного русла и нетолерантных к АКШ следует отдавать предпочтение к ЧКВ и стремиться к достижению полной реваскуляризации миокарда для улучшения прогноза пациентов. В ряде исследований сообщалось, что предикторами МАССЕ и общей смертности как в краткосрочном, так и в отдаленном периодах наблюдения у данной когорты пациентов, являются возраст, женский пол, нетолерантность к АКШ, низкая ФВ ЛЖ ($<50\%$), имплантация стента без лекарственного покрытия в ствол ЛКА, ХБП (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин), старческая астения, консервативная терапия и высокий балл (≥ 33) по шкале резидуальный SYNTAX score [23, 24, 28, 30, 31, 33, 37–40]. По данным многофакторного регрессионного анализа у нашей когорты пациентов предикторами МАССЕ были ХБП, ХОБЛ/Бронхиальная астма, высокий балл по шкале EuroSCORE II, наличие рестеноза и умеренный/выраженный кальциноз коронарных артерий. В ряде публикаций также сообщалось, что ХОБЛ и рестеноз в ранее имплантированных стентах сопряжено с высоким риском развития неблагоприятных событий после ЧКВ в отдаленном периоде наблюдения [40, 42, 43]. Помимо этого, известно, что при кальцинированном поражении коронарного русла оптимальный результат при имплантации стента достигается сравнительно редко и требует применения дополнительных устройств для оптимизации результатов ЧКВ. Таким образом, высокая частота недораскрытия и/или малаппозиции стента при кальцинированных поражениях способствует увеличению числа тромбозов, рестенозов и несостоятельности целевого поражения или сосуда как в краткосрочном, так и в отдаленном периодах наблюдения.

В настоящем исследовании выбор в пользу инвазивной стратегии было связано с меньшим риском наступления МАССЕ в 1,6 раза (ОР 0,63, 95% ДИ: 0,46–0,87; $p=0,004$) в сравнении с консервативной терапией. Помимо этого, было выявлено, что полная реваскуляризация снижает риск наступления МАССЕ в 3,7 (1,5–10,0) раза в сравнении с неполной реваскуляризацией $p=0,005$. Однако принимая во внимание относительно небольшое количество пациентов с полной реваскуляризацией миокарда и широту доверительного интервала последнее утверждение следует интерпретировать с осторожностью и требует дополнительных подтверждений.

Также, следует отметить, что в группе инвазивной стратегии отмечалось статистически и клинически значимое улучшение выраженности стенокардии напряжения в отдаленном периоде наблюдения в сравнении с консервативной терапией ($p=0,001$). Положительное влияние ЧКВ на клинику стенокардии напряжения было ни раз продемонстрировано в ряде исследований, однако мало изучено у данной когорты пациентов [9, 43–45]. В проспективном исследовании A.C. Salisbury et al. (2023), включавшего 726 пациентов с многососудистым поражением коронарного русла, нетолерантных к АКШ через 6 месяцев наблюдения после ЧКВ было отмечено достоверное улучшение качества жизни и клинического статуса пациентов, включенных в исследование [27]. Подводя итог настоящего этапа исследования, следует подчеркнуть положение о том, что инвазивная стратегия у пациентов с многососудистым поражением коро-

нарного русла и нетолерантных к АКШ позволяет улучшить выраженность стенокардии напряжения и снизить частоту МАССЕ в отдаленном периоде наблюдения в сравнении с консервативной терапией. Помимо этого, необходимо проводить более тщательное диспансерное наблюдение за пациентами, имеющими факторы риска неблагоприятных событий с целью улучшения отдаленного прогноза.

ОГРАНИЧЕНИЯ

Необходимо отметить, что представленное исследование имеет некоторые ограничения. Одним из ограничений является ретроспективный характер исследования. К ограничениям медикаментозной терапии можно отнести отсутствие контрольных наблюдений за эффективностью консервативной терапии, а именно отсутствие контроля оценки частоты достижения целевых уровней артериального давления (<140/90 мм рт. ст.) и холестерина липопротеинов низкой плотности после проведенного лечения. Помимо этого, к процедурному ограничению следует отнести низкую частоту применения внутрисосудистой визуализации (1,9%) и технологий, способствующих модификации атеросклеротических бляшек коронарных артерий к имплантации стента (6,1%) (ротационная атерэктомия, режущие баллоны и др.), потенциально позволяющих оптимизировать результаты ЧКВ и увеличить частоту как процедурного успеха, так и полноту реваскуляризации миокарда. К другим ограничениям можно отнести отсутствие анкетированного опросника для оценки качества жизни пациентов до и после проведенного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инвазивная стратегия (ЧКВ+ОМТ) у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла и нетолерантных к АКШ, сопровождается высокой частотой процедурного успеха и низкой частотой внутригоспитальных осложнений. Реваскуляризация миокарда методом ЧКВ у данной когорты пациентов приводит к статистически значимому снижению частоты развития МАССЕ и сердечной смертности в отдаленном периоде наблюдения в сравнении с консервативной терапией. Предикторами МАССЕ в отдаленном периоде наблюдения являются ХБП, ХОБЛ/ Бронхиальная астма, высокий балл по шкале EuroSCORE II, наличие рестеноза и умеренный/выраженный кальциноз коронарных артерий. Необходимы дополнительные рандомизированные исследования для выбора оптимальной стратегии лечения у данной когорты пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

- Formica F., Galligani A., Tuttolomondo D. et al. Long-Term Outcomes Comparison Between Surgical and Percutaneous Coronary Revascularization in Patients With Multivessel Coronary Disease or Left Main Disease: A Systematic Review and Study Level Meta-Analysis of Randomized Trials. *Curr Probl Cardiol.* 2023 Jul;48(7):101699. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.101699>
- Zhai C., Cong H., Hou K. et al. Clinical outcome comparison of percutaneous coronary intervention and bypass surgery in diabetic patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Diabetol Metab Syndr.* 2019 Dec 19;11:110. <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0506-y>
- Ганюков В.И., Кочергин Н.А., Шилов А.А. и соавт. Рандомизированное исследование гибридной коронарной реваскуляризации в сравнении со стандартными аортокоронарным шунтированием и многососудистым стентированием: 5 летние результаты исследования HREVS. *Кардиология.* 2023;63(11):57-63. <https://doi.org/10.18087/cardio.2023.11.n2475>
[Ganyukov V.I., Kochergin N.A., Shilov A.A. et al. Randomized Clinical Trial of Hybrid vs. Surgical vs. Percutaneous Multivessel Coronary Revascularization: 5-year Follow-up of HREVS Trial. *Kardiologiya.* 2023;63(11):57-63. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2023.11.n2475>

- Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Панов А.В. и соавт. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(9):6110. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6110>
[Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Panov A.V. et al. 2024 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(9):6110. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6110>]
- Vrints C., Andreotti F., Koskinas K.C. et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2024 Sep 29;45(36):3415-3537. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177>
- Терентьева Н.А., Галимова Н.А., Баздырев Е.Д. и соавт. Факторы риска неблагоприятного прогноза у пациентов с ишемической болезнью сердца и возраст-ассоциированными синдромами при плановом коронарном шунтировании. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(4):13-24. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-4-13-24>
[Terentyeva N.A., Galimova N.A., Bazdyrev E.D. et al. Risk factors for unfavorable prognosis in patients with coronary artery disease and age-related disorders undergoing coronary artery bypass grafting. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2022;11(4):13-24. (In Russ.) <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-4-13-24>]
- Клестер Е.Б., Иванов О.А., Буднев Д.С. и соавт. Частота распространения сопутствующей патологии и оценка ее влияния на развитие осложнений и исходы при аортокоронарном шунтировании у больных ишемической болезнью сердца, гендерный аспект. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2016;15(2):32-37. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-32-37>
[Klester E.B., Ivanov O.A., Budnev D.S. et al. Prevalence of comorbidities and their influence on complications and outcomes of coronary bypass surgery for coronary heart disease in gender perspective. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2016;15(2):32-37. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-32-37>]
- Дедов Д.В., Мазаев В.П., Эльгардт И.А. и соавт. Исследование качества жизни при интервенционном и консервативном лечении больных стабильной стенокардией на отдаленных сроках наблюдения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2014;13(5):31-35. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-5-31-35>
[Dedov D.V., Mazaev V.P., Ryazanova S.V. et al. The study of life quality in interventional and conservative treatments of the patients with stable angina at delayed observations. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014;13(5):31-35. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-5-31-35>]
- Бадоян А.Г., Крестьянинов О.В., Хелимский Д.А. и соавт. Влияние реканализации хронической окклюзии коронарной артерии на качество жизни пациентов с ишемической болезнью сердца. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2020;24(3S):43-55. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2020-3S-43-55>
[Badoian A.G., Krestyaninov O.V., Khelinskii D.A. et al. Impact of chronic total occlusion recanalisation on the quality of life in patients with stable coronary artery disease. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2020;24(3S):43-55. (In Russ.) <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2020-3S-43-55>]
- Tao T., Wang H., Wang S.X. et al. Long-term outcomes of high-risk elderly male patients with multivessel coronary disease: optimal medical therapy versus revascularization. *J Geriatr Cardiol.* 2016 Feb;13(2):152-7. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2015.06.020>
- Sadaka M., Loutfy M., Sobhy M. Partial revascularization plus medical treatment versus medical treatment alone in patients with multivessel coronary artery disease not eligible for CABG. *The Egyptian Heart Journal.* 2013 Nov;65(2):57-64. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2012.10.002>
- Maron D.J., Hochman J.S., Reynolds H.R. et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020 Apr 9;382(15):1395-1407. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1915922>
- Ryan M., Taylor D., Dodd M. et al. Effect of PCI on Health Status in Ischemic Left Ventricular Dysfunction: Insights From REVIVED-BIOS2. *J Am Coll Cardiol HF.* 2024 Sep, 12 (9) 1553-1562. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2024.03.010>

14. Соколова Н.Ю., Голухова Е.З., Шумков К.В., Кузнецова Е.В. и соавт. Анализ отдаленных результатов реваскуляризации миокарда у больных стабильной ишемической болезнью сердца с высокой степенью приверженности лечению. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(4):25-30. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-4-25-30> [Sokolova N.Yu., Golukhova E.Z., Shumkov K.V. et al. Analysis of long term results of myocardial revascularization in patients with stable ischemic heart disease with a high level of treatment adherence. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(4):25-30. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-4-25-30>]
15. BARI 2D Study Group; Frye R.L., August P., Brooks M.M. et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. N Engl J Med. 2009 Jun 11;360(24):2503-15. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0805796>
16. Попова Н.В., Попов В.А., Ревешвили А.Ш. Реваскуляризация миокарда при стабильных формах ишемической болезни сердца: современное состояние проблемы. Кардиология. 2023;63(6):3-13. <https://doi.org/10.18087/cardio.2023.6.n2263> [Popova N.V., Popov V.A., Revishvili A.S. Myocardial revascularization in chronic coronary artery disease. State of art. Kardiologiya. 2023;63(6):3-13. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2023.6.n2263>]
17. Yasser A. Kamal, Shady E.M. Al-Elwany, Ahmed M.F. Ghoneim et al. Predictors of adverse effects after coronary artery bypass grafting in patients with reduced left ventricular ejection fraction. Journal of the Egyptian Society of Cardio-Thoracic Surgery. 2017;25(1):20-27. <https://doi.org/10.1016/j.jescts.2017.02.002>
18. Giuseppe Santarpino, Francesco Nicolini, Marisa De Feo et al. Prognostic Impact of Asymptomatic Carotid Artery Stenosis in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2018;56(5):741-748. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.07.042>
19. Барбараш О.Л., Жидкова И.И., Шибанова И.А. и соавт. Влияние коморбидной патологии и возраста на госпитальные исходы пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(2):58-64. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-58-64> [Barbarash O.L., Zhidkova I.I., Shibanova I.A. et al. The impact of comorbidities and age on the nosocomial outcomes of patients undergoing coronary artery bypass grafting. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(2):58-64. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-58-64>]
20. Баздырев Е., Поликутина О., Каличенко Н. и соавт. Кардиореспираторные послеоперационные осложнения у пациентов с ишемической болезнью сердца после планового коронарного шунтирования: связь с функцией легких. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2017;21(2), 85-97. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2017-2-85-97> [Bazdyrev E.V., Polikutina O.M., Kalichenko N.A. et al. Cardiopulmonary complications after coronary artery bypass grafting. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery. 2017;21(2):85-97. (In Russ.) <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2017-2-85-97>]
21. Bakhtiar M., Shaker F., Shirmard F.O. et al. Frailty efficacy as a predictor of clinical and cognitive complications in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a prospective cohort study. BMC Cardiovasc Disord. 2024;16;24(1):110. <https://doi.org/10.1186/s12872-024-03781-7>
22. Верещагин А.Е., Ганюков В.И., Тарасов Р.С. и соавт. Анализ госпитальных и отдаленных результатов чрескожного коронарного вмешательства с поддержкой экстракорпоральной мембранной оксигенации у пациентов с ишемической болезнью сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021;10(4):96-105. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2021-10-4-96-105> [Vereshchagin A.E., Ganyukov V.I., Tarasov R.S. et al. The analysis of in-hospital and long-term results of percutaneous coronary intervention supported by extracorporeal membrane oxygenation in patients with coronary artery disease. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2021;10(4):96-105. (In Russ.) <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2021-10-4-96-105>]
23. Waldo S.W., Secemsky E.A., O'Brien C. et al. Surgical ineligibility and mortality among patients with unprotected left main or multivessel coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. Circulation. 2014;23;130(25):2295-301. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.114.011541>
24. Shields M.C., Ouellette M., Kiefer N. et al. Characteristics and outcomes of surgically ineligible patients with multivessel disease treated with percutaneous coronary intervention. Catheter Cardiovasc Interv. 2021;98(7):1223-1229. <https://doi.org/10.1002/ccd.29508>
25. Yukiko Matsumura-Nakano, Hiroki Shiomi, Takeshi Morimoto et al. Surgical Ineligibility and Long-Term Outcomes in Patients With Severe Coronary Artery Disease. Circulation Journal. 2019;83(10):2061-2069. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-19-0440>
26. Koshy A.N., Stone G.W., Sartori S. et al. Outcomes Following Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Multivessel Disease Who Were Recommended for But Declined Coronary Artery Bypass Graft Surgery. J Am Heart Assoc. 2024 Jun 4;13(11):e033931. <https://doi.org/10.1161/jaha.123.033931>
27. Salisbury A.C., Grantham J.A., Brown W.M. et al. OPTIMUM Investigators. Outcomes of Medical Therapy Plus PCI for Multivessel or Left Main CAD Ineligible for Surgery. JACC Cardiovasc Interv. 2023 Feb 13;16(3):261-273. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2023.01.003>
28. Gómez-Hospital J.A., Gomez-Lara J., Rondan J. et al. Long-term follow-up after percutaneous treatment of the unprotected left main stenosis in high risk patients not suitable for bypass surgery. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2012 Jun;65(6):530-7. <https://doi.org/10.1016/j.recresp.2011.12.020>
29. M. Farag, A. Ibrahim, A. Al-Atta. et al. In-hospital clinical outcomes of percutaneous coronary intervention for patients deemed ineligible for surgical revascularization, European Heart Journal. 2021;42(1). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab724.2104>
30. Danson E.J.F., Sapontis J., Kaura A. et al. Long-term outcomes in surgically ineligible patients managed with percutaneous coronary revascularization or medical therapy. Cardiovasc Interv Ther. 2019 Jul;34(3):249-259. <https://doi.org/10.1007/s12928-018-0554-5>
31. Fujimoto Y., Sakakura K., Jinnouchi H. et al. Comparison of Outcomes of Elective Percutaneous Coronary Intervention between Complex and High-Risk Intervention in Indicated Patients (CHIP) versus Non-CHIP. J Atheroscler Thromb. 2023 Sep 1;30(9):1229-1241. <https://doi.org/10.5551/jat.63956>
32. Hanna J.M., Wang S.Y., Kochar A. et al. Complex Percutaneous Coronary Intervention Outcomes in Older Adults. J Am Heart Assoc. 2023 Oct 3;12(19):e029057. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.029057>
33. Васильев Д.К., Руденко Б.А., Шаноян А.С. и соавт. Эндоваскулярная реваскуляризация миокарда у больных ишемической болезнью сердца высокого хирургического риска с наличием многососудистого поражения и хронических окклюзий коронарного русла. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):2697. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2697> [Vasiliev D.K., Rudenko B.A., Shanoyan A.S. et al. Endovascular myocardial revascularization in patients with multivessel coronary artery disease with chronic total occlusion and high surgical risk. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(6):2697. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2697>]
34. Hambræus K., Jensevik K., Lagerqvist B. et al. Long-Term Outcome of Incomplete Revascularization After Percutaneous Coronary Intervention in SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry). JACC Cardiovasc Interv. 2016 Feb 8;9(3):207-215. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.10.034>
35. Goel P., Sahu A., Layek M. et al. Impact of completeness of revascularisation on long-term outcomes in patients with multivessel disease undergoing PCI: CR versus IR outcomes in multivessel CAD. AsiaIntervention. 2021 Jul;7(1):35-44. <https://doi.org/10.4244/aij-d-21-00005>
36. Iqbal M.B., Moore P.T., Nadra I.J. et al. Complete revascularization in stable multivessel coronary artery disease: A real world analysis from the British Columbia Cardiac Registry. Catheter Cardiovasc Interv. 2022 Feb;99(3):627-638. <https://doi.org/10.1002/ccd.29564>
37. McNulty E.J., Ng W., Spertus J.A. et al. Surgical candidacy and selection biases in nonemergent left main stenting: implications for observational studies. JACC Cardiovasc Interv. 2011 Sep;4(9):1020-7. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2011.06.010>
38. Sukul D., Seth M., Dixon S.R. et al. Clinical outcomes of percutaneous coronary intervention in patients turned down for surgical revascularization. Catheter Cardiovasc Interv. 2017 Jul;90(1):94-101. <https://doi.org/10.1002/ccd.26781>

39. Вершинина Е.О., Репин А.Н. Предикторы отдаленных неблагоприятных событий после плановых эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(4):46-52. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-46-52>
[Vershina E.O., Repin A.N. Predictors of long term adverse events after scheduled endovascular coronary interventions. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(4):46-52. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-46-52>]
40. Lin M.J., Yang W.C., Chen C.Y. et al. Hypertension and chronic kidney disease affect long-term outcomes in patients with stable coronary artery disease receiving percutaneous coronary intervention. Sci Rep. 2018 Dec 5;8(1):17673. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35982-4>
41. Li Y., Zheng H., Yan W. et al. The impact of chronic obstructive pulmonary disease on the prognosis outcomes of patients with percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting: A meta-analysis. Heart Lung. 2023 Jul-Aug;60:8-14. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2023.02.017>
42. Cassese S., Byrne R.A., Schulz S. et al. Prognostic role of restenosis in 10 004 patients undergoing routine control angiography after coronary stenting. Eur Heart J. 2015 Jan 7;36(2):94-9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu383>
43. Кузнецов В.А., Самойлова Е.П., Бессонов И.С. и соавт. Отдаленные результаты чрескожных коронарных вмешательств в сравнении с медикаментозной терапией при лечении пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в реальной клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2016;(2):7-11. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-7-11>
[Kuznetsov V.A., Samoylova E.P., Bessonov I.S. et al. Long term results of percutaneous coronary interventions comparing with conservative management in treatment of stable ischemic heart disease patients under real circumstances. Russian Journal of Cardiology. 2016;(2):7-11. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-7-11>]
44. Panuccio G., Carabetta N., Torella D. et al. Percutaneous coronary revascularization versus medical therapy in chronic coronary syndromes: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Clin Invest. 2024 Dec;54(12):e14303. <https://doi.org/10.1111/eci.14303>
45. Sammudeen Ibrahim, Sheriff Doodoo, Basilio Addo et al. C-34 I Quality of Life Assessment in Patients with Chronic Coronary Syndrome Following Percutaneous Coronary Intervention versus Optimal Medical Therapy: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions. 2024 May; 3(5):101663. <https://doi.org/10.1016/j.jscai.2024.101663>



*Войнов А.В.^{1,2}, Зверев О.Г.^{1,2}, Лазарев С.М.¹, Арчакова Л.И.^{2,3},
Боков А.Ф.², Соколова О.П.², Рогачевская М.А.³

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОРОНАРНОГО СИНДРОМА МЕДЛЕННОГО ПОТОКА У БОЛЬНЫХ С ДЛИТЕЛЬНО ТЕКУЩИМ ВОСПАЛЕНИЕМ

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6-8, г. Санкт-Петербург 197022, Российская Федерация;

²ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Лиговский пр., д. 2-4, г. Санкт-Петербург 191036, Российская Федерация;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская набережная, д. 7/9, г. Санкт-Петербург 199034, Российская Федерация.

Сведения об авторах:

*Автор, ответственный за переписку: Войнов Алексей Валерьевич, ассистент кафедры хирургии госпитальной с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ имени акад. И.П. Павлова» Минздрава России; врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, Лиговский пр., д. 2-4, г. Санкт-Петербург 191036, Российская Федерация, e-mail: voinovalex@mail.ru, ORCID: 0009-0000-8002-2813

Зверев Олег Георгиевич, д.м.н., профессор кафедры хирургии госпитальной с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ имени акад. И.П. Павлова» Минздрава России; заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, e-mail: 93411@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0680-7051

Лазарев Сергей Михайлович, д.м.н., профессор кафедры хирургии госпитальной с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ имени акад. И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-5269-5233

Арчакова Людмила Ивановна, д.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России; доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, e-mail: spbniiif_a@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7988-8510

Боков Алексей Фанильевич, стажер-исследователь, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, ORCID: 0009-0004-3150-3652

Соколова Ольга Павловна, к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог, главный врач, ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, e-mail: op.sokolova@spbniiif.ru, ORCID: 0000-0003-0608-4826

Рогачевская Мария Александровна, студентка 6 курса медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Патогенез коронарного синдрома медленного потока и его обратимость до конца не изучены, что затрудняет лечение таких пациентов. В последнее время появляется все больше свидетельств того, что воспаление играет важную роль в возникновении этих синдромов. *Цель:* установление функционального или фиксированного характера замедления коронарного кровотока и возможной обратимости таких изменений на модели хронического воспаления.

Материал и методы. В исследование было включено 19 больных легочным туберкулезом с признаками замедления коронарного кровотока по данным коронарной ангиографии. Для оценки скорости движения рентгеноконтраст-

ного вещества использовалась модифицированная шкала TIMI. Для оценки обратимости и возможного функционального характера изменений все ангиографические исследования выполнялись до и после интракоронарного введения 100 мкг нитроглицерина. Оценивались влияние противотуберкулезной химиотерапии и хирургического лечения.

Выводы. Синдром медленного коронарного потока у пациентов, выявляемый у пациентов с длительно текущим хроническим воспалением в большинстве случаев носит не функциональный, а фиксированный характер. Консервативное или хирургическое лечение, направленное на элиминацию источника воспалительного ответа, не сопровождается нормализацией коронарного потока.

Ключевые слова: синдром замедленного коронарного кровотока, синдром X, синдром Y

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке. Авторский вклад (по системе Credit): Войнов А.В. разработка текста, набор материала, монтаж; Зверев О.Г. – концепция статьи, дизайн исследования, разработка текста, набор материала, утверждение окончательного варианта статьи; Лазарев С.М. – концепция статьи, дизайн исследования, утверждение окончательного варианта статьи; Арчакова Л.И. обеспечение исследования и обработки материала; Боков А.Ф. – разработка текста, набор материала, монтаж; Соколова О.П. – обеспечение исследования и обработки материала, утверждение окончательного варианта статьи; Рогачевская М.А. – статистическая обработка.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют, что у них нет других отношений или деятельности, которые могли бы повлиять на представленную работу.

Публикация подготовлена в инициативном порядке. Исследование носит ретроспективный характер. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, могущих повлиять на мнение авторов. В статье отсутствуют сведения, не подлежащие опубликованию. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования.

Финансирование. Все авторы заявляют, что не получали финансовой поддержки от какой-либо организации для выполнения представленной работы. Все авторы заявляют, что в настоящее время или в течение предыдущих трёх лет у них не было финансовых отношений с какими-либо организациями, которые могли бы быть заинтересованы в представленной работе.

Информация и соблюдение этических норм. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. От каждого пациента получено информированное согласие на проведение исследования.

✉ VOINOVALEX@MAIL.RU

Для цитирования: Войнов А.В., Зверев О.Г., Лазарев С.М., Арчакова Л.И.2,3, Боков А.Ф., Соколова О.П., Рогачевская М.А. Некоторые особенности коронарного синдрома медленного потока у больных с длительно текущим воспалением. Евразийский кардиологический журнал. 2025;(4):62-65. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2025-4-62-65>

Рукопись получена: 21.08.2025 | **Рецензия получена:** 16.10.2025 | **Принята к публикации:** 31.10.2025

© Группа авторов, 2025

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>



*Alexey V. Voynov^{1,2}, Oleg G. Zverev^{1,2}, Sergey M. Lazarev¹, Liudmila I. Archakova^{2,3},
Aleksey F. Bokov², Olga P. Sokolova², Maria A. Rogachevskaya³

SOME FEATURES OF SLOW-FLOW CORONARY SYNDROME IN PATIENTS WITH LONG-TERM INFLAMMATION

¹PAVLOV FIRST SAINT PETERSBURG STATE MEDICAL UNIVERSITY, 6-8 L'VA TOLSTOGO STR., SAINT PETERSBURG 197022, RUSSIAN FEDERATION;

²SAINT-PETERSBURG STATE PHTHISIO-PULMONOLOGY RESEARCH INSTITUTE, 2-4 LIGOVSKY PR., SAINT PETERSBURG 191036, RUSSIAN FEDERATION;

³SAINT-PETERSBURG STATE UNIVERSITY, 7/9 UNIVERSITETSKAYA EMBANKMENT, SAINT PETERSBURG 199034, RUSSIAN FEDERATION.

Information about authors:

*Corresponding author: Alexey V. Voynov, Assistant, Department of Hospital Surgery, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; doctor, Department of X-ray surgical methods of diagnosis and treatment, Saint-Petersburg State Phthisiopulmonology Research Institute, 2-4 Ligovsky pr., Saint Petersburg 191036, Russian Federation, e-mail: voynovalex@mail.ru, ORCID: 0009-0000-8002-2813

Oleg G. Zverev, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Hospital Surgery, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Head of the Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, Saint-Petersburg State Phthisiopulmonology Research Institute, Saint Petersburg, Russian Federation, e-mail: 93411@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0680-7051

Sergey M. Lazarev, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Hospital Surgery Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-5269-5233

Liudmila I. Archakova, Dr. of Sci. (Med.), Deputy Chief Medical Officer, Saint-Petersburg State Phthisiopulmonology Research Institute; Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation, e-mail: spbniif_a@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7988-8510

Aleksey F. Bokov, intern researcher, Department of X-ray surgical methods of diagnosis and treatment, Saint-Petersburg State Phthisiopulmonology Research Institute, Saint Petersburg, Russian Federation, ORCID: 0009-0004-3150-3652

Olga P. Sokolova, Cand. of Sci. (Med.), Doctor of Anesthesiology and Resuscitation, Chief Doctor, Saint-Petersburg State Phthisiopulmonology Research Institute, Saint Petersburg, Russian Federation, e-mail: op.sokolova@spbniif.ru, ORCID: 0000-0003-0608-4826

Maria A. Rogachevskaya, student of the 6th year of medical faculty, Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

SUMMARY

Introduction. The pathogenesis of slow flow coronary syndrome and its reversibility are not fully understood, which makes it difficult to treat these patients. Recently, there has been increasing evidence that inflammation plays a significant role in the development of these syndromes. The aim of this study was to investigate the functional or fixed nature of slow coronary blood flow and the potential reversibility of these changes in a chronic inflammation model.

Material and methods. The study included 19 patients with pulmonary tuberculosis who had signs of slowdown in coronary blood flow according to coronary angiography. A modified TIMI scale was used to assess the rate of movement

of the radiocontrast agent. To assess the reversibility and possible functional nature of the changes, all angiographic studies were performed before and after intracoronary administration of 100 µg of nitroglycerin. The effects of anti-tuberculosis chemotherapy and surgical treatment were evaluated.

Conclusions. The syndrome of slow coronary flow in patients with long-term chronic inflammation is not functional in most cases, but rather fixed. Conservative or surgical treatment aimed at eliminating the source of the inflammatory response is not accompanied by normalization of coronary flow.

Keywords: delayed coronary blood flow syndrome, syndrome X, syndrome Y

Authors' contributions. All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. The authors equally participated in the development of the methodology and content of the manuscript, obtaining and analyzing data, writing and editing the text of the article. CRediT author statement: Alexey V. Voynov – editing; Oleg G. Zverev – concept of the article, study design, approval of the final version of the article; Sergey M. Lazarev – concept of the article, study design, approval of the final version of the article; Liudmila I. Archakova – providing the research and processing of material; Aleksey F. Bokov – editing; Olga P. Sokolova – providing the research and processing of material, approval of the final version of the article; Maria A. Rogachevskaya – statistical processing.

Conflict of interests. All authors declare that they have no other relationships or

activities that could influence the submitted work. The publication was prepared on an initiative basis. The study is retrospective in nature. The authors declare that there is no conflict of interest that could influence the opinion of the authors. There is no information in the article that is not subject to publication. The article has passed the peer review procedure adopted in the journal.

Financing. All authors state that they have not received financial support from any organization to perform the submitted work. All the authors declare that at the present time or during the previous three years they have not had financial relations with any organizations that might be interested in the submitted work.

Information on compliance with ethical standards. The study was performed in accordance with the standards of good clinical practice and the principles of the Helsinki Declaration. All study participants signed the Informed Consent.

✉ VOINOVALEX@MAIL.RU

For citation: Alexey V. Voynov, Oleg G. Zverev, Sergey M. Lazarev, Liudmila I. Archakova, Aleksey F. Bokov, Olga P. Sokolova, Maria A. Rogachevskaya. Some features of slow-flow coronary syndrome in patients with long-term inflammation. Eurasian heart journal. 2025;(4):62-65. (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2025-4-62-65>

Received: 21.08.2025 | **Revision Received:** 16.10.2025 | **Accepted:** 31.10.2025

© Collective of authors, 2025

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

Замедление коронарного кровотока (ЗКК) с клиническими или инструментальными признаками страдания миокарда является не только у женщин в постменопаузальном периоде (синдром Х), но и у мужчин (синдром Y) [1]. Предполагается патогенетическая роль дефицита эстрогенов, повышенный уровень мощного сосудосуживающего фактора эндотелина-1, вовлеченность воспалительных механизмов, эндотелиальная дисфункция на микрососудистом уровне. В последнее время появляется все больше доказательств того, что воспаление играет важную роль в инициации этих синдромов [2]. Так у этих пациентов было обнаружено повышенное количество лейкоцитов и моноцитов по сравнению с контролем, значительно более высокие уровни С-реактивного белка и провоспалительного цитокина интерлейкина-6 плазме крови [3]. Кауаринаг и соавт. (2019) [4] выявили прямую корреляцию между воспалительными биомаркерами (соотношением фибриногена к альбумину и высоким уровнем СРБ к альбумину) и наличием и тяжестью ЗКК, что указывает на важную роль воспалительного ответа в патогенезе данного синдрома. Коронарный синдром медленного потока является достаточно редкой патологией, а атипичность клиники нередко усложняет диагностику подобного состояния. Ранее нашей группой при ретроспективном анализе 646 коронарографических исследований было впервые обнаружено кратное увеличение выявления феномена замедления коронарного кровотока у больных легочным туберкулезом [5]. Патогенез этих феноменов до конца не изучен, что затрудняет лечение таких пациентов [6].

Целью настоящей работы явилось установление функционального или фиксированного характера замедления коронарного кровотока и возможной обратимости таких изменений на модели хронического воспаления.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Коронарный синдром медленного потока изучался на модели хронического воспаления (больные легочным туберкулезом). Настоящее исследование носит ретроспективный характер. Были проанализированы результаты коронарографии у 83 больных с верифицированным легочным туберкулезом и клиническими проявлениями ишемической болезни сердца. В исследование было включено 19 больных легочным туберкулезом с признаками замедления коронарного кровотока (ЗКК) по данным коронарной ангиографии. Все пациенты, включенные в группу, были симптомными и (или) демонстрировали преходящие ишемические изменения ЭКГ при суточном мониторингировании ЭКГ. Выполнение нагрузочного тестирования было затруднительно с учетом основной патологии. Критерием

исключения из исследования было наличие стенотических изменений коронарных артерий или боковых ветвей по данным коронарной ангиографии. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Для оценки скорости движения РКВ использовалась модифицированная шкала TIMI [7]. Учитывалась скорость антеградного поступления РКВ от проксимального сегмента до дистального и полного заполнения периферии целевой коронарной артерии. Замедлением считалось скорость выведения РКВ, превышающая или равная 4 сердечным циклам. В среднем по группе она составила $6,4 \pm 0,26$ ($M \pm SE$) сердечных цикла. С целью оценки функционального или фиксированного поражения использовалось интракоронарное введение 100 мкг нитроглицерина с последующим повторным контрастированием. С учетом редкости этой патологии, отдельно выделить подгруппы по степени замедления для последующего статистического анализа не представлялось возможным.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все больные демонстрировали признаки воспалительных изменений в клинических и биохимических исследованиях. Среднее значение СРБ в исследованной группе составило $8,1 \pm 8,7$ мг/л, а уровень фибриногена $4,8 \pm 1,5$ г/л. 6 пациентов из 19 больных на момент выполнения исследования были бактериовыделителями. Количество пораженных сегментов легких было от 1 до 12 (среднее значение поражения $6,6 \pm 3,3$ сегмента). Двустороннее поражение легких наблюдалось у 13 пациентов из 19 больных. Функция внешнего дыхания: среднее значение ЖЕЛ составило $80,7 \pm 31,3\%$, а среднее значение ОФВ1 $83,6 \pm 26,2\%$. По результатам эхокардиографического исследования отмечалось повышение систолического давления в легочной артерии ($29,1 \pm 7,7$ мм рт. ст.)

После введения 100 мкг нитроглицерина фиксированный (необратимый) характер изменений сохранялся у 18 больных из 19, хотя тенденция к ускорению движения РКВ наблюдалась у 8 пациентов, не превышающая 1 сердечного цикла, и не достигшая достоверных статистических значений ($p > 0,05$). Лишь у одного пациента введение нитратов привело к полной нормализации скорости движения РКВ. Таким образом фиксированный характер изменений был выявлен у подавляющего числа пациентов (18 наблюдений из 19), при этом различий между бацилловыделителями и абациллярными больными выявлено не было.

Все больные получали противотуберкулезную терапию (табл. 2).

На фоне получаемой терапии признаков текущего поражения миокарда не было выявлено (не было повышения уровня тропонина и трансаминаз), признаков выраженной систолической

Таблица 1. Формы туберкулёза лёгких у пациентов [собственные данные]

Table 1. Forms of pulmonary tuberculosis in patients [own data]

Форма	Количество пациентов
Диссеминированный	4
Инфильтративный	1
Фиброзно-кавернозный	12
Очаговый	1
Иные формы	1
Всего	19

Таблица 2. Лечение кардиотоксичной противотуберкулёзной химиотерапией [собственные данные]

Table 2. Treatment with cardiotoxic tuberculosis chemotherapy [own data]

Лекарственные препараты	Количество пациентов
Нет кардиотоксичных препаратов	8
Изониазид	1
Фторхинолоны	6
Бедаквилин	2
Фторхинолоны + Изониазид	2
Всего	19

дисфункции также не было выявлено, хотя тенденция к снижению фракции выброса была у 7 пациентов из 19 (среднее значение $55,1 \pm 7,3\%$). Четверо пациентов из 19 перенесли оперативное вмешательство (лобэктомия, билобэктомия). Несмотря на устранение инфекционного очага, коронарография проведенная в сроки от 2 до 5 лет выявила наличие замедленного коронарного кровотока, что свидетельствует о необратимых изменениях в микроциркуляторном русле у этой категории пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования последних лет выявили появление коронарного синдрома медленного потока не только у женщин в постменопаузе, но и у молодых мужчин, с клиническими проявлениями стенокардии покоя, признаками ишемии без нагрузки на ЭКГ и нормальным нагрузочным тестом. Замедление коронарного кровотока при «нормальных» коронарных артериях может сочетаться с неблагоприятным прогнозом [8]. Предложено такой ангиографический феномен замедления коронарного потока у мужчин называть кардиальным синдромом Y, акцентируя внимание на половой принадлежности таких пациентов. [9]. Коронарный синдром медленного потока принято считать независимым клиническим состоянием [10,11,12]. Настоящее исследование продемонстрировало не функциональный (не вазоспастический характер) таких изменений у подавляющего числа исследованных пациентов (у 18 пациентов из 19 наблюдений). Это противоречит данным, полученным С.Аlvarez и Н.Siu, 2018, которым удалось у всех пациентов достигнуть нормализации скорости коронарного кровотока после интракоронарного введения нифедипина [13]. Возможно эти различия обусловлены гетерогенностью коронарного синдрома медленного потока. Нормализации коронарного потока удалось достичь только у одного пациента. Различий между бацилловыделителями и абациллярными больными на фоне консервативной терапии в нашем исследовании не удалось установить. Также не отмечалось нормализации коронарного кровотока и после хирургического вмешательства, устранившего источник инфекции.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с длительно текущим хроническим воспалением, обусловленным туберкулезом, коронарный синдром медленного потока в большинстве случаев имеет необратимый характер по данным пробы с нитроглицерином.

2. Консервативное или хирургическое лечение, направленное на элиминацию источника воспалительного ответа, не сопровождается нормализацией коронарного потока.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническое воспаление, проявляющееся как экссудативными, так и пролиферативными изменениями, у больных с туберкулезом легких является доказанным фактом. Это состояние служит удобной моделью для изучения воспалительной гипотезы патогенеза феномена замедленного коронарного кровотока.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

1. Aparicio A., Cuevas J., Moris C., Martin V. Slow Coronary Blood Flow: Pathogenesis and Clinical Implications. *Eur Cardiol*. 2022 Mar 14;17:e08. <https://doi.org/10.15420/ecr.2021.46>
2. Li JJ, Wu YJ, Qin XW. Should slow coronary flow be considered as a coronary syndrome? *Med Hypotheses*. 2006;66(5):953-6. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2005.11.025>
3. Li JJ, Zhu CG, Nan JL. et. all. Elevated circulating inflammatory markers in female patients with cardiac syndrome X. *Cytokine*. 2007 Dec;40(3):172-6. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2007.09.005>
4. Kayapinar O, Ozde C, Kaya A. Relationship between the reciprocal

- change in inflammation-related biomarkers (Fibrinogen-to-albumin and hsCRP-to-albumin ratios) and the presence and severity of coronary slow flow. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019;25:1076029619835383. <https://doi.org/10.1177/1076029619835383>
5. Боков А.Ф., Войнов А.В., Зверев О.Г., и соавт. Особенности коронарного кровотока у больных легочным туберкулезом Медицинский альянс. 2024;12(2):33-37. <https://doi.org/10.36422/23076348-2024-12-2-33-37>
6. [Bokov A., Voinov A., Zverev O., et. all. Coronary slow flow phenomenon (syndrome Y) in pulmonary tuberculosis. *Medical Alliance*. 2024;12(2):36-37. (In Russ.) <https://doi.org/10.36422/23076348-2024-12-2-33-37>]
7. Agrawal S, Mehta PK, Bairey Merz CN. Cardiac Syndrome X: update 2014. *Cardiol Clin*. 2014 Aug;32(3):463-78. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2014.04.006>
8. Gibson CM, Ryan KA, Kelley M. et. all. Methodologic drift in the assessment of TIMI grade 3 flow and its implications with respect to the reporting of angiographic trial results. *The TIMI Study Group. Am Heart J*. 1999 Jun;137(6):1179-84. [https://doi.org/10.1016/s0002-8703\(99\)70380-7](https://doi.org/10.1016/s0002-8703(99)70380-7)
9. Zhu Q, Wang S, Huang X. et. all. Understanding the pathogenesis of coronary slow flow: Recent advances. *Trends Cardiovasc Med*. 2024 Apr;34(3):137-144. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2022.12.001>
10. Leone MC, Gori T, Fineschi M. The coronary slow flow phenomenon: a new cardiac "Y" syndrome? *Clin Hemorheol Microcirc*. 2008;39(1-4):185-90. PMID: 18503124.
11. Goel PK, Gupta SK, Agarwal A, Kapoor A. Slow coronary flow: a distinct angiographic subgroup in syndrome X. *Angiology*. 2001 Aug;52(8):507-14. <https://doi.org/10.1177/000331970105200801>
12. Chalikias G, Tziakas D. Slow Coronary Flow: Pathophysiology, Clinical Implications, and Therapeutic Management. *Angiology*. 2021 Oct;72(9):808-818. <https://doi.org/10.1177/00033197211004390>
13. Xing Y, Shi J, Yan Y. et. all. Subclinical myocardial dysfunction in coronary slow flow phenomenon: Identification by speckle tracking echocardiography. *Microcirculation*. 2019 Jan;26(1):e12509. <https://doi.org/10.1111/micc.12509>
14. Alvarez C, Siu H. Coronary Slow-Flow Phenomenon as an Underrecognized and Treatable Source of Chest Pain: Case Series and Literature Review. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2018 Jul 17;6:2324709618789194. <https://doi.org/10.1177/2324709618789194>



*Диневич Е.О., Данилов Н.М., Чазова И.Е.

ВКЛАД СТИМУЛЯТОРА РАСТВОРИМОЙ ГУАНИЛАТЦИКЛАЗЫ РИОЦИГУАТА В ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ПОДХОДЕ К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С НЕОПЕРАБЕЛЬНОЙ ФОРМОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Федеральное бюджетное государственное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация

Сведения об авторах:

Автор, ответственный за переписку: Диневич Екатерина Олеговна, аспирант отдела гипертонии, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, лаборант-исследователь научно-экспертного отдела, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация, email: katya.seliverstova@gmail.com, ORCID: 0009-0004-1166-1215

Данилов Николай Михайлович, д.м.н., ведущий научный сотрудник, отдел гипертонии, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0001-9853-9087

Чазова Ирина Евгеньевна, академик РАН, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по научно-экспертной работе, руководитель отдела гипертонии, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-9822-4357

РЕЗЮМЕ

Цель: исследование вклада стимулятора растворимой гуанилатциклазы риоцигуата в общий эффект комбинированного лечения больных с неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией.

Материал и методы. В исследование включали пациентов с неоперабельной формой ХТЭЛГ, которым поэтапно назначалась терапия риоцигуатом и проводилась транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий (ТЛА). Пациенты были разделены на 2 группы по 50 человек «Риоцигуат+ТЛА» и «ТЛА+Риоцигуат». Больные группы «Риоцигуат+ТЛА» на первом этапе лечения получали ЛАГ-специфическую терапию риоцигуатом, после чего им выполнялась серия ТЛА. Пациентам группы «ТЛА+Риоцигуат» проводилась серия ТЛА, а затем назначался риоцигуат. Пациенты принимали риоцигуат в течение 6 месяцев в целевой дозе 7,5 мг/сут в обеих группах. Среднее количество выполненных этапов ТЛА составило 4. Контрольное инвазивное измерение параметров гемодинамики проводилось в трех точках: до начала лечения, после первого этапа лечения и через 6 месяцев после завершения всего курса лечения.

Результаты. На фоне назначения риоцигуата было отмечено статистически значимое увеличение дистанции в Т6МХ на 36 м в группе «Риоцигуат+ТЛА» и на 17 м в группе «ТЛА+Риоцигуат». Выявлено улучшение основных гемодинамических параметров, в частности после инициации терапии риоцигуатом в группе «Риоцигуат+ТЛА» выявлено снижение срдЛА на 6 мм рт. ст., ЛСС на 1,97 ед. Вуда, в группе «ТЛА+Риоцигуат» отмечено снижение срдЛА на 5 мм рт. ст., ЛСС на 1,7 ед. Вуда. Меньшее влияние наблюдалось в отношении показателей газообмена. При сравнении достигнутых результатов по завершении курса лечения обе группы продемонстрировали хороший эффект от комбинированного подхода независимо от того, какой вид лечения был иницирован первым.

Заключение. Вклад риоцигуата проявляется в улучшении функционального статуса и гемодинамических показателей как при назначении препарата до проведения серии ТЛА, так и при добавлении препарата по завершении курса эндоваскулярного лечения. Последовательность инициации методов лечения в рамках комбинированного подхода следует определять индивидуально.

Ключевые слова: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, риоцигуат, транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий, ТЛА, комбинированный подход, последовательное лечение

Конфликт интересов. Чазова И.Е. является главным редактором журнала «Евразийский Кардиологический Журнал», но она 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. Работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.

Информация и соблюдение этических норм. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской 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.

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке. Авторский вклад (по системе Credit): Диневич Е.О. – проведение исследования, формальный анализ, администрирование данных, создание черновика рукописи, создание рукописи и ее редактирование, визуализация; Данилов Н.М. – руководство исследованием, администрирование проекта, концептуализация, методология, создание рукописи и ее редактирование; Чазова И.Е. – руководство исследованием, концептуализация, создание рукописи и ее редактирование.

 [KATYA.SELIVERSTOVA@GMAIL.COM](mailto:katya.seliverstova@gmail.com)

Для цитирования: Диневич Е.О., Данилов Н.М., Чазова И.Е. Вклад стимулятора растворимой гуанилатциклазы риоцигуата в изменение функционального статуса и гемодинамических параметров при комбинированном подходе к лечению пациентов с неоперабельной формой хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Евразийский кардиологический журнал. 2025;(4):66-72. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2025-4-66-72>

Рукопись получена: 02.07.2025 | **Рецензия получена:** 07.10.2025 | **Принята к публикации:** 07.10.2025

© Группа авторов, 2025

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>



*Ekaterina O. Dinevich, Nikolay M. Danilov, Irina E. Chazova

THE CONTRIBUTION OF THE SOLUBLE GUANYLATE CYCLASE STIMULATOR RIOCIQUAT TO CHANGES IN FUNCTIONAL STATUS AND HEMODYNAMIC PARAMETERS IN THE COMBINED APPROACH TO TREATING PATIENTS WITH INOPERABLE CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION

A.L. MYASNIKOV RESEARCH INSTITUTE OF CARDIOLOGY, E.I. CHAZOV NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER OF CARDIOLOGY, 15 A ACADEMICIAN CHAZOV STREET, MOSCOW 121552, RUSSIAN FEDERATION

Information about authors:

***Corresponding author: Ekaterina O. Dinevich**, postgraduate of Hypertension Department, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, research assistant of Scientific expert department, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 15 a Academician Chazov street, Moscow 121552, Russian Federation, email: katya.seliverstova@gmail.com, ORCID: 0009-0004-1166-1215

Nikolay M. Danilov, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Hypertension Department, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Research Medical Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-9853-9087

Irina E. Chazova, Academician of the Russian Academy of Science, Dr. of Sci. (Med.), Professor, 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

Objective: to study the contribution of the soluble guanylate cyclase stimulator riociguat to the overall effect of combined treatment of patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

Material and methods. The study included patients with an inoperable form of CTEPH who were treated with riociguat and underwent balloon pulmonary angioplasty (BPA). The patients were divided into 2 groups of 50 people "Riociguat+BPA" and "BPA+Riociguat". Patients of the "Riociguat+BPA" group received PAH-specific therapy with riociguat at the first stage of treatment, after which they underwent several sessions of BPA. Patients of the "BPA+Riociguat" group received a series of BPA, and then riociguat was initiated. Patients took riociguat for 6 months at a target dose of 7.5 mg/day in both groups. The average number of completed BPA sessions was 4. A control invasive measurement of hemodynamic parameters was performed at three points: before the start of treatment, after the first stage of treatment, and 6 months after the completion of the entire course of treatment.

Results. Following the administration of riociguat, there was a statistically significant increase in the 6MWT distance by 36 m in the "Riociguat+BPA" group and by 17 m in the "BPA+Riociguat" group. Improvement in key hemodynamic parameters was observed: in particular, after initiation of riociguat therapy, a decrease in mPAP by 6 mmHg and PVR by 1.97 Wood units was observed in the "Riociguat+BPA" group, while in the "BPA+Riociguat" group, a decrease in mPAP by 5 mmHg and PVR by 1.7 Wood units was observed. A smaller influence of riociguat was found with respect to gas exchange parameters. When comparing the results achieved at the end of the course of treatment, both groups demonstrated a good effect from the combined approach, regardless of which type of treatment was initiated first.

Conclusion. The contribution of riociguat is manifested in the improvement of the functional status and hemodynamic parameters both when prescribing the drug before a series of BPA sessions, and when adding the drug after endovascular treatment. The sequence of initiation of treatment methods within the framework of the combined approach should be determined individually.

Keywords: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, riociguat, balloon pulmonary angioplasty, BPA, combined approach, sequential treatment

Conflict of interests. Irina E. Chazova is Chief Editor of the Eurasian Journal of Cardiology, but she has nothing to do with the decision to publish this article. The article has 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.

Financing. The study was conducted without financial support.

Information on compliance with ethical standards. The study was performed in accordance with the standards of good clinical practice and the principles of the

Helsinki Declaration. The study was approved by the local Ethics Committee of E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology. All study participants signed the Informed Consent.

Authors' contributions. All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. CRediT author statement: Ekaterina O. Dinevich – investigation, data curation, writing – original draft, writing – review & editing, visualization; Nikolay M. Danilov – supervision, project administration, conceptualization, methodology, writing – review & editing; Irina E. Chazova – supervision, conceptualization, writing – review & editing.

✉ KATYA.SELIVERSTOVA@GMAIL.COM

For citation: Ekaterina O. Dinevich, Nikolay M. Danilov, Irina E. Chazova. The contribution of the soluble guanylate cyclase stimulator riociguat to changes in functional status and hemodynamic parameters in the combined approach to treating patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eurasian heart journal. 2025;(4):66-72. (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2025-4-66-72>

Received: 02.07.2025 | **Revision Received:** 07.10.2025 | **Accepted:** 07.10.2025

© Collective of authors, 2025

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

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) представляет собой одну из форм прекапиллярной легочной гипертензии (ЛГ), развивающуюся вследствие перенесенной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) в случае неполного лизиса тромбов и развития вторичной ангиопатии. Особенностью лечения ХТЭЛГ является возможность применения нескольких вариантов лечения: хирургического, эндоваскулярного и медикаментозного. «Золотым стандартом» лечения считается выполнение тромбэндартерэктомии из легочной артерии (ЛА). В случае признания пациента неоперабельным возможно использование альтернативных методик, к которым относятся транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий (ТЛА) и ЛАГ-специфическая терапия. Среди селективных легочных вазодилататоров препаратом выбора является риоцигуат из группы стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (pГЦ). Как консервативные, так и эндоваскулярные методы лечения пациентов с неоперабельной формой ХТЭЛГ признаны эффективными и обладают высоким профилем безопасности, а их использование закреплено в клинических рекомендациях с высоким уровнем достоверности доказательств [1–4]. Важно отметить, что данные методы лечения не являются взаимоисключающими, а скорее дополняют друг друга. При этом, эндоваскулярное лечение в большей степени способствует восстановлению кровотока в ЛА и, как следствие, улучшению гемодинамических параметров, в то время как ЛАГ-специфические препараты применяются для уменьшения проявлений васкулопатии.

В настоящее время появляются данные о сочетании малоинвазивных и терапевтических методов лечения с целью воздействия на несколько звеньев патогенеза ХТЭЛГ в рамках мультимодального подхода [5]. Особый интерес вызывает изучение потенциала комбинированного лечения неоперабельных пациентов с применением ЛАГ-специфической терапии и ТЛА, учитывая их различный гемодинамический и функциональный эффект. В частности, систематический обзор Araujo с соавт. показал, что выполнение ТЛА и одновременный прием ЛАГ-специфических препаратов демонстрируют большую эффективность по сравнению с моноподходом [6]. Однако число исследований, посвященных изучению роли каждого метода в контексте мультимодального подхода, ограничено.

Целью данной работы стало исследование вклада стимулятора растворимой гуанилатциклазы риоцигуата в общий эффект комбинированного лечения больных с неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование было выполнено на базе Отдела гипертонии Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. В работу было включено 100 пациентов старше 18 лет с подтвержденным диагнозом неоперабельной ХТЭЛГ. Факт невозможности проведения тромбэндартерэктомии определялся мультидисциплинарной комиссией в составе кардиолога, рентгенэндоваскулярного хирурга, сердечно-сосудистого хирурга с решающим мнением последнего. В исследование включались пациенты, которые имели субстрат для ТЛА и у которых отсутствовали противопоказания для приема риоцигуата. Были установлены следующие критерии исключения: индивидуальная непереносимость риоцигуата, стойкая выраженная гипотония, а также нарушение функции почек (при скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73м²), тяжелые аллергические реакции на йодсодержащие контрастные препараты в анамнезе, тяжелая сопутствующая патология, оказывающая влияние на прогноз,

декомпенсация сердечной недостаточности, психические расстройства, беременность, лактация.

Пациенты были разделены на 2 равные группы по 50 человек. Критерием отбора в ту или иную группу являлся факт приема риоцигуата на момент включения в исследование. Больные группы 1 («Риоцигуат+ТЛА») на первом этапе лечения получали ЛАГ-специфическую терапию риоцигуатом в среднем в течение 6 месяцев, после чего выполнялась серия ТЛА в течение 6 месяцев до достижения целевого ангиографического результата. Вмешательства продолжались, пока оставался субстрат для эндоваскулярного лечения. Пациентам группы 2 («ТЛА+Риоцигуат»), напротив, сначала проводилась серия ТЛА в течение 6 месяцев, а затем инициировалась терапия риоцигуатом в аналогичные сроки.

Стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат назначался в стандартной дозе 0,5 мг 3 раза в сутки. Титрация дозы проводилась под контролем уровня артериального давления (АД) каждые 2 недели с увеличением дозы на 0,5 мг до целевой 2,5 мг 3 раза в сутки или до максимально переносимой.

ТЛА выполнялась стандартным способом. Перед каждым этапом ТЛА рентгенэндоваскулярный хирург определял локализацию субстрата и объем планируемого лечения. Ангиопластику проводили через модифицированный доступ (v. Cephalica или v. Basilica). Устанавливался радиальный интродьюсер 6F, затем позиционировался удлинённый направляющий катетер (125 см) для селективной визуализации ветвей ЛА. По катетеру заводился коронарный проводник диаметром 0,014" и осуществлялась дилатация баллонами, размер которых определялся в соответствии с диаметром выбранной для вмешательства артерии. После процедуры пациенты наблюдались в палате клинического отделения, где им проводилась неинвазивная вентиляция легких в режиме CPAP (Continuous positive airway pressure) с поддержанием давления 10 см вод. ст. для профилактики реперфузионного повреждения легких.

Контрольное инвазивное измерение параметров гемодинамики проводилось в трех точках. Пациенты первой группы («Риоцигуат+ТЛА») проходили обследование до начала лечения, через 6 месяцев после инициации риоцигуата, через 6 месяцев после завершения серии ТЛА. Параметры пациентов второй группы («ТЛА+Риоцигуат») оценивались до старта лечения, через 6 месяцев после серии ТЛА, а затем через 6 месяцев после добавления препарата.

Проводилось неинвазивное и инвазивное обследование пациентов. Определялся функциональный статус пациентов (функциональный класс (ФК), результаты теста 6 минутной ходьбы, уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP). Выполнялась эхокардиография (ЭхоКГ) с измерением размеров правых отделов сердца (площадь правого предсердия (ПП)), систолического и среднего давления в легочной артерии (СДЛА и срДЛА). Также оценивалась функция правого желудочка по систолической экскурсии кольца трехстворчатого клапана (TAPSE) и маркер неблагоприятного прогноза – отношение TAPSE/СДЛА.

Пациентам проводилось инвазивное определение показателей гемодинамики малого круга кровообращения и ангиопульмонография (АПГ). Катетеризация правых отделов сердца (КПОС) и АПГ осуществлялись стандартным методом в условиях рентгеноперационной. Вмешательство выполняли с применением ангиографических систем Azurion 7 M20 или Allura Xper FD-10 (Philips). С использованием катетера Сван-Ганца посредством прямой манометрии последовательно измерялось давление в полости правого предсердия, правого желудочка,

легочной артерии, а также давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА). Оценка сатурации смешанной венозной крови проводилась с помощью исследования пробы крови из легочной артерии портативным анализатором I-STAT. За уровень сатурации артериальной крови принималось значение, определяемое пальцевым пульсоксиметром в момент забора крови из легочной артерии. Сердечный выброс (СВ), сердечный индекс (СИ) и легочное сосудистое сопротивление рассчитывали с использованием непрямого метода Фика.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Для описания количественных данных использовалась медиана с указанием 1-го и 3-го квартилей (Me [Q1; Q3]). Категориальные переменные представлены в виде абсолютных значений и относительных частот. Сравнение количественных и качественных переменных в двух зависимых выборках проводилось с помощью критерия Вилкоксона. Сопоставление количественных показателей в двух независимых группах проводилось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для сравнения качественных показателей в двух независимых группах выполнялся анализ произвольных таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Статистический анализ проводился с помощью редактора электронных таблиц Microsoft Excel 2019 и программного пакета Statistica 14.0.0.15.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группы 1 «Риоцигуат+ТЛА» и 2 «ТЛА+Риоцигуат» были сопоставимы по половозрастному составу: в группе 1 мужчины составили 58%, а средний возраст исследуемых был 61,5 лет [50,5; 68], в группе 2 на мужчин приходилось 54%, средний возраст был равен 59,5 годам [53,0; 69,75]. Диагноз ХТЭЛГ был выставлен через 12,0 мес [9,0; 18,75] от появления симптомов в группе «Риоцигуат+ТЛА» и 11,0 мес [6,0; 24,0] в группе «ТЛА+Риоцигуат» ($p=0,335$).

Медиана длительности приема риоцигуата составила 6 [3; 12] месяцев в группе 1 и 6 [6; 8] в группе 2. Пациенты принимали препарат в целевой дозе: 7,5 [5; 7,5] в группе 1 и 7,5 [6; 7,5] в группе 2. Среднее количество этапов ТЛА составило 4 [3; 6] в обеих группах.

Проводилась поэтапная оценка динамики показателей пациентов каждой группы после назначения стимулятора рГЦ и проведения сессий ТЛА.

У пациентов группы 1 («Риоцигуат+ТЛА») отмечалось увеличение проходимой дистанции в Т6МХ с 343,0 м [271,5; 400,0] до 379,0 м [300,0; 431,25] ($p<0,001$) на фоне терапии риоцигуатом, а затем дальнейшее увеличение до 450,0 м [395,0; 505,0] ($p<0,001$) после проведения эндоваскулярного лечения. При проведении поэтапного лечения было выявлено улучшение ФК: до лечения соотношение I:II:III:IV ФК составляло 2,0%:16,0%:36,0%:10,0%, после назначения риоцигуата – 4,0%:22,0%:64,0%:10,0% (NS). Значимое изменение ФК было выявлено на фоне выполнения ТЛА ($p<0,001$). Так, по завершении сессий ТЛА 14,0% пациентов относились к I ФК, 48,0% в II ФК, 36,0% к III ФК. Отмечена динамика биомаркеров в виде снижения уровня BNP с 455,6 пг/мл [191,9; 784,1] до 192,7 пг/мл [101,5; 512,1] ($p<0,001$) при назначении риоцигуата с дальнейшей тенденцией к снижению до 89,6 пг/мл [34,8; 164,2] ($p<0,001$) по завершении курса эндоваскулярного лечения. При сравнении показателей ЭхоКГ отмечено последовательное уменьшение размеров правых отделов сердца, в частности площади ПП с 26,0 см² [22,0; 30,4] до 24,0 см² [19,5; 28,75] ($p<0,001$), а затем до 20,0 см² [17,0; 25,75] ($p<0,001$). Было продемонстрировано улучшение прогностического показателя

TAPSE/СДЛА: с 0,18 [0,14; 0,22] до 0,20 [0,18; 0,28] ($p<0,05$) на первом этапе лечения, и последующее увеличение до 0,36 [0,2; 0,44] ($p<0,001$) на втором этапе. Анализ гемодинамических параметров позволил выявить снижение СДЛА с 88,0 мм рт. ст. [80,0; 105,75] до 81,0 мм рт. ст. [69,3; 94,25] ($p<0,05$) на фоне приема риоцигуата, и дальнейшее снижение СДЛА до 57,0 мм рт. ст. [45,0; 75,0] после сессий ТЛА ($p<0,001$). Аналогично продемонстрировано уменьшение срДЛА с 54,0 мм рт. ст. [47,25; 58,75] до 48,0 мм рт. ст. [40,3; 51,75] ($p<0,05$), при контрольном измерении – 34,0 мм рт. ст. [28,3; 41,0] ($p<0,001$). Прием риоцигуата способствовал снижению ЛСС с 12,47 ед. Вуда [9,2; 17,3] до 10,5 ед. Вуда [7,5; 12,9] ($p<0,05$), проведение ТЛА дополнительно позволило снизить ЛСС до 5,6 ед. Вуда [4,4; 9,1] ($p<0,001$). Также на фоне приема риоцигуата СВ увеличился с 3,65 л/мин [2,9; 4,5] до 3,8 л/мин [3,2; 4,78] ($p<0,05$), после эндоваскулярного лечения выявлен дальнейший рост до 4,35 л/мин [3,5; 5,4] ($p<0,001$). Что касается СИ, была также отмечена динамика на обоих этапах лечения. После инициации ЛАГ-специфической терапии СИ увеличился с 1,9 [1,5; 2,3] л/мин/м² до 1,95 [1,8; 2,5] л/мин/м² ($p<0,05$), более существенные изменения наблюдались по завершении курса ТЛА в виде увеличения СИ до 2,2 [1,9; 2,6] л/мин/м² ($p<0,001$). Показатели газообмена изменились следующим образом: после приема риоцигуата отмечено увеличение сатурации смешанной венозной крови с 57,0% [51; 61,8] до 61,0% [56,0; 64,0] ($p<0,05$) и артериальной крови с 92,0% [90,0; 96,0] до 93,0% [91,3; 96,0] без статистически значимой динамики (NS). На фоне проведения сессий ТЛА выявлено увеличение сатурации смешанной венозной крови до 65,0% [61,3; 68,75] ($p<0,001$) и артериальной крови до 96,0% [94,0; 97,0] ($p<0,001$).

Лечение пациентов группы 2 начиналось с проведения сессий ТЛА, а затем инициировалась терапия риоцигуатом.

На фоне проведенного комбинированного лечения было отмечено увеличение дистанции в Т6МХ с 325,0 м [275,0; 373,8] до 434,0 м [370,0; 506,3] ($p<0,001$), а затем до 451,0 м [380,5; 515,75] ($p<0,05$). Зарегистрировано последовательное улучшение ФК. Исходно II ФК, III ФК, IV ФК определялись у 20,0%, 72,0%, 8,0% пациентов соответственно, при этом пациентов, находящихся в группе I ФК выявлено не было. После проведения поэтапного эндоваскулярного лечения уже 10,0% относились к I ФК, 58,0% – к II ФК, 32,0% – к III ФК ($p<0,001$). После приема терапии риоцигуатом отмечено дальнейшее улучшение функционального статуса пациентов: I ФК – 16,0%, II ФК – 58,0%, III ФК – 26,0% ($p<0,05$). Выявлена постепенная нормализация уровня натрийуретических пептидов в виде снижения с 241,25 пг/мл [88,9; 388,3] до 78,1 пг/мл [43,6; 134,1] после сессий ТЛА ($p<0,001$), с дальнейшим уменьшением до 61,2 пг/мл [30,8; 123,0] после добавления риоцигуата ($p<0,05$). Результаты ЭхоКГ демонстрируют уменьшение площади ПП с 25,0 см² [20,25; 28,4] до 19,5 см² [18,0; 24,0] ($p<0,001$) по завершении эндоваскулярного лечения, а добавление медикаментозной терапии способствовало дополнительному уменьшению до 18,8 см² [17,6; 23] ($p<0,05$). Кроме того, отмечено TAPSE/СДЛА с 0,21 [0,16; 0,26] до 0,30 [0,26; 0,40] ($p<0,001$), после терапии риоцигуатом – 0,34 [0,27; 0,43] ($p<0,05$). При оценке гемодинамических параметров регистрируется снижение СДЛА с 86,0 мм рт. ст. [73,0; 103,8] до 62,0 мм рт. ст. [52,3; 73,0] ($p<0,001$) после проведения сессий ТЛА и до 55 мм рт. ст. [45,25; 66,75] после добавления риоцигуата ($p<0,001$) и срДЛА с 49,0 мм рт. ст. [41,3; 54,8] до 37,0 мм рт. ст. [33,0; 43,5] ($p<0,001$), а затем до 32,0 мм рт. ст. [28,0; 38,0] ($p<0,001$). Отмечена положительная динамика при оценке ЛСС. На первом этапе лечения выявлено снижение ЛСС с 10,97 ед. Вуда [7,85; 13,61] до 6,8 ед. Вуда [5,8; 8,3] ($p<0,001$), с последующим уменьшением до 5,1 ед. Вуда [4,2; 7,1]

($p<0,001$). Зарегистрировано статистически значимое увеличение как СВ (3,63 л/мин [2,95; 4,6] – 4,3 л/мин [3,5; 5,1] ($p<0,001$) – 4,6 л/мин [3,7; 5,4] ($p<0,05$)), так и СИ (1,84 л/мин/м² [1,54; 2,2] – 2,0 л/мин/м² [1,8; 2,5] ($p<0,001$) – 2,3 л/мин/м² [2,0; 2,6] ($p<0,05$)). На фоне эндоваскулярного лечения демонстрируется нормализация показателей газообмена. Так, выявлено увеличение SaO₂ с 93,0% [91,0; 96,8] до 96,0% [94,0; 97,0] ($p<0,001$) и SvO₂ с 57,5% [53,0; 62,8] до 65,0% [62; 67,75] ($p<0,001$). Значимого улучшения показателей газообмена после приема риоцигуата выявлено не было. При контрольном измерении SaO₂ составила 96,5% [94,0; 98,0] (NS), а SvO₂ – 66,0% [62,0; 68,8] (NS).

Следующим этапом было проведено сравнение достигнутых результатов комбинированного лечения между двумя группами. Обе группы продемонстрировали хороший эффект от мультимодального подхода независимо от того, какой вид лечения был инициирован первым. Дистанция в Т6МХ составила 450,0 м [395,0; 505,0] в группе «Риоцигуат+ТЛА» и 451,0 м [380,5; 515,75] в группе «ТЛА+Риоцигуат». В обеих группах большинство пациентов относились к I и II ФК, в частности 14,0% и 48,0% в группе «Риоцигуат+ТЛА» и 16,0% и 58,0% в группе «ТЛА+Риоцигуат». В отношении гемодинамических показателей также продемонстрированы близкие результаты. В группе «Риоцигуат+ТЛА» СДЛА по завершении курса лечения составило 58,0 мм рт. ст. [48,3; 76,5], срДЛА – 34,0 мм рт. ст. [28,3; 41,0], а в группе «ТЛА+Риоцигуат» – 55 мм рт. ст. [45,25; 66,75] и 32,0 мм рт. ст. [28,0; 38,0] соответственно. При контрольном измерении СВ был равен 4,35 л/мин [3,5; 5,4] в группе предварительного назначения риоцигуата и 4,6 л/мин [3,7; 5,4] в группе, где на первом этапе проводились сессии ТЛА. Наблюдались сопоставимые значения ЛСС: в группе «Риоцигуат+ТЛА» – 5,6 ед. Вуда [4,4; 9,1], в

группе «ТЛА+Риоцигуат» – 5,1 ед. Вуда [4,2; 7,1]. Показатели газообмена значимо не различались в обеих группах. В группе «Риоцигуат+ТЛА» достигнуты значения SaO₂ равные 96,0% [94,0; 97,0], а в группе «ТЛА+Риоцигуат» – 96,5% [94,0; 98,0], также SvO₂ составило 65,0% [61,3; 68,75] в группе «Риоцигуат+ТЛА» и 66,0% [62,0; 68,8] в группе «ТЛА+Риоцигуат».

На заключительном этапе для оценки вклада риоцигуата в общий эффект комбинированного лечения была рассчитана дельта основных показателей до и после назначения риоцигуата и дельта до и после проведения всего курса лечения, а затем процентное соотношение данных показателей.

В группе «Риоцигуат+ТЛА» на фоне ЛАГ-специфической терапии было отмечено увеличение дистанции в Т6МХ на 36 м, что составило 33,6% от общего изменения дистанции. В группе «ТЛА+Риоцигуат» после добавления риоцигуата дистанция дополнительно увеличилась на 17 м – 13,4% от общего эффекта (рис. 1).

В группе «Риоцигуат+ТЛА» после приема риоцигуата отмечено снижение срДЛА на 6 мм рт. ст., при этом вклад в комбинированный эффект лечения составил 30%. Аналогичные результаты продемонстрированы в группе «ТЛА+Риоцигуат». Назначение риоцигуата после серии ТЛА способствовало снижению срДЛА на 5 мм рт. ст., что соответствовало 29,4% от общего снижения срДЛА за курс лечения.

Схожая динамика выявлена при оценке вклада риоцигуата в изменение ЛСС. В группе «Риоцигуат+ТЛА» и группе «ТЛА+Риоцигуат» на фоне терапии риоцигуатом отмечено снижение ЛСС на 1,97 ед. Вуда и 1,7 ед. Вуда, а на гемодинамический эффект от назначения ЛАГ-специфической терапии приходится 28,7% и 29,0% (рис. 2).

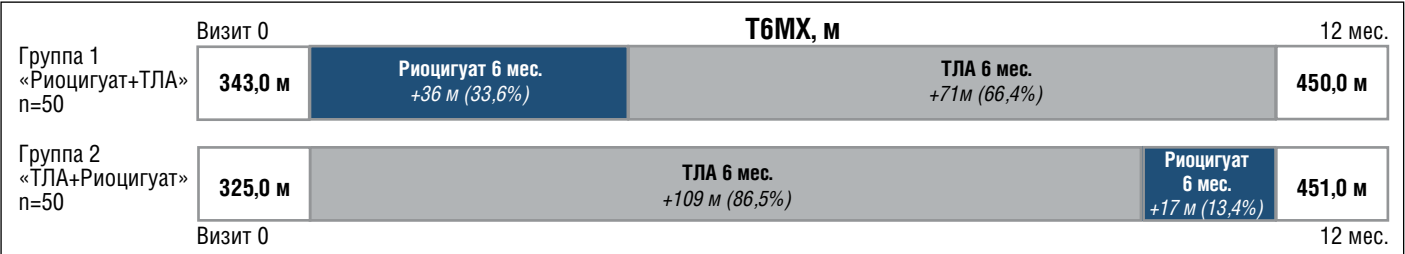


Рисунок 1. Вклад риоцигуата и ТЛА в изменение дистанции в Т6МХ [собственные данные]

Picture 1. The contribution of riociguat and BPA to changes in distance in 6WMT [own data]

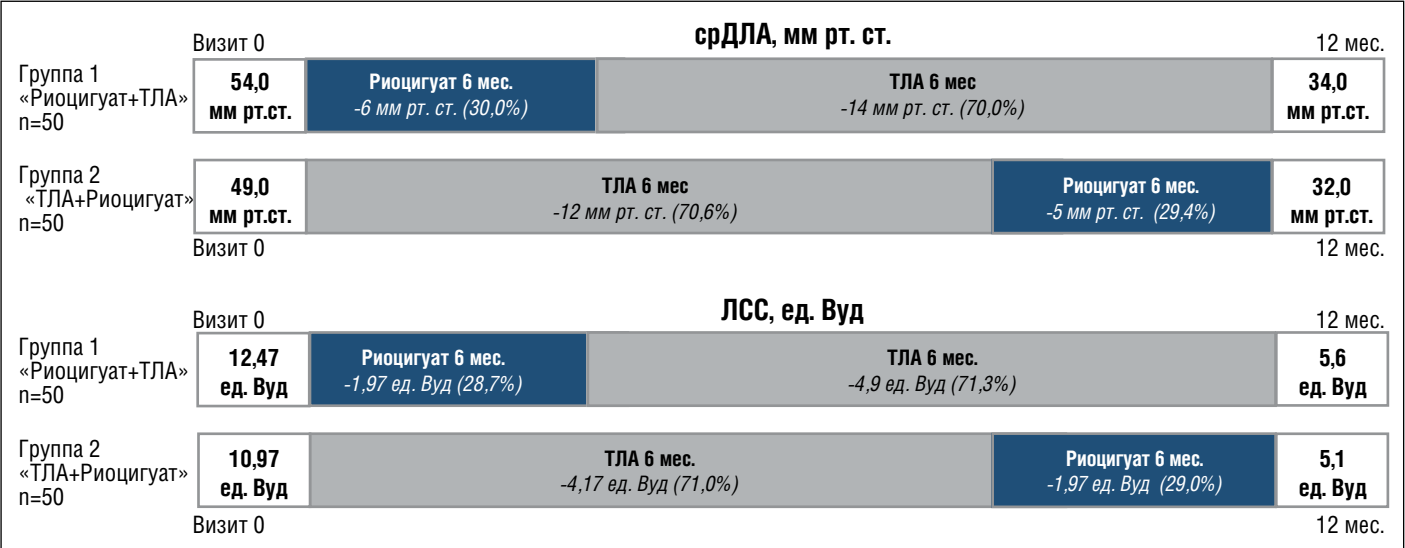


Рисунок 2. Вклад риоцигуата и ТЛА в изменение срДЛА и ЛСС [собственные данные]

Picture 2. The contribution of riociguat and BPA to changes in mPAP and PVR [own data]

Выявлено, что изначальное назначение риоцигуата оказывает больший эффект на улучшение показателей газообмена, чем при назначении терапии после ТЛА.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе был продемонстрирован эффект от назначения ЛАГ-специфической терапии риоцигуатом пациентам с неоперабельной ХТЭЛГ в рамках комбинированного подхода. Вне зависимости от времени инициации терапии, т.е. перед или после ТЛА, терапия риоцигуатом способствовала улучшению функциональных и гемодинамических показателей. У пациентов обеих групп было отмечено возрастание дистанции ходьбы в 6МХ, изменение уровня прогностических маркеров: BNP и TAPSE/СДЛА. По данным КПОС выявлено снижение уровня давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления как в группе «Риоцигуат+ТЛА», так и «ТЛА+Риоцигуат». Также зарегистрировано увеличение сердечного выброса и сердечного индекса в обеих группах.

Полученные результаты согласуются с данными крупных исследований, посвященных изучению применения риоцигуата у пациентов с неоперабельной формой ХТЭЛГ. Так, по результатам метаанализа, на фоне терапии риоцигуатом отмечено возрастание дистанции в 6МХ на 35,86 м, а срдЛА и ЛСС снизились на 9,23 мм рт. ст. и 220,11 дин*сек/см⁻⁵ [7]. Однако стоит отметить, что в нашей когорте был отмечен менее выраженный гемодинамический ответ на назначение медикаментозной терапии, что может быть обусловлено длительностью течения заболевания до постановки диагноза и, как следствие, более поздним началом терапии пациентам с выраженными явлениями ремоделирования легочного русла.

В настоящем исследовании статистически значимое улучшение показателей газообмена, в частности сатурации смешанной венозной крови, на фоне приема риоцигуата выявлено только в группе первоначального назначения медикаментозной терапии. В большей степени на параметры газообмена оказывает влияние проведение ТЛА. Можно говорить о комплексном эффекте эндоваскулярного лечения, поскольку ТЛА не только способствует снижению срдЛА, ЛСС, но и нормализации газообмена вследствие восстановления кровотока в «немых» зонах легких и улучшения перфузии, в то время как риоцигуат снижает ЛСС за счет вазодилатирующего эффекта.

Действительно, данные о воздействии риоцигуата на показатели газообмена противоречивы. Так, в работе Kim и др. показано увеличение SvO₂ с 62% до 66% (p=0,001) на фоне приема риоцигуата, сопровождаемое некоторым снижением SaO₂ на 1,5±4,4% [8]. В РКИ MR BPA отмечалось повышение SaO₂ с 90,8% до 91,4% через 6 месяцев приема риоцигуата, однако через год от начала наблюдения выявлено снижение SaO₂ до 90,6% [9].

В рамках изучения комбинированного подхода лечения пациентов с ХТЭЛГ важным представляется определение оптимальной этапности применяемых методов.

Французские ученые предполагают, что предварительное назначение медикаментозной терапии перед ТЛА может снижать частоту послеоперационных осложнений эндоваскулярного лечения [10]. Результаты проведенного ими исследования RACE нашли отражение в клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов (IIa B) [4]. В то же время в ряде других работ показано, что увеличение профиля безопасности процедуры может быть обусловлено как накоплением опыта и совершенствованием навыков рентгенэндоваскулярных хирургов [9,11], так и использованием профилактической СРАР-терапии для предупреждения развития реперфузионного повреждения легких [12].

Одновременно с этим, назначение риоцигуата после выполнения ангиопластики при недостижении целевых значений параметров гемодинамики способствует дальнейшему улучшению показателей. Gerges C. и др. показали, что добавление риоцигуата пациентам, подвергнутым ТЛА, с исходными уровнями ЛСС 9,1±1,4 ед. Вуда до серии ТЛА и 3,6±1,5 ед. Вуда после, позволило снизить уровень ЛСС до 3,0±1,4 ед. Вуда [13].

Стоит отметить результаты, полученные японскими учеными [14]. Исследователи назначали риоцигуат пациентам с ХТЭЛГ, которые успешно прошли курс эндоваскулярного лечения с достижением срдЛА менее 30 мм рт. ст. Через 6 месяцев гемодинамические параметры в покое были сопоставимы в группе назначения препарата и группе контроля. Тем не менее, в группе пациентов, принимавших риоцигуат, наблюдалось статистически значимое улучшение СВ (6,0±1,7–7,4±1,6, p<0,01) и ЛСС (4,8±1,8–3,2±0,7, p=0,02) при пиковой нагрузке по сравнению с контрольной группой, в связи с чем ученые допустили, что у пациентов с удовлетворительным гемодинамическим статусом риоцигуат вызывает дилатацию легочных артерий при увели-

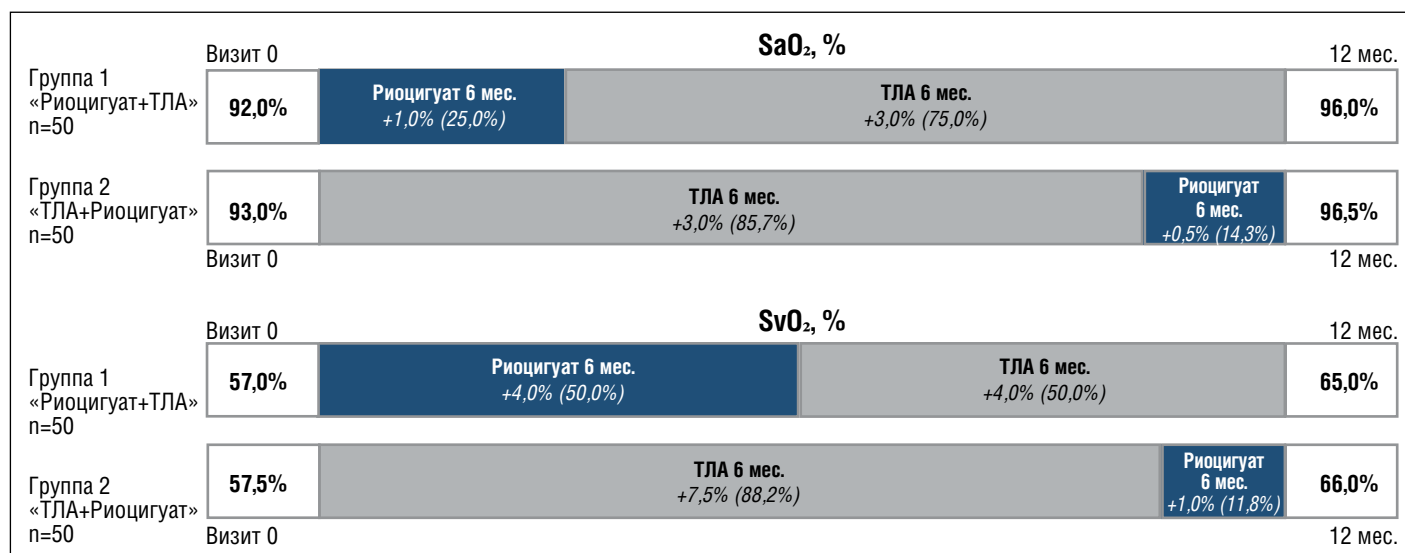


Рисунок 3. Вклад риоцигуата и ТЛА в изменение SaO₂ и SvO₂ [собственные данные]

Picture 3. The contribution of riociguat and BPA to changes in SaO₂ and SvO₂ [own data]

чении СВ во время физической активности. При этом, по результатам кардиопульмонального нагрузочного тестирования достоверного улучшения показателей, отражающих толерантность к физическим нагрузкам, выявлено не было.

В настоящем исследовании было продемонстрировано, что вне зависимости от очередности этапов лечения неоперабельной ХТЭЛГ в обеих группах был достигнут оптимальный эффект. Можно предположить, что в рамках мультимодального подхода эффективны обе стратегии лечения, этапность должна определяться индивидуально.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение стимулятора растворимой гуанилатциклазы риоцигуата является важным компонентом комбинированного лечения пациентов с неоперабельной формой хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Вклад риоцигуата выражается в улучшении функционального статуса и гемодинамических показателей как при назначении препарата до проведения серии ТЛА, так и при добавлении препарата по завершении курса эндоваскулярного лечения. Принимая во внимание результаты нашей работы, следует подчеркнуть, что последовательность инициации методов лечения в рамках комбинированного подхода рекомендуется определять индивидуально.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

1. Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Гранкин Д.С. и соавт. Российский консенсус по транслюминальной баллонной ангиопластике лёгочных артерий в лечении хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензии. *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2025;(1):30-49. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2025-1-30-49>
2. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Авдеев С.Н. и соавт. Консенсус экспертов о подходах к стратификации риска и выбору терапии у пациентов с неоперабельной и резидуальной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2025;97.(3):279-288. <https://doi.org/10.26442/00403660.2025.03.203237>
3. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Шмальц А.А. и соавт. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению лёгочной гипертензии (2023). *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2024;(1):6-85. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2024-1-6-85>
4. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. Oxford University Press. 2022;43(38):3618-3731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
5. Kim NH, D'Armini AM, Delcroix M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary disease. *Eur Respir J*. Published online 2024:2401294. <https://doi.org/10.1183/13993003.01294-2024>
6. Araújo P, Calé R, Pereira E, et al. Balloon pulmonary angioplasty and riociguat in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review. *Respir Med*. 2025;244:108154. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2025.108154>
7. Pamukçu E, Kaya MO. Meta-Analysis of Real-World Clinical Practice to Assess the Effectiveness of Riociguat in Treating Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2025;27(2):e70015. <https://doi.org/10.1111/JCH.70015>
8. Kim NH, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Haemodynamic effects of riociguat in inoperable/recurrent chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart*. 2016;103(8):599-606. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309621>
9. Kawakami T, Matsubara H, Shinke T, et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MR BPA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2022;10(10):949-960. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00171-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00171-0)
10. Jaïs X, Brenot P, Bouvaist H, et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (RACE): a multicentre, phase 3, open-label, randomised controlled trial and ancillary follow-up study. *Lancet Respir Med*. 2022;10(10):961-971. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00214-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00214-4)
11. Jain N, Sheikh MA, Bajaj D, et al. Periprocedural Complications With Balloon Pulmonary Angioplasty: Analysis of Global Studies. *Cardiovascular Interventions*. 2023;16(8):976-983. <https://doi.org/10.1016/J.JCIN.2023.01.361>
12. Диневи́ч Е.О., Данилов Н.М., Чазова И.Е. Роль стимулятора растворимой гуанилатциклазы риоцигуата в предотвращении развития реперфузионного поражения лёгких после транслюминальной баллонной ангиопластики лёгочных артерий у пациентов с хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензией. *Системные гипертензии*. 2023;20(4):11-17. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-4-11-17>
13. Dinevich E.O., Danilov N.M., Chazova I.E. The role of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in preventing the development of reperfusion lung injury after balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Systemic Hypertension*. 2023;20(4):11-17. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-4-11-17>
14. Gerges C, Jevnikar M, Brenot P, et al. Effect of Balloon Pulmonary Angioplasty and Riociguat on Right Ventricular Afterload and Function in CTEPH: Insights from the RACE Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2025;18(2):e014785. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.124.014785>
15. Aoki T, Sugimura K, Terui Y, et al. Beneficial effects of riociguat on hemodynamic responses to exercise in CTEPH patients after balloon pulmonary angioplasty – A randomized controlled study. *IJC Heart & Vasc*. 2020;29:100579. <https://doi.org/10.1016/J.IJCHA.2020.100579>



ЕВРАЗИЙСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ
КАРДИОЛОГОВ

VIII МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ КАРДИО ЭНДОКРИНОЛОГИЯ 2026

ONLINE-ТРАНСЛЯЦИЯ

05 февраля
2026

WWW.CARDIO-EUR.ASIA





*Лауар М.Х.Э.¹, Мусаев Н.Д.¹, Родюкова И.С.³, Григорьевская А.С.^{1,3},
Маршала С.Н.³, Семенякин И.В.³, Резник Е.В.^{1,2,3}

ХАРАКТЕРИСТИКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У НОСИТЕЛЕЙ МУТАЦИИ ГЕНА *HFE*

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), ул. Островитянова, дом 1, г. Москва 117513, Российская Федерация;

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница №31 им. акад. Г.М. Савельевой» Департамента Здравоохранения Москвы, ул. Лобачевского, 42, стр. 1, г. Москва 119415, Российская Федерация;

³Центр персонифицированной медицины «МЕДСИ на Мичуринском проспекте», Мичуринский просп., 56, стр. 1, г. Москва 119192, Российская Федерация

Сведения об авторах:

*Автор, ответственный за переписку: Лауар Мохамед Хусем Эддин, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней №2, Институт клинической медицины, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), ул. Островитянова, дом 1, г. Москва 117513, Российская Федерация, e-mail: houssemalaouar23@gmail.com, ORCID: 0009-0000-8300-6616

Резник Елена Владимировна, д.м.н., заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней №2, Институт клинической медицины, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет); врач-кардиолог, Центр персонифицированной медицины «МЕДСИ на Мичуринском проспекте»; врач-кардиолог, терапевт, врач функциональной диагностики, ГБУЗ ГКБ №31 им. акад. Г.М. Савельевой ДЗМ, ул. Лобачевского, 42, стр. 1, г. Москва 119415, Российская Федерация, SPIN-code: 3494-9080, ORCID: 0000-0001-7479-418X, ResearcherID: N-6856-2016

Родюкова Ирина Сергеевна, заместитель главного врача, Клиническая Больница МЕДСИ Отрадное, г. Москва, Российская Федерация, e-mail: Irina.rodjukova@gmail.com

Григорьевская Александра Сергеевна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней №2, Институт клинической медицины, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет), ул. Островитянова, дом 1, г. Москва 117513, Российская Федерация; главный специалист по направлению «терапия», АО «Группа компаний «МЕДСИ»; руководитель, Центр внутренних болезней КДЦ Медси на Красной Пресне, врач-терапевт, АО «Группа компаний «МЕДСИ», Грузинский пер., д. 3А, г. Москва 123056, Российская Федерация, ORCID: 0000-0001-8804-9914

Маршала Сергей Николаевич, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней №2, Институт клинической медицины, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет), ул. Островитянова, дом 1, г. Москва 117513, Российская Федерация; «Группа компаний «МЕДСИ», г. Москва, Российская Федерация

Мусаев Нияткабыл Дамирбекович, студент 5 курса, лечебный факультет, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет), ул. Островитянова, дом 1, г. Москва 117513, Российская Федерация, e-mail: musaev.nietkaby@mail.ru, ORCID: 0009-0003-2525-0161

Семенякин Игорь Владимирович, д.м.н., Клинико-диагностический центр МЕДСИ на Красной Пресне/ Premium Красная Пресня, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Цель. Охарактеризовать состояние сердечно-сосудистой системы (ССС) у пациентов носителей мутаций гена *HFE* в РФ.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 39 пациентов с генетически подтвержденными мутациями в гене *HFE*.

Результаты. Нарушения структурно-функционального состояния ССС выявлены у 20 (51,3%) пациентов с мутациями гена *HFE*. У 11 (28,21%) пациентов отмечалась артериальная гипертензия, у 3 (7,69%) – инфаркт миокарда в анамнезе, у 2 (5,13%) – острое нарушение мозгового кровообращения. У 5 (12,82%) пациентов диагностирована сердечная недостаточность неишемического генеза. У 14 (35,9%) пациентов отмечены нарушения проводимости: атриовентрикулярная

блокада, блокада левой и/или правой ножки пучка Гиса, нарушение внутрижелудочковой проводимости, укорочение интервала PQ, удлинение интервала QT. У 1 (2,56%) пациента – пароксизмальная форма фибрилляции предсердий.

Заключение. У половины пациентов с мутациями гена *HFE* выявлены различные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. В связи с этим пациентам с кардиологической патологией неясной этиологии необходим скрининг для своевременной диагностики гемохроматоза и совместное ведение пациентов с подтвержденным гемохроматозом гематологами, кардиологами и гепатологами для профилактики кардиоваскулярных осложнений.

Ключевые слова: гемохроматоз; сердечно-сосудистой системы; сердечная недостаточность; диастолическая дисфункция левого желудочка; нарушения проводимости; аритмии; гипертрофия левого желудочка

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке. Авторский вклад (по системе Credit): Лауар М.Х.Э.: разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретация данных, обоснование и написание рукописи, окончательное утверждение для публикации, автор ответственен за все аспекты работы; Резник Е.В.: разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации, автор ответственен за все аспекты работы; Родюкова И.С.: помощь в сборе данных, окончательное утверждение для публикации, автор ответственен за все аспекты работы; Григорьевская А.С.: помощь в сборе данных, окончательное утверждение для публикации, автор ответственен за все аспекты работы; Маршала С.Н.: помощь в сборе данных, окончательное утверждение для публикации, автор ответственен за все аспекты работы; Мусаев Н.Д.: анализ и интерпретация данных, автор ответственен за все аспекты работы; Семенякин И.В.:

окончательное утверждение для публикации, автор ответственен за все аспекты работы.

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.

Информация и соблюдение этических норм. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация (выписка из протокола заседания №235 от 18 декабря 2023 г.). От каждого пациента получено информированное согласие на проведение исследования.

✉ HOUSSEMLAOUAR23@GMAIL.COM

Для цитирования: Лауар М.Х.Э., Мусаев Н.Д., Родюкова И.С., Григорьевская А.С., Маршала С.Н., Семенякин И.В., Резник Е.В. Характеристика структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы у носителей мутации гена *HFE*. Евразийский кардиологический журнал. 2025;(4):74-80. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2025-4-74-80>

Рукопись получена: 06.03.2025 | **Рецензия получена:** 16.05.2025 | **Принята к публикации:** 25.09.2025

© Группа авторов, 2025

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>



*Mohamed Houcem E. Laouar¹, Nietkaby D. Musaev¹, Irina S. Rodyukova³,
Aleksandra S. Grigorievskaya^{1,3}, Sergei N. Marshala³, Igor V. Semenyakin³, Elena V. Reznik^{1,2,3}

CHARACTERISTICS OF THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN CARRIERS OF THE HFE GENE MUTATIONS

¹N.I. PIROGOV RUSSIAN NATIONAL RESEARCH MEDICAL UNIVERSITY (PIROGOV UNIVERSITY),
1 OSTROVITYANOVA STREET, MOSCOW 117513, RUSSIAN FEDERATION;

²G.M. SAVELYEVA CITY CLINICAL HOSPITAL №3, 42/1 LOBACHEVSKY STREET, MOSCOW 119415, RUSSIAN FEDERATION;

³CENTER FOR PERSONALIZED MEDICINE «MEDSI ON MICHURINSKY PROSPEKT», 56/1 MICHURINSKY PROSPEKT, MOSCOW 119192, RUSSIAN FEDERATION

Information about authors:

*Corresponding author: Mohamed Houcem E. Laouar, PhD student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases No. 2, Institute of Clinical Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), 1 Ostrovityanova street, Moscow 117513, Russian Federation, e-mail: houssemlaouar23@gmail.com, ORCID: 0009-0000-8300-6616

Elena V. Reznik, Dr. of Scien. (Med.), assistant professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases No. 2, Institute of Clinical Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University); Cardiologist, G.M. Savelyeva City Clinical Hospital №3, 42/1 Lobachevsky street, Moscow 119415, Russian Federation; cardiologist, Center for personalized medicine «MEDSI on Michurinsky Prospekt», 56/1 Michurinsky Prospekt, Moscow 119192, Russian Federation, SPIN-code: 3494-9080, ORCID: 0000-0001-7479-418X, ResearcherID: N-6856-2016

Irina S. Rodyukova, Deputy Chief Physician, Clinical Hospital MEDSI Otradnoe, Moscow, Russian Federation, e-mail: Irina.rodyukova@gmail.com

Aleksandra S. Grigorievskaya, MD, assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases No. 2, Institute of Clinical Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), 1 Ostrovityanova street, Moscow 117513, Russian Federation; Chief therapeutic specialist, Medsi Group JSC; Head of the Department of Internal Medicine Center, Clinical and Diagnostic center MEDSI Krasnaya Presnya, Medsi Group JSC, 3A Gruzinsky per., Moscow 123056, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-8804-9914

Sergei N. Marshala, assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases No. 2, Institute of Clinical Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), 1 Ostrovityanova street, Moscow 117513, Russian Federation; Medsi Group JSC, Moscow, Russian Federation

Nietkaby D. Musaev, 5th year student, medical faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), 1 Ostrovityanova street, Moscow 117513, Russian Federation, e-mail: musaev.nietkaby@mail.ru, ORCID: 0009-0003-2525-0161

Igor V. Semenyakin, Clinical and diagnostic center MEDSI on Krasnaya Presnya/ Premium Krasnaya Presnya, Moscow, Russian Federation

SUMMARY

Objectives. To characterize the state of the cardiovascular system in patients carrying the *HFE* gene mutations in the Russian Federation.

Materials and methods. An evaluation of 39 cases of *HFE* gene mutations confirmed by biochemical and genetic methods was carried out.

Results. When analyzing the medical records of 39 patients with *HFE* gene mutations, changes in the structural and functional state of the cardiovascular system were detected in 20 (51.3%) patients. There was a history of arterial hypertension in 11 (28.21%) patients. Acute cerebrovascular accident was indicated in the anamnesis in 2 (5.13%) patients. A history of myocardial infarction was detected in 3 (7.69%) patients. Heart failure of non-ischemic genesis was diagnosed in 5 (12.82%)

patients. In 14 (35.9%) patients in the form of atrioventricular block, left bundle branch block, right bundle branch block, intraventricular conduction disturbances, shortening of the PQ interval and prolongation of the QT interval, in 1 (2.56%) patient a paroxysmal form of atrial fibrillation was noted.

Conclusion. Half patients with *HFE* gene mutations had various changes in the cardiovascular system. In this regard, patients with cardiac pathology of unclear etiology require screening for timely diagnosis of hemochromatosis and joint management of patients with confirmed hemochromatosis by hematologists, cardiologists and hepatologists to prevent cardiovascular complications.

Keywords: hemochromatosis; heart failure; dilated cardiomyopathy; diastolic dysfunction of the left ventricle; Conduction disorders; arrhythmias; left ventricular hypertrophy

Authors' contributions. All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. The authors equally participated in the development of the methodology and content of the manuscript, obtaining and analyzing data, writing and editing the text of the article. CRediT author statement: Mohamed Houcem E. Laouar: concept and design development, data collection, analysis and interpretation, justification and writing of the manuscript, final approval for publication, the author is responsible for all aspects of the work; Elena V. Reznik: concept and design development, data collection, analysis and interpretation, revision for critical intellectual content, final approval for publication, author responsible for all aspects of the work; Irina S. Rodyukova: assistance in data collection, final approval of publication, the author is responsible for all aspects of the work; Aleksandra S. Grigorievskaya: assistance in data collection, final approval of publication, the author is responsible for all aspects of the work;

Sergei N. Marshala: assistance in data collection, final approval of publication, the author is responsible for all aspects of the work; Nietkaby D. Musaev: analysis and interpretation of data, the author is responsible for all aspects of the work; Igor V. Semenyakin: final approval for publication, author responsible for all aspects of the work.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Sources of funding. The authors declare no funding for this study.

Information on compliance with ethical standards. The study was performed in accordance with Good Clinical Practice standards. The study was approved by the Local Ethics Committee of «the Russian national research medical University named after N. I. Pirogov» of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation (extract from the minutes of the meeting №235 from December 18, 2023). All study participants signed the Informed Consent.

✉ HOUSSEMLAOUAR23@GMAIL.COM

For citation: Mohamed Houcem E. Laouar, Nietkaby D. Musaev, Irina S. Rodyukova, Aleksandra S. Grigorievskaya, Sergei N. Marshala, Igor V. Semenyakin, Elena V. Reznik. Characteristics of the structural and functional state of the cardiovascular system in carriers of the *HFE* gene mutations. Eurasian heart journal. 2025;(4):74-80. (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2025-4-74-80>

Received: 06.03.2025 | **Revision Received:** 16.05.2025 | **Accepted:** 25.09.2025

© Collective of authors, 2025

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

Гемохроматоз – это заболевание, характеризующееся системной перегрузкой железом и отложением железа в различных органах, включая сердце. Существует 2 типа гемохроматоза: первичный и вторичный. Первичный гемохроматоз – это наследственное заболевание, вторичный гемохроматоз – это результат длительного приема препаратов железа или частых переливаний крови при анемии или заболевании печени [1].

Первичный гемохроматоз – это наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное снижением уровня регуляторного гормона гепсидина, который контролирует концентрацию железа, или снижением связывания гепсидин-ферропортин. Гепсидин регулирует активность ферропортина, который является единственным известным экспортером клеточного железа. Это приведет к повышению концентрации железа в плазме и накоплению железа в паренхиматозных органах и тканях, таких как сердце и кардиомиоциты, что приведет к развитию фиброза и недостаточности этих органов. Наиболее распространенная форма гемохроматоза вызвана гомозиготными мутациями в гене *HFE* (Homeostatic Iron Regulator – регулятор гомеостаза железа), в частности, мутацией p.Cys282Tyr, которая встречается более чем у 80% пациентов с данной формой заболевания. Гораздо реже встречаются формы гемохроматоза, связанного с мутациями в других генах: гепсидин-противомикробного пептида (*HAMP*), или гемоювелина (*HJV*), или рецептора трансферрина 2 (*TFR2*), или ферропортина (*SLC40A1*), которые предотвращают связывание гепсидин-ферропортин. Как *HFE*-ассоциированный, так и не-*HFE*-ассоциированный гемохроматоз приводят к снижению синтеза гепсидина, повышенному поступлению железа из клеток тонкого кишечника и макрофагов селезенки в плазму [2].

Гомозиготность по варианту p.Cys282Tyr в гене *HFE* встречается при гемохроматозе более чем у 80 % лиц европейского происхождения. Гомозиготность же по мутации p.His63Asp среди пациентов с гомозиготным гемохроматозом, отличным от p.Cys282Tyr, встречается не чаще. Общая распространенность компаунд-гетерозигот p.Cys282Tyr/p.His63Asp среди пациентов с клинически явным гемохроматозом составляет 4,1 % [3]. Однако компаунд-гетерозиготности p.Cys282Tyr/p.His63Asp самой по себе недостаточно, чтобы вызвать гемохроматоз. Только если этот генотип совпадает с дополнительными генетическими или экологическими факторами риска заболевания печени, развивается фенотипический гемохроматоз [4].

В многочисленных исследованиях изучалась частота гемохроматоза и его генетическая причина в различных популяциях. Показано, что распространенность наиболее известных мутаций *HFE* (а именно p.Cys282Tyr и p.His63Asp), которые могут вызывать гемохроматоз, варьирует в зависимости от этнических групп [5]. Безусловно, наиболее распространенной причиной гемохроматоза является гомозиготность по замене p.Cys282Tyr. Среди людей с диагнозом гемохроматоз в Австралии, Бретани, Франции она составляет 96 %, в то время как в Италии на их долю приходится только 62 %, а в Греции – 39 %.

Гемохроматоз, связанный с мутацией в гене *HFE* может протекать бессимптомно в течение >30 лет (часто >40 лет у мужчин и >50 лет у женщин). При гемохроматозе, не связанном с *HFE*, симптомы могут проявиться в возрасте 20–30 лет. В целом симптоматика вариабельна, что объясняет позднюю диагностику [6]. Отложение избыточного количества железа в паренхиматозных тканях приводит к клеточной дисфункции и клиническим проявлениям заболевания. Чаще всего поражаются печень, поджелудочная железа, суставы, кожа, гипофиз и сердце.

Гемохроматоз сердца, или первичная кардиомиопатия с перегрузкой железом, является важной и потенциально предотвратимой причиной сердечной недостаточности. Кардиомиопатия с перегрузкой железом – это систолическая или диастолическая дисфункция сердца, вызванная избыточным отложением железа, проявляющаяся хронической сердечной недостаточностью [7]. По данным литературы, клинические проявления гемохроматоза сердца можно разделить на три группы: аритмии, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) из-за систолической дисфункции или диастолической дисфункции [8].

Медиана выживаемости нелеченных больных с гемохроматозом и тяжелой сердечной недостаточностью не превышает года. Однако при раннем и агрессивном лечении выживаемость приближается к таковой у больных с сердечной недостаточностью другой этиологии [8].

В связи с вышеизложенным, цель настоящего исследования: охарактеризовать состояние сердечно-сосудистой системы (ССС) у пациентов носителей мутаций гена *HFE* в РФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы проведено ретроспективное исследование данных медицинской документации с января 2021 года до апреля 2024 года у 39 пациентов с генетически подтвержденными мутациями в гене *HFE* (32 (82,1%) мужчины, 7 (17,9%) женщин). Медиана (здесь и далее в скобках указаны 25-й и 75-й процентиля) возраста пациентов с мутациями в гене *HFE* составила 50 (38; 61) лет. Клинико-инструментальными критериями вовлечения сердечно-сосудистой системы считали наличие утолщения стенки левого желудочка (ЛЖ) и/или дилатации ЛЖ неустановленной этиологии, клапанных аномалий, нарушений ритма сердца и/или проводимости.

Критерии включения в исследование:

1. Генетически подтвержденные мутации в гене *HFE*,
2. Возраст 18 лет и старше.

Критерии не включения:

1. Наличие в анамнезе злокачественного новообразования любой системы органов,
2. Трансплантация сердца, почек, печени в анамнезе.

Пациенты были набраны из ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» и поликлиники № 212 в городе Москве. Исследование проводилось в ГКБ № 31 им. Акад. Г.М. Савельевой Департамента Здравоохранения Москвы, Москва.

Этническая принадлежность пациентов в нашем исследовании не учитывалась из-за отсутствия информации.

Статистический анализ. Статистический анализ проведен с помощью непараметрических методов программы IBM SPSS Statistics 2017 версия 25. Количественные значения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1 и Q3), где Q1 – 25 перцентиль, Q3 – 75 перцентиль. При анализе нормальности распределения выборки, который определялся с помощью метода Колмогорова-Смирнова и критерия Шапиро-Уилка, все данные имели ненормальное распределение. При сравнительном анализе групп по количественным признакам использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди наших пациентов у 27 (69,23%) обнаружена гомозиготность по мутации p.His63Asp в гене *HFE*. Гомозиготность по варианту p.Cys282Tyr в гене *HFE* встречалась у 9 (23,08%) пациентов, в то время как гетерозиготность по варианту p.His63Asp в гене *HFE* наблюдалась – у 3 (7,69%) пациентов.

Медиана времени от дебюта симптомов заболевания до постановки диагноза составила 4,3 (1,8; 8,6) года, max – 12 лет. 1 (2,56%) пациент получал хелатор (Деферазирокс), еще 1 (2,56%) – курсы флеботомии, у 37 пациентов информации о получаемой патогенетической терапии в медицинской документации не было представлено.

У 11 (28,21%) пациентов в анамнезе имелась артериальная гипертензия (АГ): у 6 (15,38%) пациентов была АГ 1 степени, у 3 (7,69%) – АГ 2 степени и у 2 (5,13%) – АГ 3 степени (табл. 1).

Дислипидемия отмечена у 20 (51,28%) пациентов. Общий холестерин составил 5,5 (4,9; 6,6) ммоль/л, (95% Доверительный интервал (ДИ) 5,17-6,99), холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) – 3,8 (3,2; 4,4) ммоль/л, ДИ (3,41-4,25), у 17 (43,59%) уровень ЛПНП составил более 3 ммоль/л. Сывороточный ферритин (СФ) составил 423,2 (302; 582) мкг/л, ДИ (365,99-510,63).

При физикальном обследовании бронзовая окраска кожи отмечена у 6 (15,38%) пациентов. Жалобы пациентов отражены на рисунке 1.

У 5 (12,82%) пациентов без инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе была указана в диагнозе ХСН. Больные с ХСН были старше пациентов без ХСН: 57 (38; 68) лет и 49 (38; 61) лет соответственно, $p=0,035$. ХСН I функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) отмечена – у 2 (5,13%), II класса – у 2 (5,13%), III класса – у 1 (2,56%) пациента.

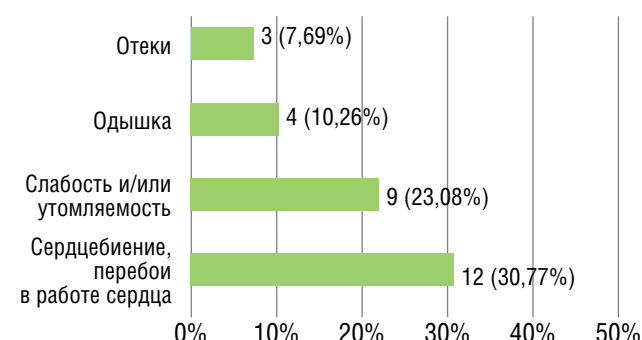


Рисунок 1. Наиболее частые жалобы пациентов с генетически подтвержденными мутациями в гене *HFE* [собственные данные]

Figure 1. The Most common complaints of patients with genetically confirmed mutations in the *HFE* gene [own data]

По результатам эхокардиографии, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ, по Симпсону) составила $>50\%$ у 34 (87,18%), от 40% до 50% – у 5 (12,82%) пациентов, ФВ ЛЖ $<40\%$ – не было ни у одного пациента. У всех пациентов с умеренно сниженной ФВ ЛЖ в диагнозе была указана ХСН. Диффузный гипокинез миокарда ЛЖ выявлен у 3 (7,69%) пациентов, у всех из них наблюдалось умеренное снижение ФВ ЛЖ. Утолщение стенки ЛЖ отмечено у 9 (23,08%) пациентов без АГ в анамнезе (рис. 2). Обструкции выходного тракта ЛЖ и/или переднего систолического движения передней створки митрального клапана (МК) не выявлено. Утолщение стенки правого желудочка (ПЖ) выявлено у 2 (5,13%) пациентов. У 17 (43,59%) пациентов при эхокардиографии выявлена недостаточность клапанного аппарата: митральная – у 17 (43,59%), трикуспидальная – у 16 (41,03%), легочная – у 11 (28,21%), аортальная – у 7 (17,95%) пациентов. Пропалс МК был выявлен у 2 (5,13%) пациентов: передней створки – у 1 (2,56%), задней – у 1 (2,56%) пациента. В эхокардиографическом заключении описана кальцификация и/или утолщение створок аортального клапана – у 13 (33,33%), МК – у 10 (25,64%), трикуспидального клапана – у 4 (10,26%) пациентов.

Неинвазивные признаки легочной гипертензии выявлены у 5 (12,82%) пациентов. Перикардальный выпот не верифицирован ни у одного пациента.

Диастолическая дисфункция ЛЖ выявлена у 4 (10,26%) пациентов: у всех – 1-го типа (нарушения релаксации).

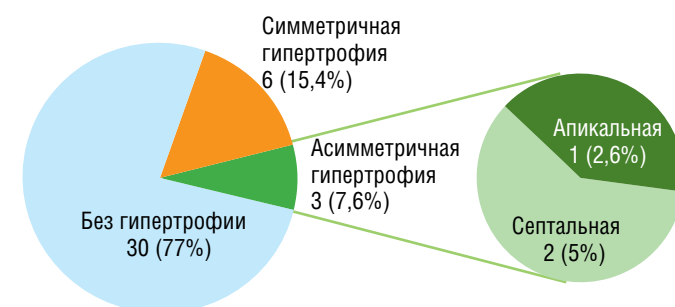


Рисунок 2. Утолщение стенки ЛЖ у пациентов с генетически подтвержденными мутациями в гене *HFE* и поражением сердца [собственные данные]

Figure 2. Thickening of LV wall in patients with genetically confirmed mutations in the *HFE* gene and cardiac involvement [own data]

Таблица 1. Сравнительная характеристика мужчин и женщин носителей мутаций в гене *HFE* [собственные данные]

Table 1. Comparative characteristics of men and women carriers of mutations in the *HFE* gene [own data]

Показатели	Общая группа (n=39, 100%)	Мужчины (n=32, 82,1%)	Женщины (n=7, 17,9%)
Возраст (лет), медиана; 25-й и 75-й процентиля	50 (38; 61)	50 (39; 61)	36 (34; 64)
Время от клинической манифестации до диагностики заболевания (годы), медиана; 25-й и 75-й процентиля	4,3 (1,8; 8,6)	4,1 (1,6; 7,8)	4,5 (1,9; 8,7)
Нарушения структурно-функционального состояния сердца, n (%)	20 (51,3%)	19 (48,72%)	1 (2,56%)
ХБП, n (%)	15 (38,46%)	13 (33,33%)	2 (5,13%)
АГ, n (%)	11 (28,21%)	6 (15,38%)	5 (12,82%)
СД 2 типа, n (%)	2 (5,13%)	1 (2,56%)	1 (2,56%)
Транзиторная ишемическая атака/инсульт в анамнезе, n (%)	2 (5,13%)	2 (5,13%)	0 (0)
ИМ в анамнезе, n (%)	3 (7,69%)	2 (5,13%)	1 (2,56%)

Примечание/Note: АГ – артериальная гипертензия (АН – arterial hypertension), СД – сахарный диабет (DM – diabetes mellitus), ИМ – инфаркт миокарда (MI – myocardial infarction), ХБП – хроническая болезнь почек (CKD – chronic kidney disease).

При анализе ЭКГ, вольтажные признаки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) (по индексу Соколова-Лайона), выявлены у 8 (20,51%) пациентов, низкоамплитудные комплексы QRS (амплитуда комплекса QRS менее 5 мм во всех отведениях от конечностей и менее 10 мм во всех прекардиальных отведениях) – у 6 (15,38%) пациентов. Среди пациентов без ИМ в анамнезе патологический зубец Q выявлен у 4 (10,26%) пациентов: у 2 (5,13%) – в отведениях от нижней стенки ЛЖ, у 2 (5,13%) – в передне-перегородочной области ЛЖ. Также отмечены нарушения сердечного ритма (рис. 3).

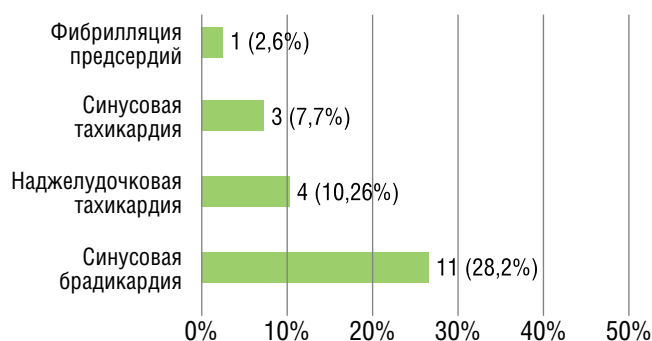


Рисунок 3. Нарушения ритма сердца у пациентов с генетически подтвержденными мутациями в гене HFE и поражением сердца [собственные данные]

Figure 3. Heart rhythm abnormalities in patients with genetically confirmed mutations in the HFE gene and cardiac involvement [own data]

Нарушения проводимости выявлены у 14 (35,9%) пациентов, они обобщены в рисунке (рис. 4).

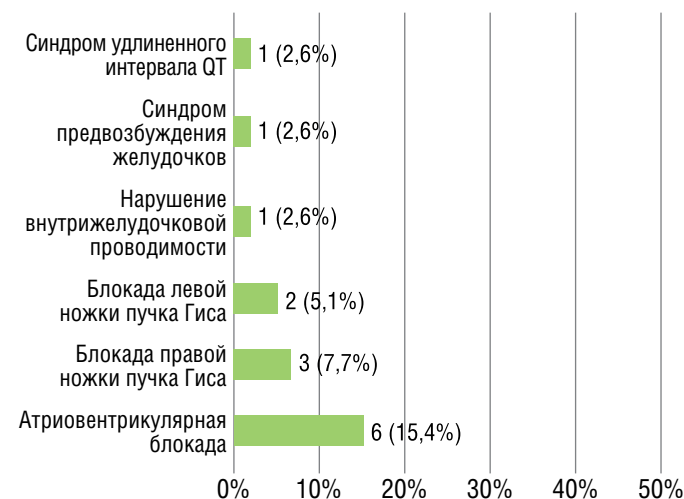


Рисунок 4. Нарушения проводимости у пациентов с генетически подтвержденными мутациями в гене HFE и поражением сердца [собственные данные]

Figure 4. Conduction disorders in patients with genetically confirmed mutations in the HFE gene and cardiac involvement [own data]

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным литературы, распространенность наиболее известных мутаций гена HFE (а именно p.Cys282Tyr и p.His63Asp), которые могут вызывать гемохроматоз, варьирует в зависимости от этнических групп. Гомозиготность по варианту p.Cys282Tyr в гене HFE встречается при гемохроматозе более,

чем у 80% лиц европейского происхождения. Гомозиготность по мутации p.His63Asp среди пациентов с гемохроматозом, отличным от p.Cys282Tyr, встречается реже. Общая распространенность компаунд-гетерозигот p.Cys282Tyr/p.His63Asp среди пациентов с клинически явным гемохроматозом составляет 4,1% [3].

Среди проанализированных нами пациентов превалировала гомозиготность по мутации p.His63Asp в гене HFE (69,23%), хотя, по данным литературы, у людей европейского происхождения доминирует гомозиготность по варианту p.Cys282Tyr в гене HFE. Это может отражать особенности Российской популяции.

Гемохроматоз встречается как у мужчин, так и у женщин, хотя дебют клинической симптоматики у женщин наблюдается в более позднем возрасте [9]. В нашем исследовании преобладали мужчины в соотношении 4,57:1.

Диагностика гемохроматоза в ряде случаев затруднена. Поражение сердца при гемохроматозе обычно развивается не сразу, протекает бессимптомно и остается недиагностированным в течение длительного времени [10]. В нашем исследовании медиана времени от появления симптомов до постановки диагноза составила 4,3 года, максимум – 12 лет. Ошибочные диагнозы и несвоевременная диагностика могут приводить к прогрессированию необратимых изменений в различных органах, в т.ч. в сердце.

Насыщение трансферрина железом было определено лишь у 12 (30,77%) пациентов, повышенное насыщение трансферрина железом наблюдалось у 6 (15,39%), а гиперферритинемия присутствовала у 22 (56,41%) пациентов. Важно проводить скрининг на гемохроматоз (лабораторные тесты), среди пациентов с патологией внутренних органов неясной этиологии, особенно тех, у кого в анамнезе были гемотрансфузии или прием препаратов железа с целью лечения анемии, включающий определение уровня железа, коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТЖ) и СФ. Повышенный КНТЖ является самым ранним биохимическим нарушением при гемохроматозе, отражающим повышенную абсорбцию железа. Также важно тщательно собирать анамнез и информировать врачей об особенностях гемохроматоза. Семейный скрининг важен для тех, у кого подтвержден диагноз первичного гемохроматоза.

По данным литературы, сахарный диабет и/или бронзовая окраска кожи (бронзовый диабет) выявляется не редко у пациентов с первичным гемохроматозом. В ходе нашего исследования, наличие сахарного диабета подтверждено только у 2 (5,13%), а бронзовой окраски кожи – у 6 (15,38%) пациентов.

Описано, что у пациентов с первичным гемохроматозом является дилатация левого предсердия (ЛП) и ЛЖ с низкой или нормальной ФВ ЛЖ [11, 12]. Тяжесть систолической дисфункции миокарда пропорциональна количеству отложений железа в миокарде. Увеличение отложений железа в миокарде приводит к утолщению стенки и к снижению податливости ЛЖ, его дилатации и систолической дисфункции [13].

По данным литературы, клинические проявления гемохроматоза сердца можно разделить на три категории: аритмии, ХСН из-за систолической дисфункции и ХСН из-за диастолической дисфункции [8]. В нашем исследовании наблюдалась ещё четвертая категория, а именно нарушение сердечной проводимости, преимущественно с наличием АВ блокады, БЛНПГ, БПНПГ, тахикардии и брадикардии, что может быть следствием нарушения функционирования синоатриального (СА) и/или АВ-узлов и/или электрических путей вследствие накопления в них железа.

Вследствие изменений миокарда, аритмий и нарушений проводимости пациенты с гемохроматозом могут испытывать такие симптомы, как сердцебиение, общая слабость и/или утомляемость, что встречалось у 30,77% и 23,08% наших пациентов соответственно.

Миокард особенно чувствителен к окислительному стрессу, вызванному железом, из-за высокой концентрации митохондрий и низкого содержания антиоксидантов [8]. Железо после переливания крови или после длительных курсов перорального приема с большей вероятностью накапливается в сердце, чем железо, поступающее с пищей. При накоплении в сердце железо откладывается преимущественно в эпикардиальных миоцитах, позже – во всей толще стенки. Перегрузка сердца железом первоначально приводит к увеличению перинуклеарных отложений железа с последующим накоплением в других структурах клетки. Отложение железа более обширно в желудочках, чем в предсердиях. Часто вовлекается проводящая система сердца [13].

Предсердные аритмии могут быть вызваны отложением железа в предсердиях и дилатацией предсердий из-за повышенного давления наполнения желудочков. Особенности аритмий при гемохроматозе еще предстоит изучить, но вполне вероятно, что они вызывают одышку (присутствовавшую у 10,26% пациентов в нашем исследовании), сердцебиение, перебои в работе сердца (у 30,77% из них) и могут быть одним из механизмов, лежащих в основе инсульта и транзиторных ишемических атак при гемохроматозе.

По данным нашего исследования, частота наджелудочковой тахикардии у пациентов с генетически подтвержденными мутациями в гене *HFE* составила 10,26%, ФП – 2,56%, это означает, что, ФП не была широко распространена у наших пациентов.

ГЛЖ увеличивает конечно-диастолическое давление в левом желудочке и в ЛП, что приводит к его расширению и деформации. Это является предиктором возникновения и рецидива ФП [14]. У большинства пациентов наблюдалась диастолическая дисфункция без ГЛЖ, что позволяет предположить, что прямое накопление железа в сердце может повышать жесткость миокарда ЛЖ и нарушать его релаксацию даже без наличия гипертрофических изменений. Фиброз миокарда, наблюдаемый при гемохроматозе, предрасполагает к желудочковым аритмиям, хорошо известным как наиболее распространенная причина внезапной сердечной смерти (ВСС). У некоторых пациентов могут возникнуть симптомы предобморочного состояния или обморока, связанные с брадиаритмиями, включая синусовую брадикардию, АВ второй степени Мобитц II или даже АВ блокаду третьей степени. Брадикардия у пациентов с перегрузкой железом может возникнуть из-за внешних или внутренних факторов. Например, повышенное содержание железа может повлиять на активность автономной нервной системы, возможно, за счет нарушения нейронной функции или вмешательства в другие элементы барорецепторных рефлекторных путей, внешних по отношению к сердцу [15]. С другой стороны, внутренняя электрическая активность специализированных кардиостимуляторных миоцитов, расположенных в СА узле, также может быть нарушена железом в результате модуляции ряда мембранных токов, обработки Ca^{2+} или внутриклеточной сигнализации [12]. Брадиаритмия при гемохроматозе, включая дисфункцию СА и/или АВ-узла, встречается чаще, чем тахикардия, которая, по оценкам, составляла 10,26% в нашей когорте. В одном исследовании использовалась модель мышей с хронической перегрузкой железом для изучения влияния железа на функцию СА-узла. Инъекция железа в течение 2 недель

снижала частоту сердечных сокращений (ЧСС), не оказывая заметного влияния на суточные колебания сна и бодрствования. Средняя ЧСС за 48 часов постепенно снижалась по мере увеличения периода инъекции железа, при этом ЧСС снижалась ($P < 0,05$) с $60,5 \pm 12$ ударов/мин на исходном уровне до $52,9 \pm 14$ ударов/мин после 4 недель хронической перегрузки железом. Результаты показывают, что собственная электрическая активность миоцитов, расположенных в СА узле, также может быть нарушена железом в результате модуляции ряда мембранных токов или внутриклеточной сигнализации. Эти изменения объясняют развитие синусовой брадикардии, замедление электропроводности и повышенную восприимчивость к ФП у мышей, а также у пациентов с перегрузкой железом [16]. В нашей когорте частота синусовой брадикардии составила 28,21%. Факторы риска, связанные с брадиаритмией, включают пожилую возраст, дисфункцию ЛП, низкую ЧСС в состоянии покоя, увеличенную продолжительность PR и QRS, использование терапии бета-блокаторами.

Изменения ЭКГ, типичные для гипертрофии миокарда, в частности глубокие отрицательные зубцы Т в прекардиальных отведениях, особенно в сочетании с болью в сердце, часто интерпретируются как ИМ, но, несмотря на высокую частоту стенокардитических болей в груди как у мужчин, так и у женщин, было относительно мало записей о процедурах коронарной реваскуляризации или инфаркте миокарда. Гемохроматоз не был предложен в качестве фактора риска преждевременной атеросклеротической ишемической болезни сердца.

Пациенты с ГЛЖ часто сообщали о боли в груди, что позволяет предположить, что такие факторы, как повышенная потребность миокарда в кислороде, заболевание мелких сосудов и эндотелиальная дисфункция, которые вызывают микрососудистую стенокардию у пациентов с другими причинами ГЛЖ, также важны для гемохроматоза. Аналогично, мы не можем исключить возможность того, что гемохроматоз усугубляет сердечно-сосудистый риск у пациентов с другими предрасполагающими факторами, такими как гиперлипидемия, АГ и курение.

Все клинические проявления гемохроматоза неспецифичны, поэтому для подтверждения диагноза необходимы лабораторные и молекулярно-генетические исследования [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентам с сердечно-сосудистой патологией неизвестной этиологии, в т.ч. утолщением стенки ЛЖ и/или сердечной недостаточностью, нарушениями ритма и проводимости, псевдоинфарктными изменениями ЭКГ, особенно при наличии синусовой брадикардии, необходим скрининг на гемохроматоз. Пациентам с верифицированным гемохроматозом необходимо тщательное обследование сердечно-сосудистой системы для своевременной диагностики осложнений, профилактики и терапии кардиальных осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES:

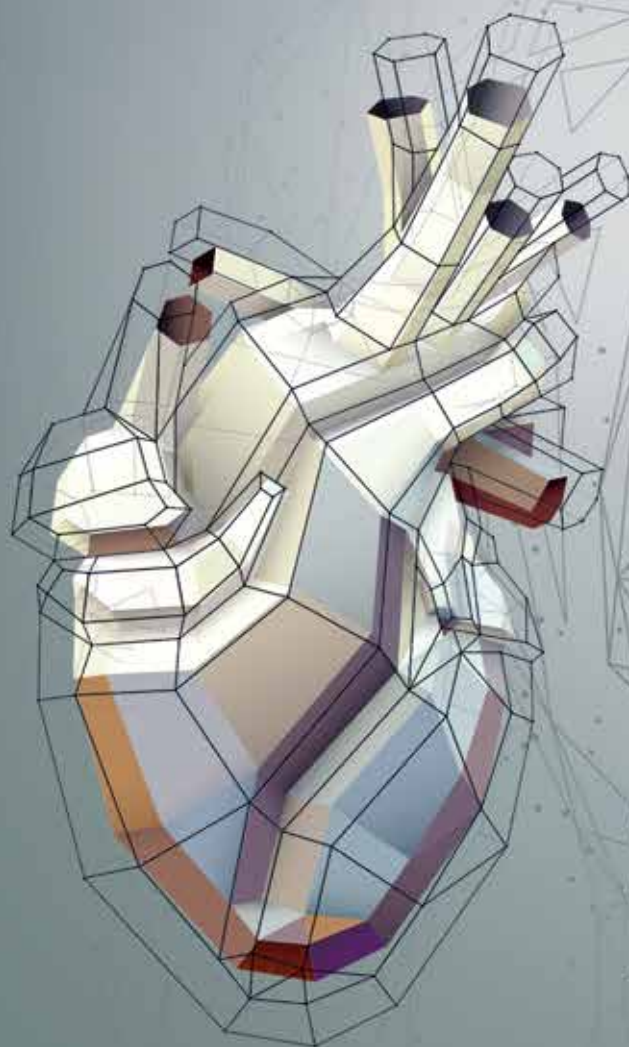
1. Barton J.C., Parker C.J. *HFE-Related Hemochromatosis*. 2000 Apr 3 [updated 2024 Apr 11]. In: Adam M.P., Feldman J., Mirzaa G.M. et al. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. PMID: 20301613
2. Малаева Е.Г., Адаменко Е.И., Жарская О.М. и соавт. Полиорганный поражение при гемохроматозе. Проблемы здоровья и экологии. 2022;19(1):139-144. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-1-18>
3. [Malaeva E.G., Adamenko E.I., Zharskaya O.M. et al. Multiple organ lesion in hemochromatosis. Health and Ecology Issues. 2022;19(1):139-144. (In Russ.) <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-1-18>]
3. Sandhu K., Flintoff K., Chatfield M.D. et al. Phenotypic analysis of hemochromatosis subtypes reveals variations in severity of iron

- overload and clinical disease. *Blood*. 2018 Jul 5;132(1):101-110. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-02-830562>
4. Kempainen L., Mattila M., Ekholm E. et al. Gestational iron deficiency anemia is associated with preterm birth, fetal growth restriction, and postpartum infections. *J Perinat Med*. 2020 Dec 21;49(4):431-438. <https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0379>
 5. Merryweather-Clarke A.T., Pointon J.J., Jouanolle A.M. et al. Geography of HFE C282Y and H63D mutations. *Genet Test*. 2000;4(2):183-98. <https://doi.org/10.1089/10906570050114902>
 6. Powell L.W., Seckington R.C., Deugnier Y. Haemochromatosis. *Lancet*. 2016 Aug 13;388(10045):706-16. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01315-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01315-X)
 7. Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Устюжанин Д.В. и соавт. «Красные флаги» диагностики инфильтративных заболеваний сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1S):5259. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5259>
[Reznik E.V., Nguyen T.L., Ustyuzhanin D.V. et al. Red flags to diagnose infiltrative cardiomyopathies. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1S):5259. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5259>]
 8. Daniłowicz-Szymanowicz L., Świątczak M., Sikorska K. et al. Pathogenesis, Diagnosis, and Clinical Implications of Hereditary Hemochromatosis-The Cardiological Point of View. *Diagnostics*. 2021;16:1279. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11071279>
 9. Pilling L., Tamosauskaite J., Jones G. et al. Common conditions associated with hereditary haemochromatosis genetic variants: cohort study in UK Biobank. *BMJ*. 2019 Jan 16;364:k5222. <https://doi.org/10.1136/bmj.k5222>
 10. Резник Е.В., Лауар М.Э., Воинова В.Ю. и соавт. Гемохроматоз и поражение сердца. *Архивъ внутренней медицины*. 2024;14(6):442-456. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2024-14-6-442-456>
[Reznik E.V., Laouar M.E., Voinova V.Yu. et al. Hemochromatosis and Heart Involvement. *Archives of Internal Medicine*. 2024;14(6):442-456. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2024-14-6-442-456>]
 11. Girelli D., Busti F., Brissot P. et al. Hemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON Society. *Blood*. 2022 May 19;139(20):3018-3029. <https://doi.org/10.1182/blood.2021011338>
 12. Kowdley K.V., Brown K.E., Ahn J. et al. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. *Am J Gastroenterol*. 2019 Aug;114(8):1202-1218. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000315>
 13. Aronow W.S. Management of cardiac hemochromatosis. *Arch Med Sci*. 2018;14(3):560-568. <https://doi.org/10.5114/aoms.2017.68729>
 14. Azevedo O., Cordeiro F., Gago M.F. et al. Fabry Disease and the Heart: A Comprehensive Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(9):4434. <https://doi.org/10.3390/ijms22094434>
 15. Madsen E., Gitlin J.D. Copper and iron disorders of the brain. *Annu Rev Neurosci*. 2007;30:317-337. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.30.051606.094232>
 16. Rose R.A., Sellan M., Simpson J.A. et al. Chronic iron-overload causes sinus bradycardia by altering electrical activity in sinoatrial node myocytes. *Biophys J*. 2009;96(suppl 1):259a-260a. <https://doi.org/10.1161/CIRCPEP.110.960401>
 17. Ravasi G., Pelucchi S., Bertola F. et al. Identification of Novel Mutations by Targeted NGS Panel in Patients with Hyperferritinemia. *Genes (Basel)*. 2021 Nov 9;12(11):1778. <https://doi.org/10.3390/genes12111778>



ЕВРАЗИЙСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ
КАРДИОЛОГОВ

VIII МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ КАРДИО ПУЛЬМОНОЛОГИЯ 2026



**02 АПРЕЛЯ 2026
ОНЛАЙН-ТРАНСЛЯЦИЯ
WWW.CARDIO-EUR.ASIA**



Абишев А.М., *Шлевков Н.Б., Трипотень М.И., Погорелова О.А.,
Яровой С.Ю., Миронов Н.Ю., Новиков П.С., Балахонова Т.В.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЗОВ ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПОСЛЕ АРИТМОЛОГИЧЕСКИХ КАТЕТЕРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова,
Федеральное бюджетное государственное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Академика Чазова, д. 15 А, г. Москва 121552, Российская Федерация

Сведения об авторах:

*Автор, ответственный за переписку: Шлевков Николай Борисович, к.м.н., ведущий научный сотрудник, лаборатория интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма, проводимости сердца и синкопальных состояний, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация, e-mail: nik.shlevkov@inbox.ru, ORCID: 0000-0003-3956-1860

Абишев Артур Михайлович, врач-кардиолог, приемное отделение, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0009-0003-7880-1617

Трипотень Мария Ильинична, к.м.н., старший научный сотрудник, лаборатория ультразвуковых методов исследования сосудов, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0003-4462-3894

Погорелова Ольга Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник, лаборатория ультразвуковых методов исследования сосудов, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0001-7897-4727

Яровой Сергей Юрьевич, к.м.н., научный сотрудник, отдел гипертонии, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-1982-3061

Миронов Николай Юрьевич, д.м.н., старший научный сотрудник, лаборатория интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма, проводимости сердца и синкопальных состояний, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-6086-6784

Новиков Петр Сергеевич, к.м.н., научный сотрудник, лаборатория интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма, проводимости сердца и синкопальных состояний, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0003-4498-7540

Балахонова Татьяна Валентиновна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, лаборатория ультразвуковых методов исследования сосудов, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-7273-6979

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценка влияния методов лечебной компрессии нижних конечностей и применения антикоагулянтов во время аритмологических катетерных вмешательств и в раннем послеоперационном периоде на частоту развития тромботических осложнений и результат их лечения, а также на частоту геморрагических осложнений.

Материал и методы. Исследование носило проспективный характер. В работу включено 688 пациентов, которым выполнялось внутрисердечное электрофизиологическое исследование, радиочастотная или криотермическая катетерная абляция. Пациенты получали немедикаментозные и медикаментозные методы профилактики тромбоза глубоких вен в различных сочетаниях. Всем больным проводилось ультразвуковое исследование места доступа – до и в течение суток после процедуры. Наличие геморрагических и тромботических осложнений, а также эффективность лечения последних оценивались по результатам повтор-

ного дуплексного сканирования.

Результаты. Тромбоз глубоких вен был выявлен у 113 (16,4%), серьезные геморрагические осложнения, требовавшие дополнительного лечения – у 18 (2,6%) пациентов. Применение лечебной компрессии нижних конечностей и интраоперационное введение гепарина показало эффективность в предотвращении риска тромбозов; результат послеоперационного введения энноксапарина натрия зависел от дозы препарата. Применение антикоагулянтов не влияло на риск геморрагических осложнений. Пероральные и парентеральные антикоагулянты значительно приводили к полному/частичному лизису тромба у большинства больных. **Заключение.** Пациентам, планируемым на аритмологические катетерные вмешательства, может быть рекомендовано активное использование одного или нескольких профилактических методов ТГВ без клинически значимого риска увеличения геморрагических осложнений.

Ключевые слова: внутрисердечное электрофизиологическое исследование, катетерная абляция, сосудистые осложнения, венозные тромбозы, антикоагулянты, профилактика

Конфликт интересов. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов или личных отношений, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование. Внутреннее институциональное финансирование

Информация о соблюдении этических норм. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Вклад авторов: Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке. Авторский вклад (по системе Credit): Абишев А.М. – формулирование идеи, исследовательских це-

лей и задач, разработка методологии и создание модели исследования, рукописи, сбор данных, подготовка черновика рукописи; Шлевков Н.Б. – формулирование идеи, редактирование рукописи, концептуализация, надзор руководство за планированием и выполнением исследовательской деятельности, проведение исследовательского процесса, редактирование рукописи; Трипотень М.И. – проведение исследовательского процесса, сбор данных; Погорелова О.А. – проведение исследовательского процесса, сбор данных; Яровой С.Ю. – применение статистических методов анализа и синтеза данных исследования; Миронов Н.Ю. – проведение исследовательского процесса, редактирование рукописи; Новиков П.С. – проведение исследовательского процесса, сбор данных; Балахонова Т.В. – формулирование идеи, редактирование рукописи, концептуализация, надзор руководство за планированием и выполнением исследовательской деятельности.

✉ NIK.SHLEVKOV@INBOX.RU

Для цитирования: Абишев А.М., Шлевков Н.Б., Трипотень М.И., Погорелова О.А., Яровой С.Ю., Миронов Н.Ю., Новиков П.С., Балахонова Т.В. Возможности профилактики и лечения тромбозов глубоких вен нижних конечностей после аритмологических катетерных вмешательств. Евразийский кардиологический журнал. 2025;(4):82-87. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2025-4-82-87>

Рукопись получена: 12.07.2025 | **Рецензия получена:** 02.11.2025 | **Принята к публикации:** 05.11.2025

© Группа авторов, 2025

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>



Arthur M. Abishev, *Nikolay B. Shlevkov, Maria I. Tripoten, Olga A. Pogorelova, Sergey Yu. Yarovoy, Nikolay Yu. Mironov, Petr S. Novikov, Tatyana V. Balakhonova

POSSIBILITIES OF PREVENTION AND TREATMENT OF DEEP VEIN THROMBOSIS IN THE LOWER LIMBS AFTER ARRHYTHMIA-RELATED CATHETER INTERVENTIONS

A.L. MYASNIKOV RESEARCH INSTITUTE OF CARDIOLOGY,
E.I. CHAZOV NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER OF CARDIOLOGY,
15 A ACADEMICIAN CHAZOV STREET, MOSCOW 121552, RUSSIAN FEDERATION

Information about authors:

*Corresponding author: Nikolay B. Shlevkov, Cand. of Scien. (Med.), Leading Researcher, Laboratory of Interventional Methods for Diagnostics and Treatment of Cardiac Rhythm and Conduction Disorders, and Syncope, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 15 a Academician Chazov street, Moscow 121552, Russian Federation, e-mail: nik.shlevkov@inbox.ru, ORCID: 0000-0003-3956-1860

Arthur M. Abishev, cardiologist, Admissions Department, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0009-0003-7880-1617

Maria I. Tripoten, Cand. of Scien. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Ultrasound Methods for Vascular Research, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0003-4462-3894

Olga A. Pogorelova, Cand. of Scien. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Ultrasound Methods for Vascular Research, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-7897-4727

Sergey Yu. Yarovoy, Cand. of Scien. (Med.), Researcher, Department of Hypertension, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-1982-3061

Nikolay Yu. Mironov, Dr. of Scien. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Interventional Methods for Diagnosis and Treatment of Rhythm Disorders, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-6086-6784

Petr S. Novikov, Cand. of Scien. (Med.), Researcher, Laboratory of Interventional Methods for Diagnostics and Treatment of Cardiac Rhythm and Conduction Disorders, and Syncope, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0003-4498-7540

Tatyana V. Balakhonova, Dr. of Scien. (Med.), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Ultrasound Methods for Vascular Research, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-7273-6979

SUMMARY

Aim. To evaluate the methods used for therapeutic compression of complications and the use of anticoagulants during arrhythmia catheter interventions and in the early postoperative period at stages of thrombotic disease development and treatment outcomes, as well as at stages of hemorrhagic complications.

Material and methods. The study was prospective. The study included 688 patients who underwent intracardiac electrophysiological studies, radiofrequency, or cryothermic catheter ablation. Patients used non-drug and drug-based thrombosis prevention methods in various treatment options. All patients underwent ultrasound examination of the access site before and within 24 hours after the procedures. The presence of hemorrhagic and thrombotic interventions, as well as the treatment methods for the latter lesions, were repeated after duplex intervention.

Results. Venous thrombosis was detected in 113 patients (16.4%), and serious hemorrhagic signs requiring additional treatment were detected in 18 (2.6%). Cautious use of therapeutic compressions and intraoperative heparin administration demonstrated efficacy in preventing the risk of thrombosis. The effect of postoperative enoxaparin sodium administration was dose-dependent. The use of anticoagulants did not affect the risk of hemorrhagic complications. Oral and parenteral anticoagulants significantly resulted in complete or partial thrombolysis in most patients.

Conclusion. Patients, according to arrhythmia catheter principles, may benefit from the active use of one or more DVT prophylaxis methods without an officially standardized risk of increased hemorrhagic complications.

Keywords: electrophysiological study, catheter ablation, deep vein thrombosis, vascular complications, anticoagulants, prevention

Authors' contributions. All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. CRediT author statement: Arthur M. Abishev – formulation of the concept, research goals and objectives, development of the methodology and creation of the research model, manuscript, data collection, drafting the manuscript; Nikolay B. Shlevkov – formulation of the concept, manuscript editing, conceptualization, supervision and management of the planning and implementation of research activities, conducting the research process, and manuscript editing; Maria I. Tripoten – conducting the research process, data collection; Olga A. Pogorelova – conducting the research process, data collection; Sergey Yu. Yarovoy – application of statistical methods for analysis and synthesis of research data; Nikolay Yu. Mironov – conducting the research process, manuscript editing; Petr S. Novikov – conducting

the research process, data collection; Tatyana V. Balakhonova – formulation of the concept, manuscript editing, conceptualization, supervision and management of the planning and implementation of research activities.

Information on compliance with ethical standards. The study was conducted in accordance with the standards of good clinical practice and the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the local Ethics Committee of E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology. All the patients who participated in the study gave voluntary informed consent and signed the relevant documents.

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

Funding. Internal institutional funding.

✉ NIK.SHLEVKOV@INBOX.RU

For citation: Arthur M. Abishev, Nikolay B. Shlevkov, Maria I. Tripoten, Olga A. Pogorelova, Sergey Yu. Yarovoy, Nikolay Yu. Mironov, Petr S. Novikov, Tatyana V. Balakhonova. Possibilities of prevention and treatment of deep vein thrombosis in the lower limbs after arrhythmia-related catheter interventions. Eurasian heart journal. 2025;(4):82-87. (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2025-4-82-87>

Received: 12.07.2025 | **Revision Received:** 02.11.2025 | **Accepted:** 05.11.2025

© Collective of authors, 2025

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

Увеличение продолжительности жизни и общее старение населения приводят к неуклонному росту количества пациентов с нарушениями ритма сердца, что стимулирует активное развитие и совершенствование интервенционных методов диагностики и лечения аритмий [1]. Современные работы в области электрофизиологических исследований (ЭФИ) и катетерных аблаций включают в себя поиск методов, позволяющих повысить эффективность вмешательства при минимизации риска осложнений. Наиболее частыми становятся осложнения, ассоциированные с транссудистым доступом. Особого внимания заслуживает тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей после пункции бедренной вены. Будучи исходно бессимптомным, он нередко пропускается лечащими врачами в отсутствие рутинного ультразвукового контроля места пункции после вмешательства, а его прогрессирование может приводить к распространению тромботического процесса на подвздошные вены, нижнюю полую вену, развитию тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) [2-4].

Действующие клинические рекомендации по диагностике и лечению наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма сердца не дают строгих указаний по профилактике и лечению ТГВ после ЭФИ, радиочастотной или криобаллонной катетерной аблации [5,6]. В то же время клинические рекомендации Ассоциации флебологов России содержат только общие положения по этому вопросу, слабо учитывая специфику аритмологических катетерных вмешательств [7].

Немедикаментозная профилактика тромботических осложнений может быть представлена эластической компрессией нижних конечностей, последовательной переменной пневматической компрессией нижних конечностей и электрической стимуляцией мышц голени, а также лечебной физкультурой. Основной целью их применения является ускорение венозного кровотока. Медикаментозная профилактика и лечение уже состоявшегося тромбоза заключается в использовании антикоагулянтов во время и/или после вмешательства. Антикоагулянты также рекомендованы для лечения уже состоявшегося ТГВ. Однако применение указанных медикаментозных методов неизбежно увеличивает риск геморрагических осложнений инвазивных вмешательств. Таким образом, поиск баланса между минимизацией тромботического риска без клинически значимого роста частоты геморрагических осложнений при выполнении ЭФИ и катетерных аблаций сохраняет высокую актуальность.

Целью нашего исследования стала оценка влияния методов лечебной компрессии нижних конечностей и применения антикоагулянтов во время аритмологических катетерных вмешательств и в раннем послеоперационном периоде на частоту развития тромботических осложнений и результат их лечения, а также на частоту геморрагических осложнений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа была выполнена на базе Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России – отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца и лаборатории Интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. До

включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Наше исследование носило проспективный характер. В исследование включались только пациенты старше 18 лет, проходившие стационарное обследование и лечение в отделе клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца и получившие диагностическое или лечебное инвазивное аритмологическое катетерное вмешательство – внутрисердечное ЭФИ или катетерную аблацию. За 10-летний период с 2013 по 2022 гг. в исследование было включено 688 пациентов в том числе 352 (51,0%) мужчин и 336 (49,0%) женщин. Медиана возраста пациентов составила 51,5 (37;62) лет. Перед вмешательством всем больным выполнялось ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) места доступа – для идентификации лиц, с признаками тромбоза в зоне предполагаемой пункции до вмешательства.

Структура выборки пациентов в зависимости от варианта нарушений ритма и проводимости, по поводу которых проводилось вмешательство, представлена на рисунке 1. У 5 пациентов по результатам ЭФИ не было выявлено тахикардии.

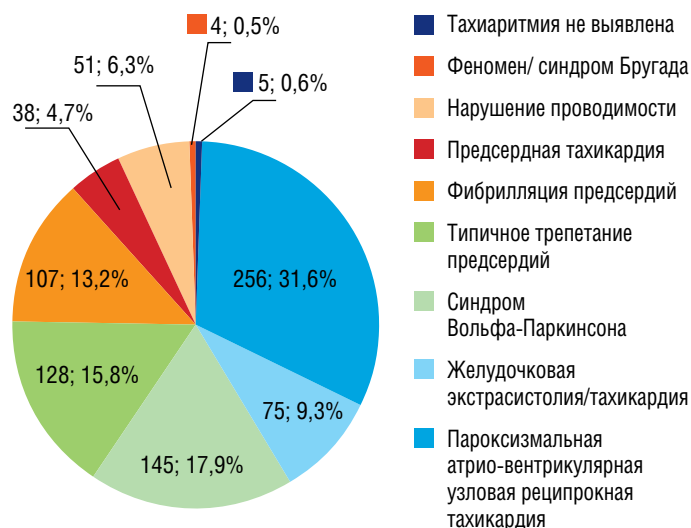


Рисунок 1. Варианты нарушений ритма/проводимости, по поводу которых выполнено вмешательство [собственные данные]

Figure 1. Variants of rhythm/conduction disorders for which the intervention was performed [own data]

Больным, принимавшим антикоагулянты по конкретным показаниям до вмешательства, данная группа препаратов отменялась за 24-48 часов до инвазивной процедуры. Пациенты, принимавшие антиагреганты (например, по поводу ангиопластики и стентирования коронарных или периферических артерий) продолжали их прием независимо от проводимого вмешательства.

Для профилактики ТГВ у всех пациентов были использованы в различных сочетаниях следующие меры: лечебная компрессия нижних конечностей – в виде компрессионного трикотажа или эластичного бинтования на время иммобилизации; внутривенное введение нефракционированного гепарина во время вмешательства; подкожное введение эноксапарина натрия в профилактической дозе (40 мг) в первые сутки после ЭФИ/катетерной аблации. Болюсная доза нефракционированного гепарина для внутривенного введения определялась, исходя

из массы тела: 70 ЕД/кг при работе в правых отделах сердца, не менее 100 ЕД/кг массы тела при работе в левых отделах. Также гепарин вводился дополнительно во время вмешательства для поддержания активированного времени свертывания на уровне не менее чем 300-350 секунд. С целью профилактики геморрагических осложнений применялось охлаждение до 1,5-2 часов (с перерывами) места пункции с помощью пузыря со льдом. На 1 или 2 день после вмешательства всем пациентам проводилось контрольное УЗИ места доступа с целью исключения тромботических и геморрагических сосудистых осложнений. При выявленном ТГВ назначались оральные и парентеральные антикоагулянты: эноксапарин натрия, варфарин, ривароксабан или дабигатран.

Статистическая обработка данных была проведена с использованием встроенных статистических функций приложения Excel офисного пакета Microsoft Office 2016, а также программы RStudio 2023.12.1 Build 402 (Posit Software, PBC) и языка программирования R версии 4.4.1. При описании количественных переменных были использованы среднее значение и стандартное отклонение $\text{Mean} \pm \text{SD}$ и медиана, 25% и 75% квартили Median (Q1; Q3); качественные переменные описаны в виде долей (%) по группам и по всей выборке. При сравнении показателей независимых групп использовался критерий Манна-Уитни (для количественных показателей) и точный критерий Фишера или критерий χ^2 Пирсона (для качественных показателей). Различия групп признавались статистически значимыми, если p -критерий был менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ТГВ после вмешательства определялся у 113 (16,4%) пациентов, но только 19 (2,8%) из них имели признаки флотирующего тромбоза или тромботическую окклюзию бедренной вены. Клинически значимые геморрагические осложнения были отмечены в 18 (2,6%) случаях, в том числе у 12 (1,7%) больных образовавшаяся после пункции гематома приводила к экстравазальной компрессии бедренной вены. У 138 (20,0%) пациентов наблюдалась достаточно выраженная имбиция мягких тканей бедра. Случаев ретроперитонеального кровотечения в нашей выборке пациентов зарегистрировано не было. 7 (1,0%) больных имели как серьезные геморрагические, так и тромботические осложнения. Наличие артериовенозного соустья после вмешательства было выявлено у 13 (1,9%) па-

циентов. Более подробно данные по сосудистым осложнениям представлены в таблице 1.

Таблица 1. Сосудистые осложнения после аритмологических катетерных вмешательств [собственные данные]

Table 1. Vascular complications after arrhythmia-related catheter intervention [own data]

Вариант осложнения	Количество пациентов n, (%)
<i>Тромботические осложнения, из них:</i>	<i>113 (16,4%)</i>
пристеночный тромбоз	110 (97,3%)
окклюзирующий тромбоз	2 (1,8%)
тромбоз с признаками флотации	17 (15,9%)
<i>Геморрагические осложнения, из них</i>	<i>146 (21,2%)</i>
Имбиция мягких тканей	138 (20,0%)
Псевдоаневризма	1 (0,7%)
Пульсирующая гематома	6 (4,1%)
Гематома с экстравазальной компрессией вены	12 (8,2%)
<i>Артериовенозное соустье</i>	<i>13 (1,9%)</i>

Эффективность методов профилактики тромботических осложнений

По результатам нашей работы влияние методов профилактики на риск развития ТГВ существенно различалось. Так, статистически значимая эффективность была подтверждена для эластичного бинтования/ношения компрессионного трикотажа – как в случае начала его применения до вмешательства ($p < 0,001$), так и сразу после него ($p < 0,001$). Однократная инъекция эноксапарина натрия в течение первые сутки не имела четкой связи со снижением риска тромбозов ($p = 0,056$), но при интраоперационном внутривенном введении гепарина ТГВ наблюдался реже ($p < 0,001$). В то же время дополнительный анализ показал неоднозначную зависимость эффективности профилактики от применяемых доз антикоагулянтов (табл. 2).

Геморрагические осложнения

При анализе случаев клинически значимых геморрагических осложнений (псевдоаневризмы, пульсирующей гематомы, ге-

Таблица 2. Эффективность и безопасность мер профилактики ТГВ после аритмологического катетерного вмешательства [собственные данные]

Table 2. Efficacy and safety of measures to prevent DVT after arrhythmia-related catheter intervention [own data]

Показатель	Тромбоз есть, n=113	Тромбоза нет, n=575	Значение p -критерия
Лечебная компрессия нижних конечностей до вмешательства, n (%)	41 (36,6%)	320 (62,3%)	<0,001
Лечебная компрессия нижних конечностей после вмешательства, n (%)	82 (73,2%)	449 (87,4%)	<0,001
Эноксапарин натрия после вмешательства, n (%)	49 (43,8%)	276 (53,7%)	0,056
Нефракционированный гепарин во время вмешательства, n (%)	69 (61,6%)	402 (78,2%)	<0,001
Суммарная доза эноксапарина натрия, мг	56,6 $\pm$ 33,5	68,1 $\pm$ 30,0	0,012
Суммарная доза гепарина, Ед/кг	77,9 $\pm$ 34,9	61,1 $\pm$ 27,8	0,001
Отсутствие мер профилактики, n (%)	2 (1,8%)	18 (3,5%)	0,349
Длительность иммобилизации, часов	18,9 $\pm$ 7,0	18,6 $\pm$ 3,0	0,537

матомы с экстравазальной компрессии бедренной вены) такие методы профилактики ТГВ, как эластичное бинтование нижних конечностей и применение компрессионного трикотажа до/после вмешательства, факт интраоперационного введения гепарина и послеоперационного введения эноксапарина натрия не влияли на частоту развития осложнения. Статистически значимой разницы в дозе введенных антикоагулянтов у пациентов с геморрагическими осложнениями и без них получено не было. Подробные данные анализа представлены в [таблице 3](#).

Отдельно был проведен анализ связи между случаями имбиции мягких тканей после вмешательства и тромботическим и/или серьезным геморрагическим осложнением: такое сочетание наблюдалось у 62 (44,9%) пациентов с выраженным пропитыванием прилежащих тканей кровью, в то время как при отсутствии имбиции указанные осложнения были отмечены только у 76 (13,8%) больных ($p < 0,001$).

Лечение тромботических осложнений

Из 113 пациентов с ТГВ 22 (19,6%) относились к группе «динамического наблюдения» и не получали дополнительной терапии. В течение 3-х суток спонтанное рассасывание тромба наблюдалось у 6 из 22 (27,2%) больных. Оставшаяся группа из 91 пациента получала антикоагулянты. Также в 1 (0,9%) случае потребовалась имплантация кава-фильтра, а 2 (1,8%) пациента перенесли оперативное лечение ТГВ.

Парентеральное применение эноксапарина натрия в профилактической дозе 40 мг/сут. у 15/20 (75%) больных привело к полному исчезновению или существенному уменьшению размеров тромба; в лечебной дозе 1 мг/кг $\times$ 2 раза в сутки аналогичный результат отмечался в 40/44 (90%) случаев. Терапия пероральными антикоагулянтами (ривароксабан 15 мг $\times$ 2 раза в сутки/дабигатран 110 или 150 мг $\times$ 2 раза в сутки) показала эффективность – у 23/27 (85%) пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование показало высокую распространенность ТГВ после аритмологических катетерных вмешательств при рутинном использовании УЗИ места доступа, соответствующую данным современных исследований [3,8]. В то же время количество серьезных геморрагических осложнений оказалось в 6,5 раз ниже, чем количество тромбозов (16,4% против 2,6%), несмотря на периоперационное применение антикоагулянтов у большинства пациентов.

В качестве методов профилактики тромботических осложнений в нашей работе мы использовали те же приемы, что предлагают зарубежные исследователи [9]. Однако их эффективность оказалась существенно выше – ношение компрессионного трикотажа и эластичное бинтование нижних конечностей, как и

интраоперационное применение гепарина, привело к статистически значимому снижению частоты ТГВ. Введение эноксапарина натрия имело дозозависимый эффект (часть пациентов в первые сутки послеоперационного периода получала дозу более 40 мг при наличии показаний к применению антикоагулянтов в полной дозе, не связанных с возникновением ТГВ). Доза нефракционированного гепарина была несколько выше во время вмешательств, осложнившихся венозным тромбозом, что подразумевает активное интраоперационное использование антикоагулянтов у пациентов с большим количеством факторов риска ТГВ – при большей длительности процедуры, проведении аблации в левых отделах сердца и т.д. Применение парентеральных и пероральных антикоагулянтов после катетерного вмешательства подтвердило высокую эффективность даже для профилактических доз препаратов (эноксапарина), втрое превышая самостоятельные возможности фибринолитической системы организма.

У 18 пациентов с серьезными геморрагическими осложнениями после ЭФИ и РЧА не было выявлено статистически значимых отличий по частоте применения немедикаментозных и медикаментозных мер профилактики тромбозов. Положительного (снижение риска кровотечения) или отрицательного (увеличения риска тромбоза) эффекта от краткосрочного охлаждения места пункции также отмечено не было. Имбиция мягких тканей гораздо чаще наблюдалась у пациентов, получивших те или иные сосудистые осложнения, что может объясняться техническими трудностями и дополнительными манипуляциями при выполнении пункции бедренной вены у таких пациентов, и, соответственно, большим повреждением окружающих тканей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменение современных представлений о частоте тромботических осложнений после катетерных вмешательств приводит к необходимости более серьезного внимания к методам их профилактики и лечения. В нашем исследовании немедикаментозные методы лечебной компрессии нижних конечностей, рекомендуемые для хирургических вмешательств, снижали риск ТГВ также для малоинвазивных процедур ЭФИ и катетерной аблации; интра- и послеоперационное использование антикоагулянтов показало свою эффективность и безопасность как в плане профилактики, так и лечения тромбозов без увеличения риска кровотечений.

Полученные в настоящей работе результаты позволяют рекомендовать всем пациентам, планируемым на аритмологические катетерные вмешательства, активное использование методов профилактики ТГВ. Определение оптимального количества мер профилактики ТГВ и конкретных доз парентеральных антикоагулянтов должно стать предметом дальнейших исследований.

Таблица 3. Геморрагические осложнения после аритмологического катетерного вмешательства [собственные данные]

Table 3. Hemorrhagic complications after arrhythmia-related catheter intervention [own data]

Показатель	Геморрагическое осложнение есть, n=18	Геморрагического осложнения нет, n=669	Значение р-критерия
Лечебная компрессия нижних конечностей до вмешательства, n (%)	8 (44,4%)	353 (52,8%)	0,249
Лечебная компрессия нижних конечностей после вмешательства, n (%)	14 (77,8%)	517 (77,3%)	0,609
Эноксапарин натрия после вмешательства, n (%)	8 (44,4%)	317 (47,4%)	0,520
Нефракционированный гепарин во время вмешательства, n (%)	17 (94,4%)	455 (68,0%)	0,102
Суммарная доза эноксапарина натрия, мг	37,1 $\pm$ 40,7	34,6 $\pm$ 40,5	0,990
Суммарная доза гепарина, Ед/кг	78,1 $\pm$ 37,4	63,9 $\pm$ 29,7	0,201
Охлаждение места пункции (пузырь со льдом), n (%)	2 (11,1%)	50 (7,5%)	0,997

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

1. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV et al., Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJ, De Potter TJ, Dwight J, Guasti L, Hanke T, Jaarsma T, Lettino M, Løchen ML, Lumbers RT, Maesen B, Mølgaard I, Rosano GM, Sanders P, Schnabel RB, Suwalski P, Svennberg E, Tamargo J, Tica O, Traykov V, Tzeis S, Kotecha D; ESC Scientific Document Group. Linee guida ESC 2024 per la gestione della fibrillazione atriale in collaborazione con la European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) [2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2025 Feb;26(2 Suppl 1):e1-e104. Italian. PMID: 39898766. <https://doi.org/10.1714/4419.44150>
2. Руководство по кардиологии под редакцией академика Чазова Е.И./ сост. Чазов Е.И.. – М.: Практика, 2014. – Т.3. – 657-693с. ISBN 978-5-89816-130-9 [Handbook of cardiology edited by academician E.I. Chazov / compiled by E.I. Chazov. – M.: Praktika, 2014. – V.3. – 657-693 p. ISBN 978-5-89816-130-9]
3. Логинова А.И., Кропачева Е.С., Майков Е.Б., Балахонова Т.В. Венозные тромбозы после катетерных абляций. Особенности диагностики, эффективности и безопасность различных режимов антикоагулянтной терапии. *Кардиологический вестник*. 2019;14(1):12-17. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20191401112> [Loginova AI, Kropacheva ES, Maykov EB, Balakhonova TV. Venous thrombosis after catheter ablation. Features of diagnostics, efficacy and safety of different regimens of anticoagulant therapy. *Russian Cardiology Bulletin*. 2019;14(1):12-17. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20191401112>]
4. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med*. 2008 Aug 28;359(9):938-49. PMID: 18753650. <https://doi.org/10.1056/NEJMr0801082>
5. Попов С.В., Давтян К.В., Шубик Ю.В., Артюхина Е.А., Базаев В.А., Баталов Р.Е., Бокерия Л.А., Бубнова М.Г., Выговский А.Б., Голицын С.П., Голухова Е.З., Зенин С.А., Иваницкий Э.А., Иртыга О.Б., Канорский С.Г., Ковалев А.С., Криволапов С.Н., Лебедев Д.С., Мамчур С.Е., Медведев М.М., Миллер О.Н., Михайлов Е.Н., Неминуший Н.М., Новикова Н.А., Ревешвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Романов А.Б., Сергуладзе С.Ю., Сопов О.В., Татарский Б.А., Термосесов С.А., Филатов А.Г., Харлап М.С., Школьников М.А., Яшин С.М. Наджелудочковые тахикардии. Клинические рекомендации 2025. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(7):6448. EDN: ZLGSCN. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-6448> [Popov S.V., Davtyan K.V., Shubik Yu.V., Artyukhina E.A., Bazaev V.A., Batalov R.E., Bokeria L.A., Bubnova M.G., Vygovsky A.B., Golitsyn S.P., Golukhova E.Z., Zenin S.A., Ivanitsky E.A., Irtyuga O.B., Kanorsky S.G., Kovalev A.S., Krivolapov S.N., Lebedev D.S., Mamchur S.E., Medvedev M.M., Miller O.N., Mikhailov E.N., Neminishchy N.M., Novikova N.A., Revishvili A.Sh., Rzaev F.G., Romanov A.B., Serguladze S.Yu., Sopov O.V., Tatarsky B.A., Thermosesov S.A., Filatov A.G., Kharlap M.S., Shkolnikova M.A., Yashin S.M. 2025 Clinical practice guidelines for Supraventricular tachycardias. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(7):6448. (In Russ.) EDN: ZLGSCN. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-6448>]
6. Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Неминуший Н.М., Голухова Е.З., Бабокин В.Е., Березницкая В.В., Васичкина Е.С., Гарькина С.В., Голицын С.П., Давтян К.В., Дупляков Д.В., Заклязьминская Е.В., Зенин С.А., Иваницкий Э.А., Ильдарова Р.А., Комолятова В.Н., Костарева А.А., Кучинская Е.А., Лайович (Нестеренко) Л.Ю., Лебедева В.К., Любимцева Т.А., Макаров Л.М., Мамчур С.Е., Медведев М.М., Миронов Н.Ю., Митрофанова Л.Б., Попов С.В., Ревешвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Романов А.Б., Татарский Р.Б., Термосесов С.А., Усумуева М.Д., Харлап М.С., Царегородцев Д.А., Школьников М.А., Шлевков Н.Б., Шляхто Е.В., Шубик Ю.В., Яшин С.М. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4600. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4600> [Lebedev D.S., Mikhailov E.N., Neminishchy N.M., Golukhova E.Z., Babokin V.E., Bereznitskaya V.V., Vasichkina E.S., Garkina S.V., Golitsyn S.P., Davtyan K.V., Duplyakov D.V., Zaklyazminskaya E.V., Zenin S.A., Ivanitsky E.A., Ildarova R.A., Komolyatova V.N., Kostareva A.A., Kuchinskaya E.A., Lajovich (Nesterenko) L.Yu., Lebedeva V.K., Lyubimtseva T.A., Makarov L.M., Mamchur S.E., Medvedev M.M., Mironov N.Yu., Mitrofanova L.B., Popov S.V., Revishvili A.Sh., Rzaev F.G., Romanov A.B., Tatarsky R.B., Thermosesov S.A., Utsumueva M.D., Kharlap M.S., Tsaregorodtsev D.A., Shkolnikova M.A., Shlevkov N.B., Shlyakhto E.V., Shubik Yu.V., Yashin S.M. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4600. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4600>]
7. Селиверстов Е.И., Лобастов К.В., Илюхин Е.А., Апханова Т.В., Ахметзянов Р.В., Ахтямов И.Ф., Баринев В.Е., Бахметьев А.С., Белов М.В., Бобров С.А., Божкова С.А., Бредихин Р.А., Булатов В.Л., Вавилова Т.В., Варданян А.В., Воробьева Н.А., Гаврилов Е.К., Гаврилов С.Г., Головина В.И., Горин А.С., Дженина О.В., Дианов С.В., Ефремова О.И., Жуковец В.В., Замятин М.Н., Игнатьев И.А., Калинин Р.Е., Камаев А.А., Каплунов О.А., Каримова Г.Н., Карпенко А.А., Касимова А.Р., Кательнищкая О.В., Кательницкий И.И., Каторкин С.Е., Князев Р.И., Кончугова Т.В., Копенкин С.С., Кошевой А.П., Кравцов П.Ф., Крылов А.Ю., Кульчицкая Д.Б., Лаберко Л.А., Лебедев И.С., Маланин Д.А., Матюшкин А.В., Мжаванадзе Н.Д., Моисеев С.В., Муштин Н.Е., Николаева М.Г., Пелевин А.В., Петриков А.С., Пирадов М.А., Пиханова Ж.М., Поддубная И.В., Порембская О.Я., Потапов М.П., Пырегов А.В., Рачин А.П., Рогачевский О.В., Рябинкина Ю.В., Сапелкин С.В., Сонькин И.Н., Сорока В.В., Сушков С.А., Счастливцев И.В., Тихилов Р.М., Трякин А.А., Фокин А.А., Хороненко В.Э., Хрустов М.В., Цатурян А.Б., Цед А.Н., Черкашин М.А., Чечулова А.В., Чуйко С.Г., Шиманко А.И., Шмаков Р.Г., Явелов И.С., Яшкин М.Н., Кириенко А.И., Золотухин И.А., Стойко Ю.М., Сучков И.А. Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов. *Флебология*. 2023;17(3):152–296. <https://doi.org/10.17116/flebo202317031152> [Seliverstov EI, Lobastov KV, Ilyukhin EA, et al. Prevention, Diagnostics and Treatment of Deep Vein Thrombosis. Russian Experts Consensus. *Journal of Venous Disorders*. 2023;17(3):152-296. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/flebo202317031152>]
8. Bruce C, Saraf K, Rogers S, El-Omar M, Kirkwood G, Kelland NF, Shah D, Chail S, Fullwood C, Wright M, Jamil-Copley S, Fox D, Abozguia K, Thachil J, McCollum C, Morris GM. Deep Vein Thrombosis is Common After Cardiac Ablation and Pre-Procedural D-Dimer Could Predict Risk. *Heart Lung Circ*. 2022 Jul;31(7):1015-1022. Epub 2022 Mar 14. PMID: 35301985. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2022.01.014>
9. Burstein B, Barbosa RS, Samuel M, et al. Prevention of venous thrombosis after electrophysiology procedures: a survey of national practice. *J Interv Card Electrophysiol*. 2018;53(3):357-363. <https://doi.org/10.1007/s10840-018-0461-9>

***Крымукова М.А., Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Гаглоева Д.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П.**

ПРИМЕНЕНИЕ ФИКСИРОВАННОЙ ДОЗЫ КАВУТИЛИДА В СРАВНЕНИИ С АМИОДАРОНОМ ПРИ ПАРОКСИЗМАХ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Федеральное бюджетное государственное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация

Сведения об авторах:

Автор, ответственный за переписку: Крымукова Марина Анзоровна, аспирант, отдел клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма и проводимости сердца, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15а, г. Москва 121552, Российская Федерация, e-mail: krimukmarina@mail.ru, SPIN-код: 9844-2013, ORCID: 0000-0002-4620-6181

Миронов Николай Юрьевич, д.м.н., старший научный сотрудник, лаборатория интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма, проводимости сердца и синкопальных состояний, отдел клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, e-mail: nikmir.7ko@gmail.com, SPIN-код: 3542-5572, ORCID: 0000-0002-6086-6784,

Юричева Юлия Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник, отдел клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, e-mail: yu-minkova@yandex.ru, SPIN-код: 8329-3595, ORCID: 0000-0002-5532-6345

Гаглоева Диана Артуровна, врач-кардиолог, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, e-mail: gagloeva3005@gmail.com, SPIN-код: 6554-8580, ORCID: 0000-0002-9295-6813

Соколов Сергей Федорович, к.м.н., ведущий научный сотрудник, отдел клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, e-mail: sokolov@astrocard-meditek.ru, SPIN-код: 5551-8391, ORCID: 0000-0001-5418-7796

Голицын Сергей Павлович, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, e-mail: golitsyn@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9913-9974

РЕЗЮМЕ

Цель. Целью данного исследования является сравнительная оценка однократного применения фиксированной минимальной дозы кавутилида (рефралона; Россия; ФГБУ НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова Минздрава России) 350 мкг с амиодароном с точки зрения эффективности и безопасности при лечении пароксизмов фибрилляции и трепетания предсердий.

Материалы и методы. В исследование были включены 62 пациента с пароксизмами фибрилляции, трепетания предсердий, разделённые на две группы (по 31 пациенту в каждую). Первой группе однократно вводили фиксированную дозу кавутилида 350 мкг, второй — амиодарон в стартовой дозе 5 мг/кг с возможным продолжением инфузии до 1200 мг в случае недостижения восстановления синусового ритма. Пациенты были сопоставимы по основным клинико-инструментальным показателям за исключением большего веса и длительности анамнеза аритмии в группе амиодарона. Оценивалась эффективность кардиоверсии (восстановление синусового ритма в течение 1 и 24 часов, время до момента восстановления ритма, снижение частоты сердечных сокращений, достижение «мягкого» контроля частоты, отсутствие устойчивых рецидивов) и безопасность (наличие серьёзных сердечно-сосудистых осложнений, желудочно-кишечных нарушений ритма, удлинение интервала QT/QTc, значимых эпизодов брадикардии и пауз, артериальной гипотензии).

Результаты. В группе кавутилида восстановление синусового ритма в течение

не 1 часа достигнуто у 87,1% пациентов, в группе амиодарона — у 19,4% ($p<0,001$). Через 24 часа синусовый ритм регистрировался у 93,3% и 64,5% соответственно ($p=0,011$). Время до момента восстановления ритма оказалось значительно меньше у пациентов группы кавутилида (медиана 8,00 [5,00; 13,00] минут против 140,00 [60,75; 240,00] минут у пациентов группы амиодарона; $p<0,001$). Частота рецидивов, снижение частоты сердечных сокращений и достижение «мягкого» контроля частоты не различались статистически. Острые сердечно-сосудистые события, желудочковые тахикардии не были зарегистрированы ни в одной из групп. Удлинение интервала QT/QTc встречалось реже (у 2 пациентов, 6,5%, против 5 пациентов, 16,1%; $p=0,425$) и продолжалось значительно меньше времени после применения кавутилида. Артериальная гипотензия наблюдалась у 2 больных (6,5%) в группе амиодарона. **Заключение.** Высокая эффективность и безопасность однократного применения фиксированной дозы кавутилида 350 мкг для медикаментозной кардиоверсии пароксизмов фибрилляции и трепетания предсердий демонстрируют меньший риск аритмогенного действия препарата и возможность сокращения времени наблюдения пациентов как в палатах интенсивной терапии, так и в стационарных условиях в целом. Эти преимущества делают фиксированную дозу кавутилида перспективной для амбулаторного применения.

Ключевые слова: медикаментозная кардиоверсия, фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, амиодарон, рефралон (кавутилид)

Финансирование: нет.

Конфликт интересов. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов или личных отношений, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация о соблюдении этических норм. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования получил одобрение локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, дали

добровольное информированное согласие и подписали соответствующие документы.

Вклад авторов: Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке. Авторский вклад (по системе Credit): Крымукова М.А. — концептуализация, методология, формальный анализ, создание черновика рукописи; Миронов Н.Ю. — концептуализация, методология, формальный анализ, создание рукописи и её редактирование, руководство исследованием; Юричева Ю.А. — ресурсы; Гаглоева Д.А. — проведение исследования; Соколов С.Ф. — ресурсы; Голицын С.П. — руководство исследованием.

✉ KRIMUKMARINA@MAIL.RU

Для цитирования: Крымукова М.А., Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Гаглоева Д.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П. Применение фиксированной дозы кавутилида в сравнении с амиодароном при пароксизмах фибрилляции предсердий. Евразийский кардиологический журнал. 2025;(4):88-94. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2025-4-88-94>

Рукопись получена: 20.08.2025 | **Рецензия получена:** 22.10.2025 | **Принята к публикации:** 06.11.2025

© Группа авторов, 2025

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>



*Marina A. Krymukova, Nikolay Yu. Mironov, Yulia A. Yuricheva,
Diana A. Gagloeva, Sergey F. Sokolov, Sergey P. Golitsyn

CAVUTILIDE (FIXED DOSE) VERSUS AMIODARONE IN PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION

A.L. MYASNIKOV RESEARCH INSTITUTE OF CARDIOLOGY, E.I. CHAZOV NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER OF
CARDIOLOGY, 15 A ACADEMICIAN CHAZOV STREET, MOSCOW 121552, RUSSIAN FEDERATION

Information about authors:

***Corresponding author: Marina A. Krymukova**, postgraduate student, Department of Clinical Electrophysiology and X-ray Surgical Methods for the Treatment of Cardiac Rhythm and Conduction Disorders, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 15 a Academician Chazov street, Moscow 121552, Russian Federation, e-mail: krimukmarina@mail.ru, SPIN-код: 9844-2013, ORCID: 0000-0002-4620-6181

Nikolay Yu. Mironov, Dr. of Scien. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Interventional Methods for Diagnosis and Treatment of Heart Rhythm Disorders, Cardiac Conduction and Syncope, Department of Clinical Electrophysiology and X-ray Surgical Methods for the Treatment of Heart Rhythm Disorders, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, e-mail: nikmir.7ko@gmail.com, SPIN-код: 3542-5572, ORCID: 0000-0002-6086-6784,

Yulia A. Yuricheva, Cand. of Scien. (Med.), senior researcher, Department of Clinical Electrophysiology and X-ray Surgical Methods for the Treatment of Heart Rhythm Disorders, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, e-mail: yu-minkova@yandex.ru, SPIN-код: 8329-3595, ORCID: 0000-0002-5532-6345

Diana A. Gagloeva, cardiologist, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, e-mail: gagloeva3005@gmail.com, SPIN-код: 6554-8580, ORCID: 0000-0002-9295-6813

Sergey F. Sokolov, Cand. of Scien. (Med.), leading researcher, Department of Clinical Electrophysiology and X-ray Surgical Methods for the Treatment of Heart Rhythm Disorders, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, e-mail: sokolov@astrocard-meditek.ru, SPIN-код: 5551-8391, ORCID: 0000-0001-5418-7796

Sergey P. Golitsyn, Dr. of Scien. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Electrophysiology and X-ray Surgical Methods for the Treatment of Heart Rhythm Disorders, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, e-mail: golitsyn@umail.ru, ORCID: 0000-0001-9913-9974

SUMMARY

Aim. The purpose of this study is to compare the single use of a fixed minimum dose of cavutilid (refralon; Russian Federation, E.I. Chazov National Medical Cardiology Research Centre) 350 µg with amiodarone in patients with paroxysms of atrial fibrillation and flutter.

Materials and methods. The study included 62 patients with paroxysmal atrial fibrillation and flutter, divided into two groups (31 patients each). The first group received single fixed dose of cavutilid 350 µg, the second — amiodarone at a starting dose of 5 mg / kg with a possible continuation of the infusion up to 1200 mg in case of failure to achieve sinus rhythm recovery. The patients did not differ in main clinical and instrumental parameters, except for the higher weight and duration of medical history in the amiodarone group. The effectiveness of cardioversion (restoration of sinus rhythm within 1 and 24 hours, time to restoration of sinus rhythm, reduction of heart rate, achievement of "lenient" heart rate control, absence of sustained relapses) and safety (presence of serious cardiovascular complications, ventricular arrhythmias, prolongation of QT/QTc intervals, severe bradycardia and pauses >3,0 sec, arterial hypotension).

Results. In the cavutilid group, sinus rhythm restoration within 1 hour was achieved

in 87.1% of patients, in the amiodarone group — in 19.4% ($p < 0.001$). After 24 hours, sinus rhythm was registered in 93.3% and 64.5%, respectively ($p = 0.011$). Time to sinus rhythm restoration was significantly faster in patients of the cavutilid group (median 8.00 [5.00; 13.00] minutes versus 140.00 [60.75; 240.00] minutes for amiodarone; $p < 0.001$). The arrhythmia recurrence rate, heart rate reduction, and achievement of "lenient" frequency control did not differ statistically between the groups compared. Major adverse cardiovascular events and ventricular tachycardia were not reported in any of the groups. Prolongation of the QT/QTc interval was less common (in 2 patients, 6.5%, versus 5 patients, 16.1%; $p = 0.425$) and lasted significantly less time after the use of cavutilid. Arterial hypotension was observed in 2 patients (6.5%) only in the amiodarone group.

Discussion. The high efficacy and safety of a single fixed dose of cavutilid 350 µg for pharmacological cardioversion of atrial fibrillation and flutter paroxysms demonstrate low risk of arrhythmogenic effects of the drug and the possibility of reducing patient follow-up time both in intensive care units and in general inpatient setting. Taking these advantages into consideration, we may suggest that fixed dose of cavutilid 350 µg has potential for outpatient use.

Keywords: pharmacological cardioversion, atrial fibrillation, atrial flutter, amiodarone; rebralon (cavutilid)

Funding of the article. The study was conducted without financial support.

Conflict of interests. The article has 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.

Information on compliance with ethical standards. The study was conducted in accordance with the standards of good clinical practice and the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the local Ethics Committee of E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology. All the patients who participated in the study gave voluntary informed consent and signed

the relevant documents.

Authors' contributions. All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. CRediT author statement: Marina A. Krymukova. — conceptualization, methodology, formal analysis, writing — original draft; Nikolay Yu. Mironov — conceptualization, methodology, formal analysis, writing — review & editing, supervision; Yulia A. Yuricheva — resources; Diana A. Gagloeva — investigation; Sergey F. Sokolov — resources; Sergey P. Golitsyn — supervision.

✉ KRIMUKMARINA@MAIL.RU

For citation: Marina A. Krymukova, Nikolay Yu. Mironov, Yulia A. Yuricheva, Diana A. Gagloeva, Sergey F. Sokolov, Sergey P. Golitsyn. Cavutilide (fixed dose) versus amiodarone in paroxysmal atrial fibrillation. Eurasian heart journal. 2025;(4):88-94. (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2025-4-88-94>

Received: 20.08.2025 | **Revision Received:** 22.10.2025 | **Accepted:** 06.11.2025

© Collective of authors, 2025

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 России сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующие позиции в списке причин временной и стойкой утраты трудоспособности и смертности населения [1].

По данным популяционного исследования, количество пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) в мире в 2016 году составляло около 46,3 млн (примерно 1-2% населения), из которых значительная часть — лица трудоспособного возраста (45–69 лет). [2,3].

Медикаментозная кардиоверсия (МКВ) и последующая антиаритмическая терапия остаются основными способами восстановления синусового ритма (СР) и предупреждения рецидивов при ФП и трепетания предсердий (ТП), при этом выбор антиаритмического препарата определяется не только эффективностью, но и его безопасностью.

Амиодарон на сегодняшний день является наиболее часто применяемым лекарственным препаратом при купировании недавно возникших пароксизмов ФП и ТП, эффективность которого достигает от 34 до 95% в зависимости от используемой дозы препарата [4]. Следует отметить, что при внутривенном введении амиодарон проявляет, в первую очередь, свойства бета-адреноблокатора и блокатора кальциевых каналов (т.е., урежающее частоту сокращений желудочков действие), собственно антиаритмическое действие, связанное с блокированием калиевых каналов, реализуется в более поздние сроки. Вследствие этого восстановление СР при использовании амиодарона происходит в течение нескольких часов [5,6]. Частыми нежелательными эффектами внутривенно вводимого амиодарона являются снижение артериального давления (АД), флебиты в местах введения (что затрудняет периферический венозный доступ у пациентов с частыми рецидивами ФП/ТП), а также существенная нагрузка иодом способная провоцировать как тиреотоксикоз, так и значимый гипотиреоз [7,8].

Кавутирид (рефралон (Россия, ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России)) является российским антиаритмическим препаратом III класса, применяемым для МКВ. Препарат показал высокую эффективность как при персистирующей, так и при пароксизмальной формами ФП/ТП [9]. В ходе рандомизированного исследования были показаны преимущества кавутирида перед амиодароном, заключающиеся в более высокой эффективности восстановления СР (96,7%; 57,1%; $p < 0,001$) и более быстром достижении результата (14 мин [7; 23] против 150 мин [82; 240]; $p < 0,001$) [10]. В настоящее время кавутирид применяется в виде серии последовательных введений в максимальной суммарной дозе до 30 мг/кг. Поскольку применение препарата сопровождается риском чрезмерного удлинения интервала QT и желудочкового аритмогенного действия (частота индукции полиморфной желудочковой тахикардии типа *torsade de pointes* [TdP] достигает 1,7-2%), препарат используется исключительно в блоках реанимации и интенсивной терапии с последующим наблюдением за пациентом в течение 24 часов [11].

Следует отметить, что в клинических исследованиях с участием пациентов с пароксизмальной формой ФП/ТП были отмечены более высокие показатели эффективности кавутирида, при этом восстановление СР чаще отмечалось после введения меньших доз препарата (5 мг/кг и 10 мг/кг) и реже сопровождалось нежелательными эффектами [12]. С практической точки зрения представляет интерес исследование однократного применения минимальной фиксированной дозы кавутирида у пациентов с недавно возникшими пароксизмами ФП/ТП, поскольку такой способ введения может существенно упростить процедуру медикаментозной кардиоверсии, снизить

вероятность ошибок медицинского персонала и, в случае демонстрации преимуществ в сравнении с эталонным методом купирования пароксизмов (применением амиодарона), иметь перспективы для применения в амбулаторных условиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Одобрение на проведение исследования получено от независимого этического комитета клинических исследований 16.10.2023 г.

В целях проведения сравнительной оценки результатов применения минимальной расчетной фиксированной дозы рефралона (Россия, ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России) 350 мг с эталонным способом восстановления СР амиодароном выполнено исследование, в которое вошли данные 62 пациентов. Первой группе (n=31) внутривенно однократно вводилась фиксированная доза кавутирида 350 мг. Пациентам второй группы (n=31) применялось введение амиодарона из расчета 5 мг/кг массы тела, разведенным в 250 мл 5% раствора глюкозы в течение 20-60 мин в зависимости от переносимости препарата, при отсутствии эффекта (восстановление СР не произошло в течение 60 мин от момента начала введения препарата) продолжалась инфузия препарата в дозе 100 мг/час до достижения суммарной дозы 1200 мг. Набор пациентов осуществлялся с учетом достижения максимального соответствия исследуемой группе по форме (ФП или ТП) и длительности купируемого пароксизма аритмии. Сравнительная характеристика пациентов обеих исследуемых групп представлена в [таблице 1](#).

В соответствии с результатами проведенного сравнения, пациенты в группе амиодарона имели достоверно больший вес и достоверно более длительную продолжительность анамнеза нарушений ритма сердца.

Критерии эффективности в обеих исследуемых группах оценивались по:

1. факту восстановления СР в течение 1 часа;
2. факту восстановления СР в течение 24 часов;
3. снижению частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 10 уд./мин и более от исходных значений на фоне ФП/ТП;
4. достижению «мягкого» контроля частоты (достижение ЧСС менее 100 уд./мин);
5. отсутствию устойчивых рецидивов за период 24-часового наблюдения.

Критериями безопасности использования препаратов считались отсутствие:

1. острых сердечно-сосудистых осложнений;
2. удлинения интервала QT/QTc более 500 мс;
3. развития желудочковых нарушений ритма;
4. брадикардии менее 50 уд./мин;
5. пауз более 3 сек на фоне синусового ритма и более 5 сек на фоне ФП/ТП;
6. артериальной гипотензии.

Статистический анализ.

Для статистической обработки данных использовалась программа StatTech v. 4.9.4. Количественные переменные оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Выборочное распределение нормальных количественных показателей описывалось с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). При отсутствии нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение

процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях минимального ожидаемого явления менее 10). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении применения фиксированной дозы рефралона (Россия, ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России) 350 мкг с амиодароном было установлено, что восстановление СР в течение 1 ч. отмечалось у 87,1% (у 27 из 31 пациента) и 19,4% (у 6 из 31 пациента) соответственно, $p < 0,001$. По истечении 24 часов СР регистрировался у 93,3% (28 из 31) в группе кавутилида и у 64,5% (20 из 31) в группе амиодарона ($p = 0,011$) (рис. 1).

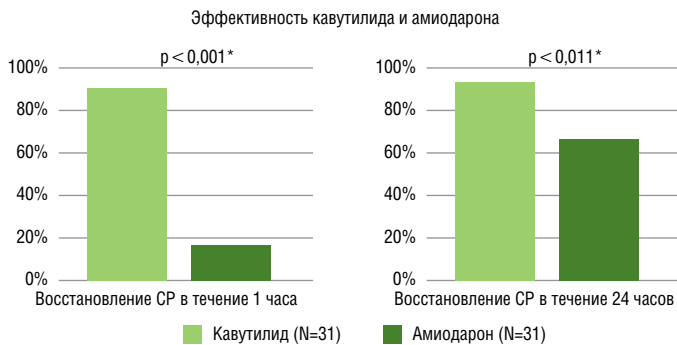


Рисунок 1. Эффективность восстановления синусового ритма через 1 ч и 24 ч в группах кавутилида и амиодарона [собственные данные]

Figure 1. Efficacy of sinus rhythm restoration after 1 hour and 24 hours in the cavutildid and amiodarone groups [own data]

Примечание/Note: СР – синусовый ритм (sinus rhythm), p – значение критерия достоверности (p value according to Fisher's test). Значение p получено с помощью точного критерия Фишера, * – статистически значимые различия (statistically significant differences).

Время до момента купирования ФП после введения рефралона (Россия, ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России) составило 8,00 [5,00; 13,00] минут, а после введения амиодарона – 140,00 [60,75; 240,00] минут; $p < 0,001$ (табл. 2). Таким образом, однократное применение фиксированной дозы кавутилида 350 мкг позволило достичь достоверно более быстрого восстановления СР у достоверно большего количества пациентов в сравнении с амиодароном.

Устойчивые рецидивы ФП наблюдались в обеих группах: у одного пациента (5%) в группе амиодарона регистрировалось непрерывное рецидивирование аритмии на протяжении 2-х часов с последующим восстановлением и стойким удержанием СР. После восстановления ритма посредством введения 350 мкг кавутилида у 2 пациентов (7,2%; $p = 0,095$) регистрировались рецидивы ФП, максимальной продолжительностью до 10 минут, удовлетворительно переносимые пациентами. В обоих случаях отмечалось спонтанное восстановление СР без дополнительных вмешательств.

Также по результатам проведенного анализа не было выявлено достоверных различий в вероятности снижения ЧСС на фоне сохранения ФП и вероятности достижения критериев «мягкого контроля» ЧСС при использовании исследуемых препаратов (табл. 2).

Острые сердечно-сосудистые осложнения, развитие жизнеугрожающих тахикардий, включая Torsade de pointes, а также паузы, длительностью более 3 сек, во время и после введения сравниваемых препаратов не были обнаружены ни у одного из пациентов (табл. 3).

И при использовании амиодарона (в 16,1% случаев), и при использовании кавутилида (в 6,5% случаев; $p = 0,425$) отмечались случаи удлинения интервала QT/QTc, которые были зарегистрированы после восстановления СР (рис. 2). Максимальные значения интервалов QT и QTc после применения амиодарона составили 525 мс и были зарегистрированы через 6 часов с момента введения препарата. В группе рефралона

Таблица 1. Клинико-инструментальная характеристика пациентов в группах кавутилида и амиодарона [собственные данные]

Table 1. Clinical and instrumental characteristics of patients in the cavutildid and amiodarone groups [own data]

Оцениваемые показатели	Кавутилид, (n-31)	Амиодарон, (n-31)	Значение P
Пол (женский/мужской), n	16/15	18/13	0,445
Возраст (лет), M±SD	65,58±11,96	67,06±8,11	0,570
Вес (кг), M±SD	80,63±11,37	89,16±18,69	0,034*
Рост (см), M±SD	171,42±9,70	173,39±8,27	0,394
ИМТ (кг/м²), M±SD	27,27±3,60	28,40±4,34	0,130
Наличие ГБ, n	22 (71%)	28 (90,3%)	0,106
Наличие ИБС, n	5 (16,13%)	7 (22,6%)	0,749
Наличие ХСН, n	3 (9,7%)	6 (19,4%)	0,473
Размер ЛП (см) по данным трансторакальной ЭХО-КГ, M±SD	4,20±0,64	4,29±0,50	0,111
Объем ЛП (мл) по данным трансторакальной ЭХО-КГ, M±SD	73,74±18,71	74,58±24,05	0,879
Форма аритмии (ФП/ ТП), n	24/7	26/5	0,437
Длительность пароксизма (часы), Me [Q25; Q75]	20,00 [2,00; 52,00]	24,00 [17,00; 72,00]	0,099
Длительность анамнеза ФП, (месяцы), Me [Q25; Q75]	42,00 [3,00; 72,00]	84,00 [30,00; 138]	0,020*
Количество баллов по шкале CHA2DS2VASc, Me [Q25; Q75]	3,00 [2,00; 4,00]	2,00 [1,50; 3,00]	0,081

Примечание/Note: ГБ – гипертоническая болезнь (arterial hypertension), ИБС – ишемическая болезнь сердца (coronary artery disease), КРИБ – криоизоляция (cryoballoon ablation), КТИ – кавотрикуспидальный истмус (cavothricuspid isthmus), ЛВ – легочные вены (pulmonary vein), ЛП – левое предсердие (left atrium), РЧА – радиочастотная катетерная абляция (radiofrequency ablation), ТП – трепетание предсердий (atrial flutter), ФП – фибрилляция предсердий (atrial fibrillation), ХСН – хроническая сердечная недостаточность (chronic heart failure), p – значение критерия достоверности (p value), n – абсолютное количество пациентов (absolute number of patients), Me – медиана, [25;75] – 25-й и 75-й перцентиль (median, [25;75] – 25th and 75th percentiles), M±SD – средние арифметические величины и стандартные отклонения (arithmetic averages and standard deviations).

(Россия, ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России) максимальные значения QT и QTc составили 510 мс и 551 мс и были зарегистрированы тотчас после восстановления СР в течение первого часа наблюдения.

При анализе данных суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, проводимого во время исследования, были выявлены различия в изменении длительности интервалов QT/QTc при ис-

пользовании сравниваемых препаратов. После введения кавутилида в дозе 350 мкг длительность интервалов QT/QTc начинала нарастать сразу, достигая максимальных значений в течение 30 минут с последующим снижением до исходных значений уже через 4 часа. На фоне введения амиодарона увеличение длительности интервалов QT/QTc отмечалось в более поздние сроки, максимальные значения регистрировались через 6 ча-

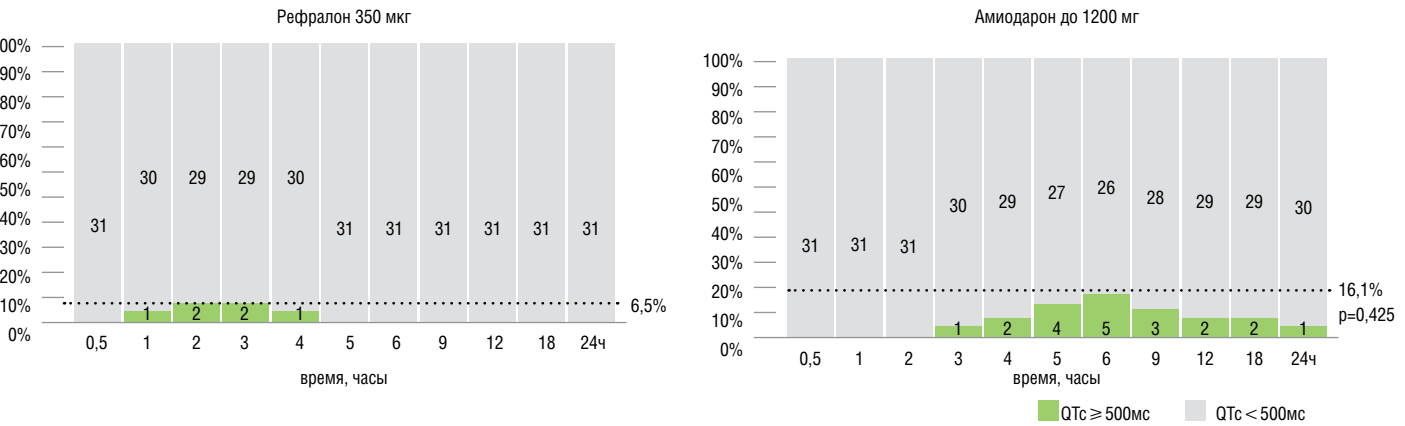


Рисунок 2. Количество пациентов с удлинением QTc>500мс в течение 24ч. после введения рефралона (Россия, ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России) (А) и амиодарона (Б) [собственные данные]

Figure 2. Number of patients with QTc prolongation >500ms within 24 hours after administration of refralon (A) and amiodarone (B) [own data]

Таблица 2. Оценка критериев эффективности в обеих исследуемых группах [собственные данные]
Table 2. Assessment of efficacy in both study groups [own data]

Сравниваемый критерий эффективности	Кавутилд. (n-31)	Амиодарон, (n-31)	Значение Р
Первичные критерии:			
- восстановление СР в течение 1 ч;	27 из 31 (87,1%)	6 из 31 (19,4%)	<0,001*
- восстановление СР в течение 24 ч.	28 из 31 (93,3%)	20 из 31 (64,5%)	0,011*
Вторичные критерии:			
- время до восстановления СР;	8,00 [5,00; 13,00]	140,00 [60,75; 240,00]	<0,001*
- снижение ЧСС на 10 уд. /мин и более от исходных значений на фоне сохраняющейся ФП/ТП;	2 из 3 (66,6%)	8 из 11 (72,7%)	0,442
- достижение ЧСС <100 уд. /мин («мягкий контроль» ЧСС) при сохранении аритмии;	1 из 3 (33%)	8 из 11 (72,7%)	0,075
- отсутствие устойчивых (длительностью более 30 секунд) рецидивов ФП/ТП в течение 24 часов после успешного восстановления СР.	26 из 28 (92,8%)	19 из 20 (95%)	0,095

Примечание/Note: СР – синусовый ритм (sinus rhythm), ЧСС – частота сердечных сокращений (heart rate), ФП – фибрилляция предсердий (atrial fibrillation), ТП – трепетание предсердий (atrial flutter), р – значение критерия достоверности (p value), n – абсолютное количество пациентов (absolute number of patients).

Таблица 3. Оценка критериев безопасности в обеих исследуемых группах [собственные данные]
Table 3. Assessment of safety in both study groups [own data]

Сравниваемый критерий безопасности	Кавутилд. (n-31)	Амиодарон, (n-31)	Значение Р
Острые сердечно-сосудистые осложнения	0	0	-
Желудочковое аритмогенное действие препаратов	0	0	-
Удлинение интервала QT>500 мс	2 (6,5%)	5 (16,1%)	0,425
Снижение ЧСС <50 уд. / мин	1 (3,2%)	1 (3,2%)	1,000
Увеличение ЧСС > чем на 20 уд. /мин от исходных значений	0	0	-
Развитие пауз более 3 сек. на СР, более 5 сек. на ФП	0	0	-
Артериальная гипотензия	0	2 (6,5%)	0,492

Примечание/Note: СР – синусовый ритм (sinus rhythm), ЧСС – частота сердечных сокращений (heart rate), ФП – фибрилляция предсердий (atrial fibrillation), р – значение критерия достоверности (p value), n – абсолютное количество пациентов (absolute number of patients).

сов. В дальнейшем отмечалось существенно более медленное сокращение их продолжительности, и через 24 часа длительность интервалов QT/QTc по-прежнему превышала их исходные значения.

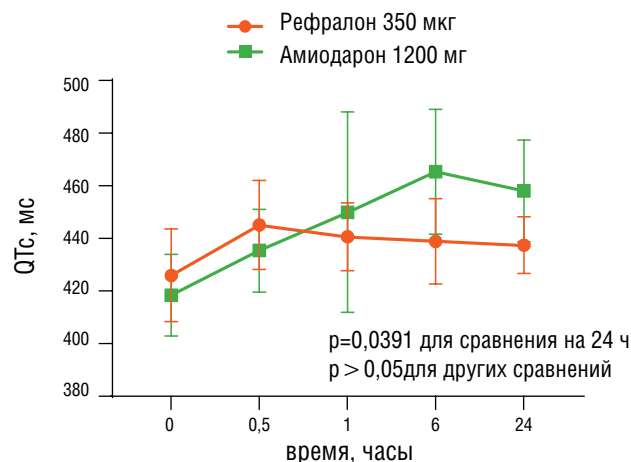


Рисунок 3. Динамика интервала QTc в течение 24ч. после введения рефралона (Россия, ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России) и амиодарона [собственные данные]

Figure 3. Dynamics of the QTc interval within 24 hours after administration of refralone and amiodarone [own data]

Применение амиодарона у 2 пациентов (6,5%) сопровождалось бессимптомным снижением систолического АД более чем на 20 мм рт. ст., что не требовало ограничения дозы препарата или дополнительных вмешательств. В группе кавутилида случаи снижения АД не отмечались.

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном нами исследовании впервые были получены данные об эффективности и безопасности применения минимальной фиксированной дозы рефралона (Россия, ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России) 350 мкг у пациентов с пароксизмами ФП и ТП. Во всех предшествовавших исследованиях препарат применялся в 3-этапной (10 мкг/кг – 10 мкг/кг – 10 мкг/кг) и 4-этапной (5 мкг/кг – 5 мкг/кг – 10 мкг/кг – 10 мкг/кг) схемах введения с постепенной эскалацией дозы до 30 мкг/кг. После однократного внутривенного введения кавутилида в дозе 350 мкг СР был восстановлен у 93,3% в течение 8,00 [5,00; 13,00] мин при отсутствии серьезных нежелательных эффектов у исследуемых пациентов.

Результаты ранее проведенного метаанализа сравнения эффективности применения амиодарона с плацебо и с пероральным и парентеральным использованием антиаритмических препаратов Ic класса (пропафенон, флекаинид), показывают, что амиодарон значительно эффективнее плацебо, восстановление СР происходит через 6-8 часов и количество восстановивших СР пациентов продолжает увеличиваться в течение 24 часов. По сравнению с пропафеноном и флекаинидом амиодарон также уступает по времени, необходимым для восстановления СР. Пропафенон и флекаинид полностью проявляли свои антиаритмические свойства уже через 1-2 часа. Однако к 24 часам различия в количестве восстановивших СР пациентов не были достоверно значимыми [13].

В ходе сравнения с амиодароном также были отмечены достоверные преимущества применения фиксированной дозы кавутилида 350 мкг, заключающиеся как в большей эффективности купирования ФП/ТП, так и в более быстром достижении результата (табл. 2). Дополнительным преимуществом

кавутилида перед амиодароном является отсутствие влияния на показатели артериального давления, что нашло своё подтверждение в отсутствии случаев артериальной гипотензии при использовании фиксированной дозы кавутилида.

Также, демонстрируя более высокую эффективность, рефралон (Россия, ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России) в дозе 350 мкг не приводил к более частому увеличению длительности интервалов QT/QTc (табл. 3). Анализ почасовой динамики данных интервалов QT/QTc показал, что чрезмерное увеличение продолжительности было зарегистрировано только в течение первых двух часов после введения кавутилида. Применение амиодарона, в свою очередь, сопровождалось более длительным (в течение 6-и часов) нарастанием длительности QT/QTc и последующим медленным снижением к 24 ч (рис. 3). Данные различия имеют важное практическое значение, заключающееся в возможностях ограничения сроков наблюдения за пациентами, восстановившими СР после введения фиксированной дозы кавутилида 350 мкг, двумя часами (период времени, в течение которого продолжается нарастание длительности QT/QTc и имеется риск желудочкового аритмогенного действия).

Ввиду высокой эффективности восстановления СР, быстроты достижения результата и благоприятного профиля безопасности, и описанных выше преимуществ перед амиодароном, однократное применение фиксированной дозы кавутилида имеет потенциальные перспективы применения в амбулаторных условиях, однако это предположение требует подтверждения в тщательно спланированных многоцентровых клинических исследованиях с участием более широкого контингента пациентов с пароксизмами ФП и ТП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Однократное внутривенное применение фиксированной дозы кавутилида 350 мкг является быстрым и эффективным способом купирования пароксизмов ФП и ТП, имеющим преимущества перед амиодароном и потенциальные перспективы расширения применения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

1. Самородская И.В., Старинская М.А., Бойцов С.А. Динамика региональных показателей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и когнитивных нарушений в России 2019-2021 годах. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(4):5256. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5256> [Samorodskaya I.V., Starinskaya M.A., Boytsov S.A. Changes of regional mortality rates from cardiovascular diseases and cognitive disorders in Russia over 2019-2021. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(4):5256. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5256>]
2. Шапкина М.Ю., Маздорова Е.В., Авдеева Е.М., Щербаклова Л.В., Рябиков А.Н., Hubacek J., Bobak M., Малутина С.К. Динамика частоты фибрилляции предсердий в российской популяционной выборке за 13 лет наблюдения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(8):3108. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3108> [Shapkina M.Yu., Mazdorova E.V., Avdeeva E.M., Shcherbakova L.V., Ryabikov A.N., Hubacek J.A., Bobak M., Malutina S.K. Changes in the prevalence of atrial fibrillation in the Russian population over a 13-year follow-up. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(8):3108. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3108>]
3. Колбин А.С., Мосикян А.А., Татарский Б.А. Социально-экономическое бремя фибрилляции предсердий в России: динамика за 7 лет (2010-2017 ГОДЫ). *Вестник аритмологии*. 2018;(92):42-48. [Kolbin A.S., Mosikyan A.A., Tatarsky B.A. Socioeconomic burden of atrial fibrillations in Russia: seven-year trends (2010-2017). *Journal of Arrhythmology*. 2018;(92):42-48. (In Russ.)]
4. Khan IA, Mehta NJ, Gowda RM. Amiodarone for pharmacological

- cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2003 Jun;89(2-3):239-48. PMID: 12767548. [https://doi.org/10.1016/s0167-5273\(02\)00477-1](https://doi.org/10.1016/s0167-5273(02)00477-1)
5. Freedman MD, Somberg JC. Pharmacology and pharmacokinetics of amiodarone. *J Clin Pharmacol.* 1991 Nov;31(11):1061-9. PMID: 1753010. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1991.tb03673.x>
6. Latini, R., Tognoni, G. & Kates, R.E. Clinical Pharmacokinetics of Amiodarone. *Clin Pharmacokinet.* 1984;9:136-156 (1984). <https://doi.org/10.2165/00003088-198409020-00002>
7. Trohman RG, Sharma PS, McAninch EA, Bianco AC. Amiodarone and thyroid physiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Trends Cardiovasc Med.* 2019 Jul;29(5):285-295. Epub 2018 Sep 20. PMID: 30309693; PMCID: PMC6661016. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2018.09.005>
8. Vorperian VR, Havighurst TC, Miller S, January CT. Adverse effects of low dose amiodarone: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Sep;30(3):791-8. PMID: 9283542. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(97\)00220-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(97)00220-9)
9. Миронов Н.Ю., Влодзяновский В.В., Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П., Розенштраух Л.В., Чазов Е.И. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2018;14(5):664-669. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-664-669> [Mironov N.Yu., Vlodzyanovskiy V.V., Yuricheva Yu.A., Sokolov S.F., Golitsyn S.P., Rosenstraukh L.V., Chazov E.I. Safety and Effectiveness of Electrical and Pharmacological Cardioversion in Persistent Atrial Fibrillation. Part I: Study Rationale, Design and Assessment of Effectiveness. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(5):664-669. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-664-669>]
10. Глаголева Д.А., Дзаурова Х.М., Зельберг М.А., Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Крымкова М.А., Салпагарова А.И., Дулаев Л.О., Певзнер Д.В., Голицын С.П. Предварительные результаты проспективного рандомизированного исследования по сравнению эффективности и безопасности рефралона и амиодарона при кардиоверсии у больных пароксизмальной формой фибрилляции и трепетания предсердий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023;22(4):3527. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3527> [Gagloeva D.A., Dzaurova Kh.M., Zelberg M.A., Mironov N.Yu., Yuricheva Yu.A., Sokolov S.F., Krymukova M.A., Salpagarova A.I., Dulaev L.O., Pevzner D.V., Golitsyn S.P. Preliminary results of a prospective randomized study comparing the efficacy and safety of refralon and amiodarone in cardioversion in patients with paroxysmal atrial fibrillation and flutter. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(4):3527. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3527>]
11. Миронов Н.Ю., Влодзяновский В.В., Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П., Розенштраух Л.В., Чазов Е.И. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 2: оценка безопасности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2018;14(6):826-830. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-6-826-830> [Mironov N.Yu., Vlodzyanovskiy V.V., Yuricheva Yu.A., Sokolov S.F., Golitsyn S.P., Rosenstraukh L.V., Chazov E.I. Safety and Effectiveness of Electrical and Pharmacological Cardioversion in Persistent Atrial Fibrillation. Part 2: Assessment of Safety. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(6):826-830. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-6-826-830>]
12. Дзаурова Х.М., Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Влодзяновский В.В., Миронова Н.А., Лайович Л.Ю., Малкина Т.А., Зинченко Л.В., Соколов С.Ф., Голицын С.П. Эффективность и безопасность применения модифицированного протокола введения отечественного антиаритмического препарата III класса для купирования пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. *Терапевтический архив.* 2021;93(9):1052-1057. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.09.201008> [Dzaurova KM, Mironov NY, Yuricheva YA, Vlodzyanovsky VV, Mironova NA, Laiovich LY, Malkina TA, Zinchenko LV, Sokolov SF, Golitsyn SP. [Efficiency and safety of using the modified protocol for the administration of the domestic class III antiarrhythmic drug for the relief of paroxysmal atrial fibrillation]. *Ter Arkh.* 2021 Sep 15;93(9):1052-1057. Russian. PMID: 36286864. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.09.201008>]
13. Chevalier, P, Durand-Dubief, A, Burri, H. et al. Amiodarone versus placebo and class ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *JACC.* 2003 Jan;41(2):255-262. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)02705-5](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02705-5)



РОССИЙСКОЕ
МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО
ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

XXII ВСЕРОССИЙСКИЙ
КОНГРЕСС

АРТЕРИАЛЬНАЯ
ГИПЕРТОНΙΑ
2026

ОНЛАЙН-ТРАНСЛЯЦИЯ
18-19 МАРТА 2026 ГОДА
WWW.GIPERTONIK.RU

***Коняев В.В.¹, Свеклина Т.С.¹, Козлов В.А.^{2,3}, Колюбаева С.Н.¹,****Кучмин А.Н.¹, Октысюк П.Д.¹, Слизов П.А.¹**

МикроРНК КАК АСПЕКТ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

¹Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, Суворовский проспект, д. 63 а, г. Санкт-Петербург 191124, Российская Федерация;²ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Московский проспект, д. 15, г. Чебоксары 428015, Российская Федерация;³ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашской Республики, улица Михаила Сеспеля, д. 27, г. Чебоксары 428003, Российская Федерация

Сведения об авторах:

***Автор, ответственный за переписку:** Коняев Владислав Вячеславович, клинический ординатор, кафедра пропедевтики внутренних болезней, ВМедА им. С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; адрес: Суворовский проспект, д. 63 а, г. Санкт-Петербург 191124, Российская Федерация, e-mail: konyaevvladislav@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-8347-2286

Свеклина Татьяна Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ВМедА им. С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, ORCID: 0000-0001-9546-7049

Козлов Вадим Авиринович, д.б.н., к.м.н., доцент, профессор кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»; ведущий научный сотрудник, ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашской Республики, г. Чебоксары, Российская Федерация, ORCID: 0000-0001-7488-1240

Колюбаева Светлана Николаевна, д.б.н., профессор кафедры биологии, старший научный сотрудник, НИЛ ВМедА им. С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, ORCID: 0000-0003-2441-9394

Кучмин Алексей Николаевич, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ВМедА им. С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, ORCID: 0000-0003-2888-9625

Октысюк Полина Дмитриевна, клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней ВМедА им. С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, ORCID: 0000-0003-1956-2110

Слизов Павел Алексеевич, младший научный сотрудник, НИЛ (тканевой инженерии) НИО (медико-биологических исследований) НИЦ ВМедА им. С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, ORCID: 0000-0001-6885-5273

РЕЗЮМЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является широко распространенным клиническим синдромом, проявляющимся в исходе любого сердечно-сосудистого заболевания. Именно поэтому внимание исследователей разных стран приковано к проблеме молекулярных и патофизиологических аспектов этого синдрома. Несмотря на наличие существенного арсенала диагностических методик для постановки диагноза ХСН, клиницисты до сих пор сталкиваются со сложностями дифференциальной диагностики со схожими по клинической картине состояниями. В связи с чем научное сообщество сфокусировалось на различных эпигенетических регуляторных механизмах, обеспечивающих поддержание гомеостаза сердца. Одним из таких регуляторов является класс малых некодирующих РНК (микроРНК). МикроРНК являются

важными регуляторами транскрипции и посттранскрипционной экспрессии генов и, как считается, координируют трансляцию матричных РНК (мРНК). Различные виды микроРНК принимают участие не только в структурном ремоделировании сердца, но и апоптозе, ангиогенезе, а также хроническом воспалении, которые имеют место в развитии и прогрессировании ХСН. В настоящее время все больше исследований доказывают потенциал микроРНК в качестве диагностического маркера заболеваний, за счет присутствия во всех биологических жидкостях, устойчивости в образце, наличия надежных и точных методов диагностики. В данном обзоре основное внимание уделяется базовой биологии и механизму действия микроРНК в отношении патофизиологии ХСН.

Ключевые слова: микроРНК, хроническая сердечная недостаточность, эпигенетические факторы, сердечно-сосудистые заболевания, диагностические маркеры

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке. Авторский вклад (по системе Credit): Коняев В.В. – создание рукописи и ее редак-

тирование, проведение исследования; Свеклина Т.С. – концептуализация и методология исследования; Козлов В.А. – концептуализация и методология исследования; Колюбаева С.Н. – методология и администрирование данных; Кучмин А.Н. – создание рукописи и ее редактирование, администрирование данных; Октысюк П.Д. – создание черновика рукописи; Слизов П.А. – создание черновика рукописи.

 **KONYAEVVLADISLAV@YANDEX.RU**

Для цитирования: Коняев В.В., Свеклина Т.С., Козлов В.А., Колюбаева С.Н., Кучмин А.Н., Октысюк П.Д., Слизов П.А. МикроРНК как аспект диагностики хронической сердечной недостаточности: обзор литературы. Евразийский кардиологический журнал. 2025;(4):96-103. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2025-4-96-103>

Рукопись получена: 31.03.2025 | **Рецензия получена:** 24.06.2025 | **Принята к публикации:** 30.09.2025

© Группа авторов, 2025

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>



***Vladislav V. Konyaev¹, Tatiana S. Sveklna¹, Vadim A. Kozlov^{2,3}, Svetlana N. Kolyubaeva¹, Alexey N. Kuchmin¹, Polina D. Oktysyuk¹, Pavel A. Slizhov¹**

MIRNA PROFILING AS A DIAGNOSTIC FEATURE OF CONGESTIVE HEART FAILURE. A SCOPING REVIEW

¹S.M. KIROV MILITARY MEDICAL ACADEMY, 63A SUVOROVSKY AVE., ST. PETERSBURG 191124, RUSSIAN FEDERATION;

²I.N. ULJANOV CHUVASH STATE UNIVERSITY, MOSKOVSKY PROSPECT, 15, CHEBOKSARY 428015, RUSSIAN FEDERATION;

³POSTGRADUATE DOCTORS' TRAINING INSTITUTE, MIKHAIL SESPEL STREET, 27, CHEBOKSARY 428003, RUSSIAN FEDERATION

Information about authors:

***Corresponding author: Vladislav V. Konyaev**, clinical intern, Internal diseases propadeutics Department, S.M. Kirov Military Medical Academy, 63a Suvorovsky Ave., St. Petersburg 191124, Russian Federation, e-mail: konyaevvladislav@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-8347-2286

Tatiana S. Sveklna, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Internal diseases propadeutics Department, S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-9546-7049

Vadim A. Kozlov, Dr. of Sci. (Biol.), Cand. of Sci. (Med.), professor of the Department of medical biology with course of microbiology and virology, I.N. Uljanov Chuvash State University; Leading Researcher, Postgraduate Doctors' Training Institute, Cheboksary, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-7488-1240

Svetlana N. Kolyubaeva, Dr. of Sci. (Biol.), Professor of the biology department and senior fellow at the research laboratory, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation, ORCID: 0000-0003-2441-9394

Alexey N. Kuchmin, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Internal diseases propadeutics Department, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation, ORCID: 0000-0003-2888-9625

Polina D. Oktysyuk, clinical intern, Internal diseases propadeutics, Department, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation, ORCID: 0000-0003-1956-2110

Pavel A. Slizhov, junior researcher, SIL (tissue engineering) SID (Biomedical Research) of SIC, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-6885-5273

SUMMARY

Congestive heart failure (CHF) is a highly prevalent clinical syndrome that winds up any starting point of a cardiovascular continuum. It is therefore a precious point on the agenda for the world leading scientists and investigators, who aim to understand the full spectrum of its underlying molecular and pathophysiological defects. In spite of a wide range of modern diagnostics techniques, it is still a clinical burden to correctly diagnose CHF among other clinically similar nosology's. As a consequence, extreme attention is now brought to the epigenetics of a sustaining heart homeostasis. Small non-coding RNAs, called microRNAs (miRNAs) are considered to play an important role in cardiac metabolism management. MiRNA do not only regulate transcription and post-translational gene expression

patterns but also account for the matrixRNAs (mRNAs) translation. Various types of miRNAs are involved in certain pathophysiological processes, such as cardiac structural remodeling, cellular apoptosis, angiogenesis and persistent inflammation – all accounting for the CHF progression. Potential use of miRNAs as a CHF diagnostic biomarker is now actively proposed by a large number of studies. Reasons behind include their prevalence in all types of investigative fluids, sample stability and most importantly, an ability to be precisely spotted with the aid of modern techniques. Current article is primarily dedicated to the underlying biology of miRNAs action and their role in CHF development.

Keywords: miRNA, congestive heart failure, epigenetic signalling, cardiovascular diseases, diagnostic biomarkers

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions. All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. CRediT author statement: Konyaev V.V.: writing – review & editing, investigation; Sveklna T.S.: conceptualization and

methodology; Kozlov V.A.: conceptualization and methodology; Kolyubaeva S.N.: methodology and data curation; Kuchmin A.N.: writing – review & editing, data curation; Oktysyuk P.D.: writing – original draft; Slizhov P.A.: writing – original draft.

✉ KONYAEVVLADISLAV@YANDEX.RU

For citation: Vladislav V. Konyaev, Tatiana S. Sveklna, Vadim A. Kozlov, Svetlana N. Kolyubaeva, Alexey N. Kuchmin, Polina D. Oktysyuk, Pavel A. Slizhov. MiRNA profiling as a diagnostic feature of congestive heart failure. A scoping review. Eurasian heart journal. 2025;(4):96-103. (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2025-4-96-103>

Received: 31.03.2025 | **Revision Received:** 24.06.2025 | **Accepted:** 30.09.2025

© Collective of authors, 2025

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

Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) остается важнейшей проблемой современного здравоохранения. Наибольший вклад в структуру инвалидизации и смертности вносит ХСН, распространенность которой за последние 20 лет увеличилась с 6,1% до 8,2% [1]. Результаты Фрамингемского исследования показали, что риск развития ХСН у детей в будущем, у которых хотя бы один из родителей имел диагностированную ХСН, увеличивается на 70%, из чего следует, что примерно 18% случаев ХСН в этой популяции обусловлены наследственными факторами [2]. В соответствии с современными представлениями о механизмах развития ХСН, наиболее значительный вклад в генетическую предрасположенность к развитию этого состояния вносят однонуклеотидные полиморфизмы генов, участвующие в экспрессии белков рецепторного и ферментативного аппарата регуляции сердечно-сосудистой системы (ССС) [3]. Кроме однонуклеотидных замен, не ведущих к изменению аминокислотной последовательности белков, но меняющих экспрессию генов, ассоциированных с развитием ХСН, дополнительным механизмом патогенеза ХСН могут быть эпигенетические факторы или эпимутации – пластичные модификации, происходящие на уровне компактизации ДНК и гистонов, не меняющие генетический код, но меняющие экспрессию генов, регулируя доступность факторов транскрипции к промоторам генов. Среди известных эпигенетических механизмов регуляции активности генов можно назвать метилирование и ацетилирование ДНК, модификации гистонов и появление в результате транскрипции ДНК или синтеза исключительно РНК-синтетаз и/или РНК нуклеаз регуляторных некодирующих РНК, например, таких как микроРНК. Последние, являясь регуляторными элементами экспрессии гена на уровне трансляции, могут уничтожать мРНК (РНК-интерференция) [4], либо регулировать активность факторов транскрипции, подавляя трансляцию белков [5]. Изучение факторов эпигенетической регуляции, участвующих в формировании фенотипа ХСН, в настоящее время находятся в стадии накопления фактов, тем не менее, полученный массив данных уже достаточно велик, поэтому для более целостного восприятия необходимо структурирование имеющегося массива знаний.

Цель публикации – обобщить известные сведения о некоторых возможных эпигенетических путях развития хронической сердечной недостаточности.

МикроРНК как эпигенетический регулятор

Образование конкретных микроРНК может быть как эпизодическим явлением, не приводящим к серьезным последствиям, так и становиться постоянным процессом, запуская каскад самоподдерживающихся процессов патогенеза ССЗ и других заболеваний, в последствие осложняющихся развитием ХСН. Изменение эпигенетической регуляции может происходить в течение жизни, что является следствием особенностей образа жизни и воздействия факторов внешней среды (стресс, загрязнение окружающей среды, вредные и тяжелые производства, дефицит или избыток в воде микроэлементов, например, мышьяка или селена, вода с избытком хлорида натрия etc.) и приобретаемых вредных привычек (курение, чрезмерное употребление алкоголя, наркомания и т.п.) и объясняет, почему у людей даже с идентичным геномом (монозиготные близнецы), выросших в различающихся биогеохимических и социальных условиях, наблюдаются сильные различия клинических фенотипов и профилей риска ССЗ [6]. Следует отметить, что эпигенетические изменения, однажды возникнув, могут наследоваться как по отцовской, так и

материнской линии и передаваться из поколения в поколение на протяжении до шести поколений, даже в отсутствии поддерживающего влияния вызвавшей их причины [7]. Унаследованные эпигенетические сигналы у потомства могут привести к преждевременным изменениям в транскрипции и ранним фенотипам ССЗ (дисфункция эндотелия, диастолическая дисфункция, гипертрофия левого желудочка, аномалии скелетных мышц). Эпигенетическое ремоделирование профилей экспрессии индивидуальных геномов может способствовать непосредственно наблюдаемой в настоящее время пандемии кардиометаболических нарушений, воспалительных изменений и сопутствующих заболеваний, являющихся причинно-следственными факторами развития ХСН [8].

Среди эпигенетических факторов наиболее весомый вклад в систему транскрипционной и посттранскрипционной регуляции при заболеваниях сердца и кровеносных сосудов вносит относительно недавно открытый класс малых некодирующих РНК, называемых микроРНК (миРНК), которые, как полагают, «тонко настраивают» трансляцию матричных РНК (мРНК) [9].

МикроРНК – это короткие некодирующие молекулы РНК, состоящие из 21–25 нуклеотидов, которые не принимают прямого участия в синтезе белка, но при этом вносят свой вклад в транскрипционную и посттранскрипционную экспрессию генов и потому их относят к эпигенетическим факторам регуляции. МикроРНК обнаруживаются во всех типах микроорганизмов, включая бактерии и вирусы [10]. К настоящему времени описано около 2000 микроРНК, а также их присутствие в различных биологических жидкостях (плазме, сыворотке, моче и т.д.) и участие в различных процессах как в физиологических условиях, так и при патологии, но лишь у некоторых микроРНК определены функции *in vivo*. Биогенез и взаимодействие мРНК и микроРНК на этапе трансляции белка показан на рисунке. Кроме канонического пути биогенеза микроРНК, зависимые от белков Drosha и Dicer, существуют пути их синтеза без участия этих белков [11].

Как правило, микроРНК комплементарно взаимодействуют с мРНК-мишеней, в конечном итоге это приводит к деградации мРНК и, соответственно, прекращению трансляции конкретного белка несмотря на то, что транскрипция его мРНК может продолжаться. Кроме того, описано взаимодействие микроРНК и с другими участками мРНК, такими как 5'-нетранслируемая область, кодирующая последовательность и непосредственно с промоторами генов. Таким образом, микроРНК могут оказывать влияние на все этапы экспрессии гена – от активации промотора, до блокады трансляции. Соответственно влияние микроРНК на экспрессию их генов-мишеней процесс динамичный и многофакторный и зависит от субклеточного расположения микроРНК, интенсивности транскрипции микроРНК и мРНК-мишеней, сродства микроРНК и мРНК [12] (рис. 1).

Разновидности микроРНК и индуцированные микроРНК механизмы формирования ХСН

МикроРНК встречаются как в виде внутриклеточных (цитоплазматических) формы, так и виде внеклеточных форм. Внеклеточные микроРНК в жидкостях организма стабильно существуют в так называемой «упаковке» в виде экзосом. Внеклеточные микроРНК могут быть загружены в липопротеины высокой плотности (ЛПВП) или связаны белком AGO2 вне везикул. Все эти три способа действия защищают микроРНК от деградации и гарантируют их стабильность. Благодаря таким механизмам защиты, микроРНК имеют потенциал в качестве кандидатов на роль неинвазивных биомаркеров различных онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний [17].

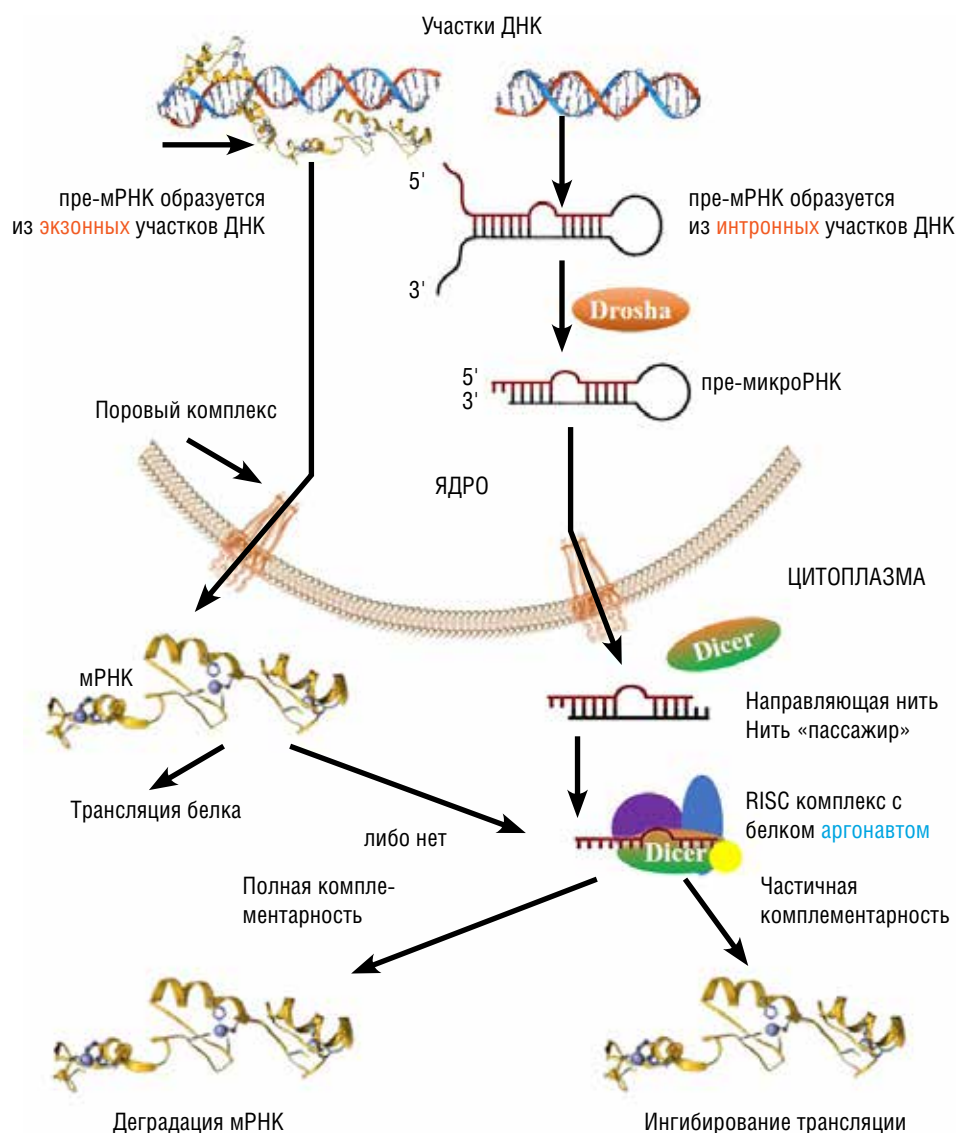


Рисунок 1. Биогенез и взаимодействие мРНК и микроРНК (рисунок авторов, по Novina C.D., Sharp P.A., 2004 [13])

Описание рисунка. Биогенез микроРНК наиболее часто регулируется за счет канонического пути. В данном случае гены микроРНК происходят из межгенных, интронных, экзонных или полицистронных локусов путем транскрипции РНК-полимеразой II в длинный первичный транскрипт микроРНК (при-микроРНК). Эта при-микроРНК впоследствии расщепляется рибонуклеазой Drosha с образованием пре-микроРНК – шпильковой структуры длиной 70 нуклеотидов. Далее другая рибонуклеаза, Dicer, перерабатывает пре-микроРНК с образованием микроРНК длиной 22 нуклеотида – микроРНК*-дуплекс. Две нити этого дуплекса неполностью комплементарны друг другу, и после загрузки в РНК-индуцируемый комплекс выключения гена (RISC – RNA-Induced Silencing Complex) путём объединения с одним из белков семейства Argonaute (AGO) и двух вспомогательных белков PACT (белковый активатор интерферона, индуцируемый протеинкиназой) и TRBP (белок, связывающий транскрипцию РНК TAR вируса ВИЧ [1]) одна из двух нитей, «пассажир», разрушается, а другая, «направляющая», доставляется к своей мРНК-мишени [13]. Комплекс RISC распознает мРНК-мишени за счет своей стартовой последовательности, которая обычно охватывает нуклеотиды в позициях 2–7 зрелой микроРНК. Из-за небольшого размера стартовой последовательности или несовершенства спаривания оснований несколько микроРНК могут регулировать одну мРНК-мишень, и наоборот, одна микроРНК может распознавать несколько мРНК-мишеней.

В результате нацеливания на мРНК микроРНК регулируют экспрессию генов, либо подавляя трансляцию транскрипта в случае неполного спаривания оснований микроРНК с мРНК, либо способствуя его дегградации в случае полной комплементарности микроРНК и мРНК [14-16].

Figure 1. mRNA and miRNA biogenesis and interactions (original picture, adapted from Novina C.D., Sharp P.A., 2004 [13])

Description of the figure. There is a certain canonical regulation pattern of miRNA biogenesis. Primarily, long strain of pri-miRNA is synthesized by RNAPolymerase II via transcription of various genome patterns, including introns, exons or polycistronic loci. Pri-miRNA is then denaturated into a pri-miRNA hairpin, comprsizing 70 nbp by another ribonuclease - Drosha, with its following conversion into double stranded miRNA*-duplex (22 nbp) by the Dicer ribonuclease. The duplex strands are not fully complementary to each other. Thus, as they are later joined together and aploaded into an RNA-induced silencing complex (RISC) with the aid of supplementary proteins (AGO family protein, PACT and TRBP proteins [1]) one of the strands, called "landing strand" is denatured while the "leading strand" gets delivered to its target-mRNA [13]. RISC identifies target-mRNA through its starting nucleotides pattern covering loci 2-7 of the miRNA. However, due to the small size and imperfect nature of the binding site few miRNA are able to regulate one target-mRNA and vice versa. As a result, miRNAs regulate gene expression either by inhibiting translation through incomplete miRNA-mRNA base pairing or by accelerating its degradation in case of full complementarity with a target-mRNA [14-16].

Гомеостаз в сердце поддерживается за счет динамических межклеточных взаимодействий. Когда он нарушается, например, в ответ на повреждение миокарда, происходит ремоделирование сердца. При этом такие изменения затрагивают не только основной структурно-функциональный элемент сердца – кардиомиоцит, но и другие клеточные ряды (фибробласты, клетки гладкой мускулатуры сосудов, эндотелиальные и иммунные клетки). Патологическая концентрическая гипертрофия миокарда является независимым фактором риска и показателем неблагоприятного прогноза у пациентов с СН. Стоит отметить, что в данном случае микроРНК играют далеко не последнюю роль в регуляции процессов структурной перестройки, при этом они могут выступать как в качестве повреждающих, так и кардиопротекторных факторов. Например, экспрессия микроРНК-155 была не только активирована, но и положительно коррелировала с индексом массы левого желудочка, который является прогностическим маркером у пациентов с СН. При исследовании микроРНК-155 в лабораторных условиях на трансгенных животных также подтверждено непосредственное участие в ремоделировании сердца. Нокаут микроРНК-155 снижал структурную перестройку за счёт ее воздействия на индуцируемый опухолевым белком p53 ядерный белок 1 (TP53INP1) [18]. Развитие гипертрофии миокарда тесно связано с кардиальными стрессорными факторами, в ответ на которые фибробласты сердца начинают секретировать микроРНК-р-21-3р и микроРНК-27а-5р, которые могут поглощаться кардиомиоцитами, и потенцировать гипертрофию посредством трансляционного ингибирования белков SORBS2 или PDLIM5. Кроме того, в ответ на стресс кардиомиоциты в межклеточную среду выделяют экзосомы [19,20], богатые микроРНК-27а, микроРНК-28-3р и микроРНК-34а. Они поглощаются соседними кардиомиоцитами, активируя сигнальный путь Nrf2/ARE, что приводит к гипертрофии миокарда [21,22]. Далеко не последнее место в развитии СН занимает микроРНК-195-3р. По диагностической значимости уровень экспрессии этой микроРНК в значительной степени уступал исследованию связи плазменных концентраций NTproBNP и фракции выброса левого желудочка. Тем не менее оказалось, что сверхэкспрессия микроРНК-195-3р в миокарде под контролем промотора гена α -цепи миозина приводит к патологическому ремоделированию сердца. Гипертрофия миокарда с дезорганизацией кардиомиоцитов и, в последующем, расширение желудочков, непосредственно вели к потере эффективности их сокращения [23]. Исследования функции микроРНК-375-3р также выявили ее связь с гипертрофией миокарда. Подавление экспрессии этой микроРНК уменьшало количество BNP и β -МНС (изоформа тяжелой цепи миозина) в первичных кардиомиоцитах крыс, обработанных ангиотензином II, что указывает на стимулирующее воздействие микроРНК-375-3р на гипертрофию. Однако экспрессия микроРНК-375-3р временно увеличивалась, но затем снижалась в миокарде крыс с моделью поперечного сужения аорты (ТАС) и в модели гипертрофии первичных кардиомиоцитов, вызванной ангиотензином II. Этот аномальный паттерн экспрессии показал, что miR-375-3р может играть регулируемую роль только на ранних стадиях гипертрофии сердца [24].

Механизмы развития фиброза сердца при участии микроРНК

МикроРНК-208 является одной из наиболее специфических для сердца. Она связана с патогенезом гипертрофии, аритмии, инфаркта миокарда, фиброза миокарда, коронарного атеросклероза и сердечной недостаточности. МикроРНК-208 включает два подтипа: микроРНК-208а, кодируемый в интроне гена α -МНС

(тяжелая цепь миозина альфа, *Myh6*), и микроРНК-208b, кодируемый геном β -МНС (*Myh7*), оба гена которых расположены в 14-й хромосоме человека. Сверхэкспрессия микроРНК-208а подавляет TNAP1 (ген TNAP1 кодирует белок, содержащий домен TNAP, участвующий в пролиферации эндотелиальных клеток и проапоптотических процессах, а также предположительно является фактором транскрипции (OMIM * 609520) и экспрессию миостатина, тем самым способствуя патологической гипертрофии кардиомиоцитов и фиброзу. Циклин-зависимый ингибитор киназы 1A (p21), регулятор клеточного цикла на стадии G1, является одной из мишеней микроРНК-208 и активируется миостатином. Снижение экспрессии способствует выработке АФК, по сути, воздействуя на p21, что приводит к апоптозу кардиомиоцитов [25]. Эксперименты, проведенные на клетках сердца крыс, показывают, что TGF- β (трансформирующий фактор роста бета – белок-цитокин), регулятор пролиферации, клеточной дифференцировки и ряда аналогичных функций в большинстве клеток индуцирует экспрессию микроРНК-208а в условиях механического растяжения, а активация экспрессии микроРНК-208а, в свою очередь, способствует экспрессии эндоглина и стимулирует образование коллагена I, в результате чего кардиомиоциты дифференцируются в миофибробласты, что становится причиной фиброза сердца [26].

МикроРНК и нарушение обмена кальция в миокарде

Множество микроРНК также могут влиять на Ca^{2+} -зависимый путь развития СН. Такие молекулы, как микроРНК-1, микроРНК-145, микроРНК-26, микроРНК-133 оказывают кардиопротекторное действие. Было показано, что степень экспрессии микроРНК-1 у исследуемых снижалась по мере увеличения класса СН по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA). Этот эффект был сильнее у пациентов с IV классом по NYHA, чем у пациентов со II или III классом. Также была доказана значительная отрицательная корреляция между снижением экспрессии микроРНК-1 в сыворотке крови и гипертрофией левого желудочка [21]. МикроРНК-145 также способна оказывать влияние на внутриклеточный гомеостаз Ca^{2+} . Кардиопротекторные эффекты обусловлены преимущественно изменением передачи сигналов β -адренорецептора и хроническим ингибированием гиперактивированных каскадов Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой протеинкиназы II. Это предотвращает структурные изменения в сердце: снижает фиброз миоцитов и улучшает сократительную способность, положительно влияя на электрофизиологические свойства миокарда [27]. Исследования на миоцитах HL-1 и миоцитах, выделенных у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий, показали, что аномальные уровни экспрессии микроРНК-208 подавляют экспрессию и функцию субъединиц Ca^{2+} -каналов L-типа ($\alpha 1c$ и $\beta 2$, кодируемых генами *CACNA1C* и *CACNB2* соответственно) и Ca^{2+} -насоса саркоплазматического ретикулума (SERCA2), выступая в качестве важного посредника нарушения регуляции внутриклеточных концентраций Ca^{2+} во время ремоделирования предсердий [28].

МикроРНК и ремоделирование сердца индуцированное перегрузкой давлением

Кроме того, было обнаружено, что количество микроРНК-217 увеличено в сердцах пациентов с СН, а экзогенная сверхэкспрессия микроРНК-217 в кардиомиоцитах в модели СН, вызванной сужением грудной аорты, продемонстрировала усиление сердечной дисфункции и ремоделирования сердца, индуцированными перегрузкой давлением. Интересно, что микроРНК-217 не только напрямую регулирует гипертрофию сердца, но и кос-

венно способствует сердечному фиброзу через внеклеточные везикулы, полученные из кардиомиоцитов, воздействуя на PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted – фосфатаза с двойной субстратной специфичностью, продуцируемая одноименным геном PTEN) в обеих клетках. Аналогичным образом работает микроРНК-21 в модели СН, вызванной поперечным сужением аорты. Биоинформационный анализ позволил установить, что обогащённая микроРНК-21 также определяет взаимодействие между макрофагами и фибробластами и способствует пролиферации миофибробластов, что приводит к кардиофиброзу [21].

Помимо этих механизмов повышение экспрессии микроРНК-145 ингибирует SOX9-опосредованную передачу (SOX9 – транскрипционный фактор, продуцируемый одноименным геном) сигналов в сигнальном пути АКТ/GSK-3 β / β -катенина (GSK-3 β – внутриклеточная серин/треониновая киназа, участвующая в регуляции метаболизма, клеточной пролиферации, апоптоза и др. Ингибирует белок β -катенин, участвующий в клеточной адгезии и регуляции экспрессии генов сигнальном пути Wnt, регулирующий эмбриогенез и клеточную дифференцировку [29]), а также блокирует MAP3K3 (цитозольная серин/треониновая протеинкиназа семейства MAP3K, продуцируемая геном MAP3K3), приводя в конечном итоге к улучшению сердечной функции и уменьшению фиброза сердца, подавляя прогрессию сердечной недостаточности [30,31]. К другим антифиброзным микроРНК относятся микроРНК-24, -29, -30, -31 и -133, в то время как микроРНК-133 и -30 регулируют экспрессию фактора роста соединительной ткани – ключевой молекулы в процессе фиброза, которая стимулирует синтез внеклеточного матрикса. Было замечено, что повышенная экспрессия микроРНК-133 и микроРНК-30 может снижать синтез фактора роста соединительной ткани, и, как следствие, приводит к уменьшению отложения коллагена [21].

Помимо гипертрофии и фиброза, как ведущих факторов развития СН, важную роль в течении заболеваний сердца представляют апоптоз, ангиогенез, а также хроническое воспаление.

МикроРНК и сосудистое русло миокарда

Прогрессирование гипертрофического роста вплоть до СН происходит без дополнительного образования новых кровеносных сосудов и связано со снижением плотности капилляров. На сегодняшний день известно, что нарушение взаимодействия между кардиомиоцитами и эндотелиальными клетками в основном связано с паракринными факторами роста, выделяемыми кардиомиоцитами. Они включают различные секретируемые частицы, в том числе белки и пептиды, такие как факторы роста, гормоны, цитокины и белки внеклеточного матрикса. МикроРНК как молекула, имеющая важное значение в паракринной регуляции, тоже не является исключением [32]. В регуляции миокардиального ангиогенеза продемонстрировала свою роль микроРНК-200с-3р. При повышении ее уровня, за счет высвобождения гипертрофированными кардиомиоцитами с помощью экзосом, осуществляется влияние на эндотелиальные клетки. Следствием чего стало истончение капилляров и снижение ангиогенной способности, путем ингибирования экспрессии многих генов, которые ранее были связаны с поддержанием нормального роста и подвижности клеток (CFL2, IL-8, RECK, NDN), апоптоза клеток (PMAIP1), регуляции передачи сигналов (KDELС1) или межклеточных коммуникаций (VAMP7 и LRRK2) [33]. Другую связь микроРНК с сосудистой сетью сердца показывает исследование, направленное на изучение микро-везикул с высоким содержанием микроРНК-205-5р, результаты которого описывают подавляющее влияние на ангиогенез, за счет воздействия на один из ключевых элементов – фактор роста эндотелия сосудов (VEGFA) [34].

Противоположный эффект оказывает микроРНК-126. Она потенцирует образование сосудов *de novo* в миокарде, что вызывает все больший интерес с точки зрения терапевтической модели для лечения ишемии миокарда и СН. Помимо этого, микроРНК-126 участвует в регуляции воспаления в сосудистой стенке, контролирует экспрессию молекул адгезии VCAM-1, ICAM-1, E-SEL в эндотелиоцитах, оказывая таким образом атеропротекторные свойства [35].

МикроРНК и апоптоз кардиомиоцитов

Апоптоз или запрограммированная гибель клеток обычно обеспечивает надлежащий функциональный и метаболический гомеостаз в многоклеточных организмах. Как и в случае с другими эукариотическими клетками, апоптоз в кардиомиоцитах может быть вызван активацией двух основных путей: внешнего пути, который опосредован рецепторами смерти, и внутреннего пути, который включает митохондриальную проницаемость или трансмембранный потенциал. Известно, что оба пути активируют каспазы-инициаторы (Casp8,9,10) и, наконец, исполнителя апоптоза, каспазу-3 (Casp3). Ряд исследований демонстрируют, что микроРНК-133 и -874 отрицательно регулируют экспрессию Casp3 и Casp8 соответственно и защищают кардиомиоциты от гибели, вызванной окислительным стрессом. Помимо каспаз различные микроРНК также нацелены на семейство В-клеточных лимфом-2 (Bcl2) в рамках внутреннего пути митохондриального апоптоза. Функционально эти микроРНК можно было бы разделить на антиапоптотические и проапоптотические подсемейства. В настоящее время сообщается, что микроРНК-15b, -30b, -34a способствуют гибели клеток кардиомиоцитов путем подавления экспрессии генов Bcl2 (антиапоптотических), тогда как микроРНК-149 и -24 подавляют апоптоз, нацеливаясь на проапоптотические гены PUMA и Bim [36].

Так, например, мишенью для семейства микроРНК-30 является белок p53. При апоптозе, вызванном окислительным стрессом, снижение уровня микроРНК-30 приводит к повышению уровня p53 и белка, связанного с динаменом-1 (Drp1), который инициирует деление митохондрий, что в конечном итоге приводит к апоптозу [37]. МикроРНК-34a аналогично регулирует экспрессию Casp3, Bcl2 и Bax, и способствует апоптозу. О повышении экспрессии также сообщалось в работах, изучающих кардиотоксичность, вызванную доксорубицином. Также рост количества miR-34a наблюдалось как в сыворотке крови пациентов с острым инфарктом миокарда, так и у крыс, подвергшихся инфаркту миокарда [38]. Индукцию клеточного апоптоза также обеспечивает микроРНК-15b в скомпрометированных гипертрофией кардиомиоцитах, за счет нарушения митохондриального мембранного потенциала. Повышенная экспрессия способствовала гибели кардиомиоцитов при моделировании ишемии/реперфузии, в то время как блокирование экспрессии микроРНК-15b оказывало цитопротекторное действие, путем влияния на уровень белка Bcl2 [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МикроРНК все больше демонстрируют свой многообещающий потенциал в качестве уникальных молекулярных маркеров, иллюстрирующих последовательность метаболических путей, лежащих в основе сердечной недостаточности. Следовательно, необходимо более тщательно определить типы молекул микроРНК в качестве эпигенетических модуляторов, участвующих в возникновении и развитии заболевания. Представленные в данном обзоре микроРНК участвуют в регуляции основных процессов, таких как гипертрофия, фиброз, апоптоз, и воспаление, связанных с дисфункцией камер сердца и развитием ХСН. Имеющиеся

данные позволяют продемонстрировать потенциал микроРНК в качестве метода диагностики и прогнозирования заболевания. В то же время для того, чтобы циркулирующие микроРНК вошли в клиническую практику, они должны соответствовать ряду критериев эффективного биомаркера: высокая чувствительность и специфичность в отношении заболевания; исследование с помощью неинвазивных методик; возможность раннего выявления заболевания; чувствительность к динамике заболевания; устойчивость к деградации в образце; возможность точного и надёжного выявления; экономическая доступность, а также ясность для врача и пациента. МикроРНК соответствуют многим из этих критериев. Они характеризуются высокой стабильностью и точностью обнаружения с высокой чувствительностью и специфичностью благодаря их уникальной последовательности. Молекулы циркулирующей микроРНК впервые были обнаружены в крови, но последующие исследования выявили их присутствие во всех известных биологических жидкостях. Как упоминалось выше, часть внеклеточной микроРНК после синтеза упаковывается в двойную клеточную мембрану и в виде экзосом покидает клетку. Экзосомы обеспечивают высокую стабильность даже при длительном хранении, а также устойчивость к неблагоприятным условиям окружающей среды, таким как высокая температура или многократное замораживание и оттаивание, экстремальные значения pH и защита от рибонуклеазной активности [40,41].

Несмотря на положительные стороны, использование микроРНК, как клинического биомаркера, сопровождается рядом серьезных ограничений. Исследователи до сих пор сталкиваются с отсутствием определенности в участии тех или иных представителей микроРНК в различных биологических процессах в организме. Также отсутствуют стандарт по способу получения и обработки имеющихся образцов, их оценки и интерпретации результатов в популяции с учетом этнических или географических различий, а также возраста и пола. Это обусловлено недостаточной согласованностью по поводу применяемой стратегии в диагностике микроРНК при различных заболеваниях между разными группами исследователей [42].

Таким образом, диагностическая ценность микроРНК со временем несомненно растёт, но наряду с этим возникает все большая потребность в продолжении клинических исследований и исследований на животных, чтобы подтвердить их патофизиологическую функцию в сердце при сердечной недостаточности и их полезность в клинической практике. Это важно не только с точки зрения диагностики, но и потенциальной роли микроРНК как терапевтической модели для лечения ХСН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

- Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., и соавт. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА – ХСН. Кардиология. 2021;61(4):4-14. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628> [Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. Kardiologiya. 2021;61(4):4-14. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628>]
- Lee D.S., Pencina M.J., Benjamin E.J., et al. Association of parental heart failure with risk of heart failure in offspring. N Engl J Med. 2006;355:138-47. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052948>
- Skrzynia C., Berg J.S., Willis M.S., Jensen B.C. Genetics and heart failure: a concise guide for the clinician. Curr Cardiol Rev. 2015;11(1):10-7. <https://doi.org/10.2174/1573403x09666131117170446>
- Chen S., Feng J., Ma L., et al. RNA interference technology for anti-VEGF treatment. Expert Opin Drug Deliv. 2014;11(9):1471-1480. <https://doi.org/10.1517/17425247.2014.926886>
- Tian C., Gao L., Rudebush T.L., et al. Extracellular Vesicles Regulate Sympatho-Excitation by Nrf2 in Heart Failure. Circ Res. 2022;131(8):687-700. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.122.320916>
- Qin X., Karlsson I.K., Wang Y., et al. The epigenetic etiology of cardiovascular disease in a longitudinal Swedish twin study. Clin Epigenetics. 2021;13(1):129. <https://doi.org/10.1186/s13148-021-01113-6>
- Xavier M.J., Roman S.D., Aitken R.J., Nixon B. Transgenerational inheritance: how impacts to the epigenetic and genetic information of parents affect offspring health. Hum Reprod Update. 2019;25(5):518-540. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz017>
- Desai A.S., Lam C.S.P., McMurray J.J.V., Redfield M.M. How to Manage Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Practical Guidance for Clinicians. JACC Heart Fail. 2023;11(6):619-636. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.03.011>
- Small E.M., Frost R.J., Olson E.N. MicroRNAs add a new dimension to cardiovascular disease. Circulation. 2010;121(8):1022-1032. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.889048>
- Абашкин В.М., Дмитрук О.Г., Щербин Д.Г. Малые некодирующие РНК: биологическая роль и биомедицинское применение. Известия Национальной Академии Наук Беларуси. Серия биологических наук. 2018;63(2):232-244. <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2018-63-2-232-244> [Abashkin V.M., Dzmitruk O.G., Shcharbin D.G. Small non-coding RNA: biological functions and biomedical application. Vestsi Natsyannaf'nai akademii navuk Belarusi. Seryya biyalagichnykh navuk. 2018;63(2):232-244. (In Russ.). <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2018-63-2-232-244>]
- Ha M., Kim V.N. Regulation of microRNA biogenesis. Nat Rev Mol Cell Biol. 2014;15(8):509-524. <https://doi.org/10.1038/nrm3838>
- O'Brien J., Hayder H., Zayed Y., Peng C. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. Front Endocrinol (Lausanne). 2018;9:402. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00402>
- Novina C.D., Sharp P.A. The RNAi revolution. Nature. 2004;430(6996):161-164. <https://doi.org/10.1038/430161a>
- Rani V., Sengar R.S. Biogenesis and mechanisms of microRNA-mediated gene regulation. Biotechnol Bioeng. 2022;119(3):685-692. <https://doi.org/10.1002/bit.28029>
- Roberts L.B., Kapoor P., Howard J.K., et al. An update on the roles of immune system-derived microRNAs in cardiovascular diseases. Cardiovasc Res. 2021;117(12):2434-2449. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab007>
- García-López J, Briño-Enríquez MA, Del Mazo J. MicroRNA biogenesis and variability. Biomol Concepts. 2013;4(4):367-380. <https://doi.org/10.1515/bmc-2013-0015>
- van Rooij E., Olson E.N. MicroRNAs: powerful new regulators of heart disease and provocative therapeutic targets. J Clin Invest. 2007;117(9):2369-2376. <https://doi.org/10.1172/JCI33099>
- Cao R.Y., Li Q., Miao Y., et al. The Emerging Role of MicroRNA-155 in Cardiovascular Diseases. Biomed Res Int. 2016;2016:9869208. <https://doi.org/10.1155/2016/9869208>
- Valadi H., Ekström K., Bossios A., et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. Nat Cell Biol. 2007;9(6):654-659. <https://doi.org/10.1038/ncb1596>
- Edgar J.R. Q&A: What are exosomes, exactly? BMC Biol. 2016;14:46. <https://doi.org/10.1186/s12915-016-0268-z>
- Sygitowicz G., Maciejak-Jastrzębska A., Sitkiewicz D. MicroRNAs in the development of left ventricular remodeling and postmyocardial infarction heart failure. Pol Arch Intern Med. 2020;130(1):59-65. <https://doi.org/10.20452/pamw.15137>
- Huang Y., Huang Y., Cai Z., et al. MiR-21-3p inhibitor exerts myocardial protective effects by altering macrophage polarization state and reducing excessive mitophagy. Commun Biol. 2024;7(1):1371. <https://doi.org/10.1038/s42003-024-07050-3>
- van Rooij E., Sutherland L.B., Liu N., et al. A signature pattern of stress-responsive microRNAs that can evoke cardiac hypertrophy and heart failure. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103(48):18255-18260. <https://doi.org/10.1073/pnas.0608791103>
- Feng H., Wu J., Chen P., et al. MicroRNA-375-3p inhibitor suppresses angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy by promoting lactate dehydrogenase B expression. J Cell Physiol. 2019;234(8):14198-14209. <https://doi.org/doi:10.1002/jcp.28116>
- Mohammadi A., Balizadeh Karami A.R., Dehghan Mashtani V., et

- al. Evaluation of Oxidative Stress, Apoptosis, and Expression of MicroRNA-208a and MicroRNA-1 in Cardiovascular Patients. *Rep Biochem Mol Biol*. 2021;10(2):183-196. <https://doi.org/10.52547/rbmb.10.2.183>
26. Zhang X.T., Xu M.G. Potential link between microRNA-208 and cardiovascular diseases. *J Xiangya Med* 2021;6:12. <https://doi.org/10.21037/jxym-21-8>
27. Liu Z., Tao B., Fan S., et al. Over-expression of microRNA-145 drives alterations in β -adrenergic signaling and attenuates cardiac remodeling in heart failure post myocardial infarction. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(12):11603-11622. <https://doi.org/10.18632/aging.103320>
28. Shyu K.G., Wang B.W., Cheng W.P., Lo H.M. MicroRNA-208a Increases Myocardial Endoglin Expression and Myocardial Fibrosis in Acute Myocardial Infarction. *Can J Cardiol*. 2015;31(5):679-690. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.12.026>
29. MacDonald B.T., Tamai K., He X. Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *Dev Cell*. 2009;17(1):9-26. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2009.06.016>
30. Cui S., Liu Z., Tao B., et al. miR-145 attenuates cardiac fibrosis through the AKT/GSK-3 β / β -catenin signaling pathway by directly targeting SOX9 in fibroblasts. *J Cell Biochem*. 2021;122(2):209-221. <https://doi.org/10.1002/jcb.29843>
31. Liu Y., Hu J., Wang W., Wang Q. MicroRNA-145 Attenuates Cardiac Fibrosis Via Regulating Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase Kinase 3. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2023;37(4):655-665. <https://doi.org/10.1007/s10557-021-07312-w>
32. Yuan Y., Mei Z., Qu Z., et al. Exosomes secreted from cardiomyocytes suppress the sensitivity of tumor ferroptosis in ischemic heart failure. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):121. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01336-4>
33. Ottaviani L., Juni R.P., de Abreu R.C., et al. Intercellular transfer of miR-200c-3p impairs the angiogenic capacity of cardiac endothelial cells. *Mol Ther*. 2022;30(6):2257-2273. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2022.03.002>
34. Çakmak H.A., Demir M. MicroRNA and Cardiovascular Diseases. *Balkan Med J*. 2020;37(2):60-71. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.1.94>
35. Головенкин С.Е., Никулина С.Ю., Бубнова М.Г., и соавт. Влияние генетических особенностей пациентов на систолическую и диастолическую функцию после острого инфаркта миокарда (обзор литературы). *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5536. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5536>
[Golovenkin S.E., Nikulina S.Yu., Bubnova M.G., et al. Influence of genetic characteristics of patients on systolic and diastolic function after acute myocardial infarction: a literature review. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5536. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5536>]
36. Yan Z., He J.L., Guo L., et al. Activation of caspase-12 at early stage contributes to cardiomyocyte apoptosis in trauma-induced secondary cardiac injury. *Sheng Li Xue Bao*. 2017;69(4):367-377. PMID: 28825094.
37. Wang J., Liew O.W., Richards A.M., Chen Y.T. Overview of MicroRNAs in Cardiac Hypertrophy, Fibrosis, and Apoptosis. *Int J Mol Sci*. 2016;17(5):749. <https://doi.org/10.3390/ijms17050749>
38. Pan J., Zhou L., Lin C., et al. MicroRNA-34a Promotes Ischemia-Induced Cardiomyocytes Apoptosis through Targeting Notch1. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022;2022:1388415. <https://doi.org/10.1155/2022/1388415>
39. Liu L., Zhang G., Liang Z., et al. MicroRNA-15b enhances hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis of cardiomyocytes via a mitochondrial apoptotic pathway. *Apoptosis*. 2014;19(1):19-29. <https://doi.org/10.1007/s10495-013-0899-2>
40. Ho P.T.B., Clark I.M., Le L.T.T. MicroRNA-Based Diagnosis and Therapy. *Int J Mol Sci*. 2022;23(13):7167. <https://doi.org/10.3390/ijms23137167>
41. Kramna D., Riedlova P., Jirik V. MicroRNAs as a Potential Biomarker in the Diagnosis of Cardiovascular Diseases. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(7):1329. <https://doi.org/10.3390/medicina59071329>
42. Kablak-Ziembicka A., Badacz R., Okarski M., et al. Cardiac microRNAs: diagnostic and therapeutic potential. *Arch Med Sci*. 2023;19(5):1360-1381. <https://doi.org/10.5114/aoms/169775>

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ / SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES

EVENT TITLE	EVENT LOCATION	DATE OF THE EVENT	LINK
-------------	----------------	-------------------	------

ДЕКАБРЬ 2025 | DECEMBER 2025

XIII Всероссийский конгресс «Легочная гипертензия 2025»	онлайн	10.12.2025-11.12.2025	https://www.gipertonik.ru/kongress-10-11-dec-2025
EACVI 2025	Vienna, Austria	11.12.2025-13.12.2025	https://www.escardio.org/Congresses-Events/EACVI-Congress

ЯНВАРЬ 2026 | JANUARY 2026

Advanced Cardiovascular Intervention of British Cardiovascular Intervention Society	London, United Kingdom	28.01.2026-30.01.2026	https://www.millbrook-events.co.uk/event/BCISACI26/summary
---	------------------------	-----------------------	---

ФЕВРАЛЬ 2026 | FEBRUARY 2026

International Stroke Conference 2026	New Orleans, Louisiana	04.02.2026-06.02.2026	https://professional.heart.org/en/meetings/international-stroke-conference
VIII международная конференция «Кардиоэндокринология 2026»	онлайн	05.02.2026	https://cardio-eur.asia/conferences
Respiratory Failure and Mechanical Ventilation (RFMV)	Rotterdam, Netherlands	12.02.2026-14.02.2026	https://channel.ersnet.org/event-334-respiratory-failure-and-mechanical-ventilation-conference-2026
European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions Summit 2026	Munich, Germany	19.02.2026-20.02.2026	https://www.escardio.org/Congresses-Events/EAPCI-Summit

МАРТ 2026 | MARCH 2026

EPI Lifestyle Scientific Sessions 2026	Boston, Massachusetts	17.03.2026-20.03.2026	https://professional.heart.org/en/meetings/epi-lifestyle
XXII Всероссийский конгресс «Артериальная гипертензия – 2026»	онлайн	18.03.2026-19.03.2026	https://www.gipertonik.ru
ESC Acute CardioVascular Care 2026	Lisbon, Portugal	20.03.2026-21.03.2026	https://www.escardio.org/Congresses-Events/Acute-Cardiovascular-Care

АПРЕЛЬ 2026 | APRIL 2026

VIII международная конференция «Кардиопульмонология 2026»	онлайн	02.04.2026	https://cardio-eur.asia/conferences
---	--------	------------	---

МАЙ 2026 | MAY 2026

XIV Евразийский конгресс кардиологов	гибрид	13.05.2026-14.05.2026	https://cardio-eur.asia/conferences
III международная конференция «Кардиогастроэнтерология 2026»	онлайн	21.05.2026	https://cardio-eur.asia/conferences